

Sarkoidoz Tanısında Alveolokapiller Membran Klirensi ve Ga-67 İlişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ALVEOLAR-CAPILLARY MEMBRANE CLEARANCE OF AEROLIZED TC-99M DTPA AND GA-67 UPTAKE IN THE DIAGNOSIS OF SARCOIDOSIS

Erdem SÜRÜCÜ, Recep BEKİŞ, Oğuz KILINÇ, Hasan BOZKURT, Sermin ÖZKAL, Eyüp Sabri UÇAN, Hatice DURAK

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Sarkoidoz kronik enflamatuvar hücrelerin vücudun değişik yerlerinde akümülyasyonu ile karakterize granüloamatöz bir hastalıktır. Akciğer tutulumu olduğunda enflamatuvar hücreler akciğer dokusuna ve özellikle alveolokapiller membrana (AKM) zarar verebilirler. Bu çalışmada AKM klirensi ile Ga-67 tutulumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: 26 sarkoidoz hastası çalışmaya dahil edildi (ortalama yaş 43 ± 12 ; 9 erkek ve 17 kadın). 26 hastanın AKM klirensi için inhale Tc-99m Diethylenetriamine pentaacetate (DTPA), aktif sarkoidoz ve hastalığın yaygınlığı için ise Ga-67 sintigrafisi yapıldı. Ga-67 tutulumlarının akciğer/karaciğer oranları 48. ve 72. saatler için hesaplandı. Akciğer/karaciğer oranları ile AKM klirensi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sonuçları arasındaki ilişki, ayrıca AKM klirensi ve BAL sonuçları arasındaki ilişki ayrı ayrı analiz edildi.

Sonuçlar: 23 hastada Ga-67 sintigrafisi ile aktif sarkoidoz saptandı. Ortalama AKM klirensi $1,07 \pm 0,3$ %/dk olarak hesaplandı. Ortalama 48.saat Ga-67 akciğer/karaciğer oranı $1,18 \pm 0,45$, ortalama 72.saat Ga-67 akciğer/karaciğer oranı $1,15 \pm 0,51$ olarak hesaplandı. Yapılan istatistiksel analizde 48 ve 72. saat Ga-67 akciğer/karaciğer oranları ve AKM klirensi arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,71;0,49$). Ayrıca 48. ve 72. saat Ga-67 akciğer/karaciğer oranları ile BAL makrofaj yüzdesi ($p=0,84; 0,77$), lenfosit yüzdesi ($p=0,85; 0,88$) ve CD4/CD8 oranları ($p=0,098; 0,17$) arasında korelasyon saptanmadı. AKM klirensi ile makrofaj yüzdesi arasında ($p=0,69$), lenfosit yüzdesi ($p=0,58$), CD4/CD8 oranları ($p=0,60$) arasında korelasyon saptanmadı.

Tartışma: Çalışmamızın sonuçlarına göre akciğer Ga-67 tutulum miktarı AKM permeabilite bozukluğunu öngörememiştir. Literatürde sarkoidozlu hastalarda AKM klirensi hızlandığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hesaplanan ortalama klirens değeri literatür ile uyumludur. Ancak Ga-67 tutulumu ile ilişkisinin saptanamamasının nedeni hasta grubunun evresi ve hasta sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde de bu konuda farklı sonuçların görülmesi hala bu konuda çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Sarkoidoz, Ga-67, alveolokapiller membran klirensi, DTPA

Erdem SÜRÜCÜ
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi hastanesi
Nükleer tıp AD
E-posta: surucuerdem@hotmail.com
Tel: (506) 9763359

SUMMARY

Objective: Sarcoidosis is characterized with abnormal accumulation of chronic inflammatory cells in the different areas of the body. Inflammatory cells may damage the lung tissue, especially alveolar-capillary membrane. In this study, we aimed to evaluate the relation between alveolar-capillary membrane (ACM) clearance and Galyum-67 (Ga-67) uptake.

