

# DeneySEL ÜVEİT Modelinde Tc-99m GHA Sintigrafisi ile Göziçi İltihaplarının Niceliksel Değerlendirimi

Güngör SOBACI\*, Mehmet ÖZGÜVEN\*, Kemal TUNCER\*, Erkan VARDARELİ\*, Erol YILDIRIM\*\*, Fatih M. MUTLU\*\*\*, Hikmet BAYHAN\*\*

## SUMMARY

### QUANTIFICATION OF OCULAR INFLAMMATION WITH Tc-99m GHA SCINTIGRAPHY IN AN EXPERIMENTAL UVEITIS MODEL

We evaluated the value of Tc-99m glucoheptonate (GHA) scintigraphy in the quantification of experimental ocular inflammation and investigated its use in human applications. We correlated the scintigraphically determined Inflammation Reaction Index (IRI) and Eye-Scalp Index (ESI) with clinically determined Inflammation Reaction Scores (IRS) in the left eyes of 10 New Zealand albino rabbits with experimentally induced primary and secondary uveitis using bovine serum albumin. A statistically significant correlation between the IRI and IRS values were obtained in primary uveitis ( $r=0.84$ ). High IRI values were observed in secondary uveitis due to the breakdown of the blood-aqueous and/or blood-retinal barriers ( $r=0.43$ ). ESI values of the left eyes with experimentally induced uveitis were statistically different from those of the normal right eyes ( $p<0.05$ ), but, the ESI values of the left eyes between primary and secondary uveitis were not significant ( $p>0.05$ ). We concluded that Tc-99m GHA scintigraphy was an objective, practical and non-invasive method that could be used in following the response to anti-inflammatory drugs in experimentally induced uveitis, in determining the changes of blood-aqueous and/or blood-retinal barriers and in the evaluation and quantification of inflammatory ocular diseases behind opacified optical systems. [Ophthalmology 1992; 1(4):326-328]

**Key Words:** Experimental uveitis, Tc-99m GHA scintigraphy, Inflammation reaction index (IRI), Inflammation reaction score (IRS), Eye-scalp index (ESI)

## ÖZET

Çalışmamızda Tc-99m glucoheptonat (GHA) sintigrafisinin, deneysel oküler enflamasyonun niceliksel değerlendirimindeki rolü araştırılarak insan uygulamalarında kullanılabilirliği konusu tartışılmaktadır.

Sol gözlerinde bovin serum albumin (BSA) ile birincil ve ikincil üveit oluşturulan 10 albino tavşan gözünde sintigrafik olarak belirlenen enflamasyon reaksiyon indeksi (ERİ) ve göz-skalp indeksi (GSİ) ile klinik değerlendirmeye ait enflamasyon reaksiyon skoru (ERS) arasındaki ilişki araştırıldı.

Birincil üveitli gözlerde ERİ ile ERS arasında belirgin bir ilişki sap-

tandı ( $r=0.84$ ). İkincil üveitte ise kanaköz ve/veya kan-retina bariyerinin yıkılmasına bağlı olduğu düşünülen yüksek ERİ değerleri gözlemlendi ( $r=0.43$ ). GSİ değerleri enflamasyon gözlerinde kontrol değerlerine oranla yüksek ( $p<0.05$ ) bulunurken birincil ve ikincil üveitlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda, Tc-99m GHA sintigrafisinin deneysel üveit modelinde ilaçların antiinflamatuvar etkinliklerinin araştırılmasında ve insanlarda kanaköz ve/veya kan-retina bariyeri değişiklikleri ile opak ortam gerisindeki enflamasyonların aktivitelerinin değerlendirilmesinde objektif, niceliksel, pratik ve non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabilmesi sonucuna varıldı.

## GİRİŞ

Günümüzde oküler enflamasyonun niceliğinin objektif olarak belirlenebildiği non-invaziv bir yöntem yoktur. Klinik olarak enflamasyon aktivitesinin tanımlanmasında bazı sayısal derecelendirme sistemleri (grade 0-4+ gibi) kullanılmakla birlikte bunlar objektif olmayan ve enflamasyonun indirekt olarak değerlendirildiği yöntemlerdir (1).

Roizenblatt ve ark. yaptıkları deneysel çalışmalarında Tc-99m GHA sintigrafisinin oküler enflamasyonun niceliksel değerlendiriminde kullanılabilmesini bildirmişlerdir (2).