Materials and methods: 26 patients with sarcoidosis were included in this study. (average age 43 ± 12 ; 9 men 17 women). Aerolized Tc-99m Diethylenetriamine pentaacetate (DTPA) was performed in order to find ACM clearance and Ga-67 scintigraphy was performed in order to evaluate the state of the sarcoidosis. Ga-67 uptake for Lung/ liver ratio in 48 and 72 hours was calculated. The correlation between Ga-67 uptake for Lung/ liver ratio, the ACM clearance and the result of BAL (Bronchoalveolar Lavage), furthermore, the correlation between ACM clearance and the result of BAL were analysed.

Results: Active sarcoidosis was detected in 23 patients with Ga-67 scintigraphy. The average ACM clearance was found 1.07 ± 0.3 %/dk. The average Ga-67 uptake for Lung/ liver ratio in 48 and 72 hours was 1.18 ± 0.45 and 1.15 ± 0.51 respectively. We could not found a correlation between Ga-67 uptake for Lung/ liver ratio and ACM clearance ($p=0.71$; 0.49). Additionally, there was no correlation between 48/72 hours Ga-67 uptake for Lung/ liver ratio and macrophage percent in BAL ($p=0.84$; 0.77), lymphosite percent ($p=0.85$; 0.88) and CD4/CD8 ratios ($p=0.098$; 0.17); between ACM clearance and macrophage percent in BAL ($p=0.69$), lymphosite percent ($p=0.58$), CD4/CD8 ratios ($p=0.60$).

Conclusions: According to our results, The amount of Ga-67 uptake did not predict the disorder of the ACM clearance. It has been reported that ACM clearance accelerated in the patients with sarcoidosis and our results are consistent with the literature. No correlation between Ga-67 uptake and ACM clearance might be due to the stage of the patients and the small number of patients. Since there are different results about the alveolar-capillary membrane clearance in the literature, the studies with more patients are still necessary.

Key words: Sarcoidosis, Ga-67, alveolar-capillary membrane clearance, DTPA

Sarkoidoz etiolojisi ve patogenezini tam olarak bilinmeyen özellikle akciğer tutulumu ön planda olan, ancak vücutta her organı tutabilen non-kazeöz granülomlar ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Sarkoidozlu hastaların birçoğunda hastalığın ilerlemesiyle kalıcı akciğer hasarı ve solunum yetmezliği görülür. Bu nedenle hastalığın erken teşhisi, tedavisi ve takibi önemlidir. Sarkoidoz değerlendirilmesinde serum ACE seviyesi, Bronkoalveolar Lavaj (BAL), Ga-67 sintigrafisi, Tc-99m Diethylenetriamine Pentaacetate (DTPA)'nın Alveolokapiller Membran (AKM) permeabilitesi, solunum fonksiyon testleri ve karbon monoksitin difüzyon kapasitesi kullanılmaktadır. Ancak sarkoidozun aktif döneminde serum ACE seviyesi, BAL ve Ga-67 sintigrafisi önem kazanmaktadır.

Akciğer tutulumu olan aktif sarkoidozda fibrozis granülomların oluşmasıyla başlar. Akciğer fibroblastları çeşitli proteinlerin sekresyonu ile fibrozisi yönetir. Alveolar Makrofajlardan Salgılanan Fibronektin ve Bü-

yüme Faktörü (AMDGF) fibroblastların proliferasyonunu sağlar (1-3). Oluşan granülomlarda laktoferrin ve Ga-67 akümülyasyonu için zengin bir nidus bulunur ve aktif sarkoidoz içeren bölgelerde mononükleer fagositoz ile Ga-67 tutulumu görülür. Alveolar makrofajlar Ga-67 ile birleşen temel hücrelerdir (2-3). İnaktif sarkoidozlu hastalarda Ga-67 sintigrafisi %68-87 oranında negatiftir ve Ga-67 tutulumu hastalığın aktifliği ile iyi bir korelasyon gösterir (2,4,5). Akciğer infiltrasyonunun en yaygın tipi diffüz interstisyel retikulonodüler paternidir. Epitelin ve endotelin hasar görmesine bağlı AKM permeabilitesi bozulacaktır. Tc-99m DTPA'nın akciğer klirens hızı AKM permeabilitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. DTPA klirensi akciğer hasarının sensitif bir belirleyicisidir (6). DTPA klirens ölçümü akciğer hastalığının erken tanısında, prognoz tahmininde tedaviye olan yanıtı takip etmede kullanılabilir (6). Biz bu çalışmamızda AKM klirensi ile Ga-67 tutulumunun arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi lokal etik kurulundan etik kurul onayı almış olup tetkik ve girişim masrafları Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından karşılanmıştır. 26 sigara içmeyen sarkoidoz hastası bu çalışmaya dahil edildi (ort yaş 43 ± 12 ; 9 erkek ve 17 kadın). 26 hastanın AKM klirensi için inhale Tc-99m DTPA, aktif sarkoidoz ve hastalığın yaygınlığı için ise Ga-67 sintigrafisi yapıldı. AKM permeabilitesinin kontrol grubu için 12 sigara içmeyen (ort. Yaş $43,8 \pm 12,9$; 1 kadın 11 erkek) kişi dahil edildi.

Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi:

Hastalara 5 ml serum fizyolojik içinde 40 mCi Tc-99m DTPA, submikronik boyutta partikül üreten Ventiscan Biodex III nebulizör ile 10-12 L/dk hava akım hızıyla 3 dakika süreyle, supin pozisyonunda inhale ettirildi. İnhalasyonu takiben akciğerler anterior ve posteriordan görüntülendi. GE XC/T Gama kamera, düşük enerjili genel amaçlı kolimatör kullanılarak, 1 dakikadan 30 adet görüntü 64×64 matrix ve 1 zoom ile elde edildi.

Kantitatif değerlendirme için santral bölgeler dışarıda bırakılacak şekilde her iki akciğere ilgi alanları çizildi (Resim 1). Zaman aktivite eğrileri elde edildi. Bu eğrilere teknesyum bozulması için düzeltme uygulandı ve monoeksponansiyel fit konuldu. 26 hastanın 24'ünde AKM klirensini yansıtan aktivitenin yarılanma süresi ($T_{1/2}$) her iki akciğer için ayrı ayrı hesaplandı ve ortalamaları alındı. Hasta uyumsuzluğu nedeniyle 2 hastada Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi yapılamadı.

Ga-67 sintigrafisi:

Demir bileşiği içeren ilaçların kullanılmadığından ve Gadolinumlu görüntülemelerin yakın zamanda yapılmış olması sorgulandıktan sonra ve hastanın barsak aktivitesini azaltmak için 2 günlük oral laksatif kullanımı sonrası 9 mCi Ga-67 IV enjekte edildikten sonra 48. ve 72. saat görüntüleri anterior ve posterior imajlar olarak medium enerji kolimatörü ile 256×256 matriks kullanılarak 1.500.000 sayım toplanarak elde edilmiştir (Resim 2,3). 26 hastanın 23'ünde akciğerdeki Ga-67 uptake'inin karaciğer uptake'ine oranı 48. ve 72. saatler için ayrı ayrı hesaplandı. Bu hesaplama; akciğerdeki en yüksek aktivite bölgesi ilgi

alanı alınarak elde edilen piksel başına ortalama sayımın karaciğerde nispeten homojen bir alanda elde edilen piksel başına ortalama sayıma oranı şeklinde yapıldı (Resim 2A). Ga-67 sintigrafilerinde tutulum olmayan 3 hastada AC/KC 1 olarak hesaplandı.



Resim 1. Alveolokapiller membran klirensinin saptanması için santral bölgeler dışarıda bırakılacak şekilde her iki akciğere ilgi alanları çizildi.

Bronkoalveolar lavaj (BAL):

26 hastanın 23'ünde BAL sıvısında makrofaj ve lenfosit yüzdesine; 17'sinde CD4/CD8 oranlarına ulaşıldı.