Çalışmamızda, Tc-99m GHA sintigrafisinin oküler enflamasyonlu olgularda enflamasyon aktivitesinin niceliksel olarak belirlenmesindeki değeri araştırılmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ağırlıkları 2-3.5kg. arasında değişen 10 albino tavşanda oluşturulan yüzeysel oksibuprokain anestezisi sonrasında; lense yaklaşımadan, limbustan tam geriden, sol gözlere 0.1ml. %10'luk endotoksinsiz bovin

Geliş: 12.3.1992

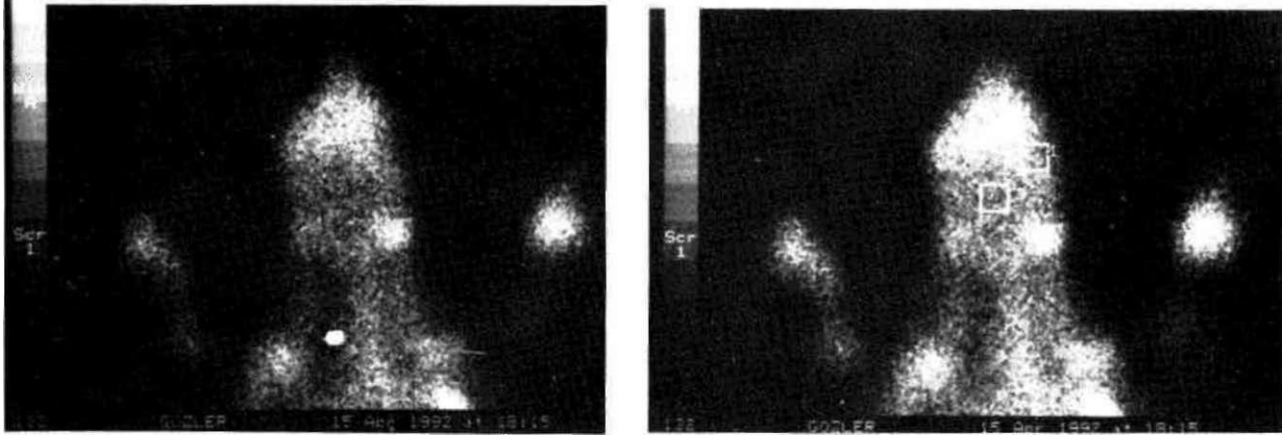
Kabul: 14.4.1992

\* Yard. Doç. Dr. GATA Göz ve Nükleer Tıp ABD, ANKARA

\*\* Prof. Dr. GATA Göz ve Nükleer Tıp ABD, ANKARA

\*\*\* Dr. GATA Göz ve Nükleer Tıp ABD, ANKARA

Anahtar Kelimeler: Deneysel üveit, Tc-99m GHA sintigrafisi, Enflamasyon reaksiyon indeksi (ERİ), Enflamasyon reaksiyon skoru (ERS), Göz-skalp indeksi (GSİ)



Şekil 1. Posterior statik Tc-99m GHA görüntüsünde, sol gözde oluşturulan deneysel üveite bağlı belirgin artmış aktivite akümüasyonu (Şekil 1A) ve enflamatuvar reaksiyon ile göz-skalp indekslerinin hesaplanmasında kullanılan ilgi alanları (ROI) (Şekil 1B) izlenmektedir.

serum albumini (BSA), sağ gözlere ise aynı miktarda serum fizyolojik (SF), steril şartlarda intra-vitreale olarak enjekte edildi. Oluşturulan deneysel enflamasyonun 21. gününde aynı miktar BSA bu kez intra-venöz yoldan enjekte edilerek ikincil üveit oluşturuldu.

Intra-vitreale enjeksiyonu takibeden 10. (birincil üveit) ve 23. (ikincil üveit) günlerde klinik ve sintigrafik değerlendirme yapıldı.

Klinik değerlendirmede, Sasamoto ve ark. tanımladığı (3) enflamasyon reaksiyonu skorlama yöntemi kullanıldı.

Klinik değerlendirme ile eş zamanlı olarak, tavşanların kulak yenlerinden 1mCi/kg. Tc-99m glukohexonate (GHA) enjekte edilip, 4-6. saatte 100.000 sayımlık anterior statik İmajlar alınmak suretiyle sintigrafik değerlendirme yapıldı. Elde edilen statik imajlar üzerinde sağ ve sol gözler ile skalp üzerine eş alanlı ilgi alanları (Region of Interest-ROI) çizilerek sağ/sol göz oranı (Enflamasyon Reaksiyon İndeksi-ERİ) ile her bir gözün skalpa olan oranları (Göz-Skalp İndeksi-GSI) hesaplanarak normalize edildi.