İstatistiksel değerlendirme:

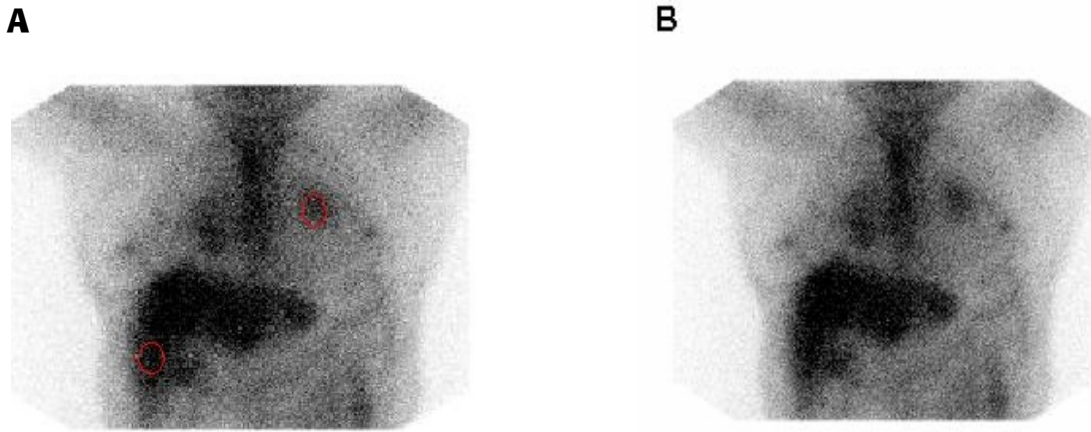
Verilerin ortalaması ve ortalamanın standart sapmaları hesaplandı. P değeri 0,05'ten küçük olan karşılaştırmalar anlamlı olarak kabul edildi. Sarkoidozlu hasta grubu ile kontrol grubunun AKM klirensleri arasındaki istatistiksel fark student t testi ile değerlendirildi. 48. ve 72. saat akciğer/karaciğer oranları (22 hastada) ile AKM klirensi (24 hastada) ve bronkoalveolar lavaj (BAL)(Makrofaj ve lenfosit yüzdesi için 23 hasta; CD4/CD8 oranı için 17 hasta) sonuçları arasındaki ilişki, ayrıca AKM klirensi ve BAL sonuçları arasındaki ilişki spearman korelasyon testi ile ayrı ayrı analiz edildi.

SONUÇLAR

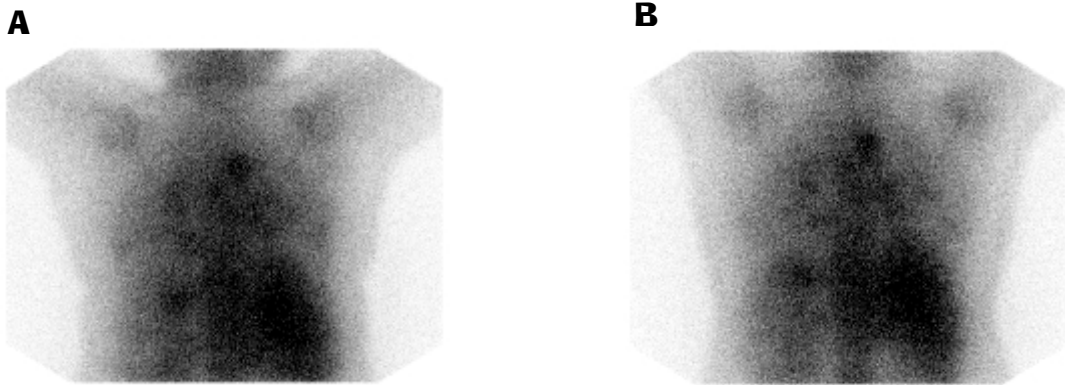
23 hastada Ga-67 sintigrafisi ile aktif sarkoidoz saptandı. 24 hastanın alveolokapiller membran klirens yarı zamanı ($T_{1/2}$) ortalama $50,6 \pm 15,5$ dk ($1,07 \pm 0,3$ %/dk) ola-

rak hesaplandı. Kontrol grubunun ortalama AKM klirensi $T_{1/2}$ ise $64,6 \pm 13,2$ dk ($0,77 \pm 0,15$ %/dk) olarak saptandı. Sarkoidozlu hasta grubunun AKM klirensi kontrol grubunun AKM klirensinden fazla olmasına rağmen, istatistiksel fark saptanamadı ($p=0,843$). Ortalama 48.saat Ga-67

akciğer / karaciğer oranı $1,18 \pm 0,45$, ortalama 72. saat Ga-67 akciğer/karaciğer oranı $1,15 \pm 0,51$ olarak hesaplandı. 23 hastanın ortalama BAL makrofaj oranı $72,6 \pm 18,5$, lenfosit oranı $24,4 \pm 18,9$ ve 17 hastanın ortalama CD4/CD8 oranı $7,1 \pm 6,7$ olarak saptanmıştır.