Sonuçlar ortalama standart sapma olarak verilerek değişkenler arasındaki istatistiksel farklılıklar Student-t testi, ilişkiler ise korelasyon analizi yöntemleriyle araştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmamızda üveit gelişmeyen 1, lenste kesiflik gelişen 1 ve vitreusta belirgin pigment opasitesi bulunan 1, toplam 3 tavşan çalışma dışı bırakıldı. Deneysel üveit oluşturulan gözlerde maksimum ERS'a 15-18. günlerde ulaşıldı. Aynı dönemde SF enjekte edilerek kontrol grubu olarak takip edilen sağ gözlerde kayda değer bir enflamatuvar reaksiyon oluşmadı.

Sintigrafik değerlendirmede kullanılan ilgi alanları ve enflamasyonlu bir göze ait sintigrafik görünüm Şekil 1A ve 1B'de izlenmektedir.

Birincil ve ikincil üveit dönemlerinde, enflamasyonlu göze ait klinik (ERS) ve sintigrafik (ERİ) bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tc-99m GHA sintigrafisi ile birincil ve ikincil üveit dönemlerinde, sağ (OD: Oküler Dextra) ve sol (OS: Oküler Sinistra) gözlere ait elde edilen GSI değerleri (GSI-OD ve GSI-OS) ve aralarındaki korelasyon ise Tablo 2'de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

Çalışmamız, Tc-99m GHA sintigrafisinin oküler enflamasyonun varlığının saptanması ve niceliksel olarak değerlendirilmesinde kullanılabileceğini ancak kan-aköz ve/veya kan-retina bariyerleri-

nin yıkılmasına bağlı olarak ERİ yüksekliklerinin de ortaya çıkabileceğini göstermiştir.

Histolojik ve morfometrik analizler objektif olmakla birlikte invaziv oldukları için günümüz oftalmoloji pratiğinde kabul gören yöntemler değildirler. Henüz, klinik uygulamada enflamasyonlu gözde aktivasyonun niceliğini objektif olarak ortaya koyabilen bir yöntem yoktur. Biomikroskopik ve oftalmoskopik yöntemlerle yapılan değerlendirmelerde ise, klinisyenler arası tam bir fikir birliği sağlanamamaktadır (1). Aköz hümör ve vitreusta bulunan hücrenin aktivitesi ve bunun enflamatuvar reaksiyona art olup olmadığı (tümör hücresi, pigment hücresi, debris) da bir tartışma konusudur (1). Ayrıca, enflamasyon aktivitesini gösterdiği düşünülen aköz ve vitreye ait hücre ve flare (aközde protein içeriğinin artması) düzeyleri de enflamatuvar reaksiyonun

Tablo 1. Enflamasyonlu gözlerin birincil ve ikincil üveit dönemlerine ait ERS ve ERİ değerleri

	ERS	ERİ	r
Birincil üveit	26.81±11.8	29.0±9.3	0.84
ikincil üveit	49.5±25.0	63.1±29.4	0.43
t	<0.05	<0.01	

Tablo 2. Birincil ve ikincil üveit dönemlerinde sağ (GSI-OD) ve sol (GSI-OS) gözlere ait GSI değerleri

	ERS	ERİ	r
Birincil üveit	72.6±18	94.2±12	<0.05
ikincil üveit	62.9±9	100.4±18	<0.01
t	>0.05	>0.05	

indirekt birer göslergesidirler (1). Bu nedenlerle oküler enflamasyonların erken tanı ve niceliksel değerlendiriliminin yapılabileceği objektif ve güvenilir yöntemlere gereksinim vardır.

Tc-99m sintigrafisi ile neoplazik ve enflamatuvar odakların gösterilmesine ilişkin çalışmalar 1970'H yıllardan beri yapılmakta olup özellikle beyin ve akciğer tümörleri ile enflamatuvar eklem hastalıklarının tanısında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (4-6). Tc-99m GHA'nın enflamatuvar lezyonlardaki akümüülasyon mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalara alt sonuçlar bu ajanın makrofajlar, polimorfonükleer lökositler, fibroblast, lenfosit ve eozinofiller tarafından selektif olarak tutulduğunu; enflamasyon alanındaki artmış kapiller permeabiliteye sekonder ekstrasvaze olup, belirgin lokal konsantrasyon gösterdiğini düşündürmektedir (6-8).

Enflamatuvar lezyonların sintigrafik olarak gösterilmesinde kullanılan Ga-67, in-111 ve HMPAO ile beyaz küre işaretleme gibi teknikler, pahalı olmaları, teminlerinin güç olması, beyaz küre izolasyon ve işaretleme prosedürlerinin zaman ve tecrübe gerektirmesi, görüntüleme süresinin 72 saate kadar uzayabilmesi ve bu nedenle klinik uygulamanın gecikmesi gibi dezavantajlar arzeder. GHA'nın diğer bir önemli avantajı da kit halinde bulunması ve Tc-99m gibi ideale yakın fizik özellikleri olan bir radyonüklid ile işaretlenebilmesidir.