Resim 2. 5 mCi Ga-67'nin IV enjeksiyonundan 48 (A) ve 72(B) saat sonra alınan anterior toraks görüntülerinde; sarkoidoza ait her iki hiler bölgede lenf nodlarında ve sol akciğer üst lobda artmış Ga-67 tutulumu izlenmektedir.



Resim 3. 5 mCi Ga-67'nin IV enjeksiyonundan 48 (A) ve 72 (B) saat sonra alınan posterior toraks görüntülerde; Sağ üst mediastene uyan bölgede daha belirgin olmak üzere, her iki hiler bölgede patolojik Ga-67 tutulumu izlenmekteydi. Sonuçta tanımlanan bulgular aktif sarkoidoz ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Yapılan istatistiksel analizde 48 ve 72. saat Ga-67 akciğer/karaciğer oranları ve alveolokapiller membran klirensi arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca 48. ve 72. saat Ga-67 akciğer/karaciğer oranları ile BAL makrofaj yüzdesi, lenfosit yüzdesi ve CD4/CD8 oranları arasında korelasyon saptanmadı. Alveolokapiller membran klirensi ile makrofaj yüzdesi arasında, lenfosit yüzdesi, CD4/CD8 oranları arasında korelasyon saptanmadı (Tablo).

TARTIŞMA

Sarkoidozun akciğer tutulumunda ilk olarak intersiyel mononükleer hücre inflamasyonu sonrasında non-kazeif granülomlar izlenir. Akciğerde fibrozis oluşmasından sonra oluşan defektler geridönüşüzdür. Bu nedenle inflamasyonun durumunu değerlendirmek önemlidir (1,3,7-9).

Akciğer tutulumu olan sarkoidozlu hastalarda Ga-67 sintigrafisi tanının doğrulanması, hastalığın aktif olup olmadığının gösterilmesinde, yaygınlığının saptanmasında, tedaviye yanıt değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılmaktadır (5).

Çalışmamızda, 26 hastanın 23'ünde (%88) değişik yoğunlukta ve lokalizasyonunda Ga-67 tutulumu gözlenmiştir. Sonuçlarımıza göre Ga-67 tutulumu alveolokapiller membran permeabilite bozukluğunu öngörememiştir. Jacobs ve ark. Ga-67 tutulumu ile alveolokapiller membran permeabilitesi arasında bir ilişki saptayamamıştır (10). Bizim çalışmamızda da bir korelasyon gösterilememiştir.

Sarkoidozlu hastaların ortalama AKM klirensi ile kontrol grubunun AKM'si arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen, ortalama AKM klirensi daha hızlı bulunmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Chinet ve

ark. alveolokapiller membran permeabilitesinin artmasının pulmoner fonksiyonun azalmasına bağlı olduğunu göstermişler (11). Bizim çalışmamızda alveolokapiller membran permeabilitesinin kontrol grubundan daha hızlı olması akciğerlerde fonksiyon kaybı olması ile açıklanabilir. Hastalığın evresi de hastalarda alveolokapiller membran klirensini etkilemektedir. Argon ve ark sintigrafik olarak evre 2 ve 3 arasında alveolokapiller membran klirensinde anlamlı fark bulmuşlardır (12). Sarkoidozlu hastalarda erken evrelerde alveolokapiller membran klirensinin yavaşlaması, evre ilerledikçe hızlanması olası ihtimallerden birisidir, ancak bu konuda hala araştırmalara ihtiyaç vardır.

Alveolitin göstergesi olan BAL sıvısındaki lenfosit ve makrofaj yüzdesi ile alveolokapiller membran klirensi ve Ga-67 tutulumunun akciğer/karaciğer oranı arasında istatistiksel bir fark saptanmaması hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir. Antoniou ve ark idiopatik pulmoner fibrozisli hastalarda epitelyal hasar ve epitelyal permeabilite arasındaki ilişkiyi araştırdığı bir çalışmada Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisinin BAL sellüleritesi ile çok ilişkili olmadığını ancak fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişler (13). Morrison ve ark. sigara içenlerde epitelyal hasar ve epitelyal permeabilite arasındaki ilişkiyi araştırdığı bir çalışmada epitelyal permeabilite artışında nötrofillerin sayısının arttığını göstermişler (14).

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda Ga-67 tutulumu alveolokapiller membran permeabilite bozukluğunu öngörememiştir. Ayrıca, BAL sıvısındaki hücreler ile AKM klirensi ve Ga-67 tutulumunun akciğer/karaciğer oranı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar hasta sayısının fazla olduğu çalışmalar ile desteklenmelidir.

Tablo. 48. ve 72.s Akc/Kc oranının alveolokapiller membran klirensi, makrofaj yüzdesi, lenfosit yüzdesi, CD4/CD8 oranları arasında ve alveolokapiller membran klirensi ile, makrofaj yüzdesi, lenfosit yüzdesi, CD4/CD8 oranları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı

($p < 0,05$)	48.s Akc/Kc (n=22)	72.s Akc/Kc (n=22)	Ac klirens
Macrofaj yüzdesi (n=23)	$p=0,84$	$p=0,77$	$p=0,69$
Lenfosit yüzdesi (n=23)	$p=0,85$	$p=0,88$	$p=0,58$
CD4/CD8 oranı (n=17)	$p=0,098$	$p=0,170$	$p=0,60$
Ac klirens (n=24)	$p=0,716$	$p=0,497$	-

KAYNAKLAR

1. Hunninghake GW, Garrett KC, Richerson HB, et al. Pathogenesis of the granulomatous lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:476-496.
2. Danielle Rp, Rossman MD, Kem JA, et al. Pathogenesis of sarcoidosis: State of the art. *Chest* 1986;135:321.
3. Thomas PD, Hunninghake GW. Urrrent concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:747.
4. DeRemee RA, Dohrbach MS. Serum angiotensin converting enzyme activity in clinical course of sarcoidosis *Ann Intern Med* 1980;92:361-365.
5. Alavi A, Palevcky H. Gallium-67-citrate scanning in the assessment of the disease activity in sarcoidosis. *J Nucl Med* 192;33:751-755.
6. Suskind H. Technetium-99m DTPA Aerosol to measure alveolar-capillary membran permeability. *J Nucl Med* 1994; 35:207-209.
7. Mitchell DN, Scadding JG, Heard BE. Sarcoidosis: Histopatological definition and clinical diagnosis. *J Clin Pathol* 1977;30:395-398.
8. Baughman RP, Fernandez M, Basken CH, Mantil J. Comparison of gallium-67 scanning, bronchoalveolar lavage and serum angiotensin converting enzyme levels in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:676-687.
9. Schonberger CL, Line BR, Keogh BA, Hunninghake GW, Crystal RG. Lung inflammation in sarcoidosis: comparison serum angiotensin converting enzyme with bronchoalveolar lavage and gallium-67 scanning assessment of the T lymphocyte alveolitis. *Thorax* 1982;37:19-25.
10. Jacobs MP, Baugman RP, Hughes J, Fernandez UM. Radioaerosol Lung clearance in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985:687-689.
11. Chinet T, Dusser D, Labrune S, Collignon MA, Chretien J, Huchon GJ. Lung function declines in patients with pulmonary sarcoidosis and increased respiratory epithelial permeability to 99mTc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:2: 445-449.
12. Argon M, Aytemur Z, Duygun Ü, Mogulkoç N, Özkılıç H. The value of Tc-99m DTPA aerosol and Ga-67 scintigraphy in sarcoidosis. *Turk J Nucl Med* 2003; 12: 154-159.
13. Antoniou KM, Malagari K, Tzanakis N, Perisinakis K, Symvoulakis EK, Karkavitsas N, Siafakas NM, Bouros D. Clearance of technetium-99m-DTPA and HRCT findings in the evaluation of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulm Med* 2006: 16;6:4.
14. Morrison D, Rahman I, Lannan S, MacNee W. Epithelial permeability, inflammation, and oxidant stress in the air spaces of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:473-479.