Roizenblatt ve ark. (2) yaptıkları deneysel çalışmalarında Tc-99m GHA sintigrafisinin oküler enflamasyonların niceliksel değerlendirilmesinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bu grup turpentinin subkonjonktival enjeksiyonu ile oluşturdukları üveit modelinde, artan turpentin dozu ile uyumlu olarak ERİ'nin farklı olduğu 3 grup belirlediklerini; ancak, enflame gözlerde konjonktivaların histopatolojik değerlendirmesinde uyumlu hücresel değişiklikler bulamadıklarını belirtmektedirler. Konjonktivanın hücresel yapısının böyle bir değerlendirilme için uygun olmayacağı (9), turpentinin subkonjonktival enjeksiyonu ile oluşacak eks-

traoküler enflamasyonun yalancı pozitif sonuçlar doğurabileceği ve enflamasyonun doğal seyri açısından tavşanlar arası farklılıklar görülebileceği noktalarından hareketle (10) biz çalışma grubumuzda standart bir immünojenik üveit modeli olarak tanımlanan ve insandaki üveit ile yakın benzerlik gösteren BSA bağımlı üveit oluşturduk (3,11). Tavşanlar arası farklılıkları önlemek amacıyla da aynı gözlerde ikincil üveit atağı geliştirdik.

Çalışmamızda birincil üveitli gözlerde ERİ ve ERS arasında anlamlı bir birliktelik saptanmıştır (Tablo 1). Birincil ve ikincil üveitlerde değişmemekle birlikte; GSI, enflamasyonlu gözde her iki dönemde de yüksek değerler göstermiştir (Tablo 2).

Tavşanların uvea enflamasyonlarında kan-aköz bariyerinin insandakinden farklı olarak tamamen ortadan kalkarak protein geçişinde seçiciliğin görülemeyeceği (6,12) lökotrienlere bağlı olarak ekstrasvazasyonu arttırılabileceği bilinmektedir (13). Ayrıca, deneysel ikincil üveitlerde immünolojik reaksiyonlardan bağımsız olarak aköz hümeördeki protein içeriğinin arttığı bildirilmiştir (10). Kan-aköz bariyerindeki defektin ikincil üveitlerde artan ERİ değerinden sorumlu olduğunu düşünmekteyiz. Bu konunun klinik ve florometrik çalışmalar ile açıklık kazanacağı ümidindeyiz.

Çalışmamızda, GSI'nin heriki dönemde de enflamasyonlu gözü belirleyebildiği anlaşılmıştır (Tablo 1). Oküler enflamasyonun bilateral olması halinde Tc-99m GHA akümüülasyonu da bilateral artacağından, böyle bir durumda ERİ yerine sağ ve sol gözlerle ait GSI'lerin kullanılması enflamasyon aktivitesi fazla olan gözün belirlenmesinde bu yöntemin duyarlılığını arttıracaktır.

Sonuç olarak, deneysel üveit modelinde Tc-99m GHA sintigrafisinin antienflamatuvar ilaç etkinliklerinin kıyaslanmasında seçkin ve duyarlı bir yöntem olabileceği anlaşılmaktadır. Tc-99m GHA sintigrafisinin insanlara yönelik uygulamaları olarak, optik ortamın opak olması nedeniyle biomikroskopik ve oftalmoskopa muayenenin yapılamadığı oküler en-

flamasyonlu olgularda, kronik üveitlerde aktivasyon dönemlerinin ve aktivasyonu gözün belirlenmesinde, üveitte tedaviye yanıtın takibinde ve belirgin klinik belirti vermeyen ancak ortaya çıkışında kan-aköz ve/veya kan-retina bariyerinin yer aldığı düşünülen patolojilerde (diabetik retinopati, kistoid maküla ödemi gibi) objektif ve non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Nussenblatt RB, Palestine AG. Uveitis, fundamentals and clinical practice. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1989; 64-71.
2. Roizenblatt J, Buchpiguel CA, Meneguetti J C, Caldeira JÁF, Camargo EE. Quantification of ocular inflammation with technetium-99m glucoheptonate, Eur J Nucl Med 1991; 18:955-8.
3. Sasamoto Y, Hirose S, Ohno S, Onoe K, Matsuda H. Topical application of cyclosporin ophthalmic solution containing alphacycloclohexin in experimental uveitis. Ophthalmologica 1991; 203:18-125.
4. Leveille J, Pison C, Karakand Leimieux R, Valliers B J. Tc-99m glucoheptonate in brain tumor detection: an important advance in radiotracer techniques. J Nucl Med 1977; 18:957-61.
5. Lens JW, Van den Berg WB, Van de Putte LBA. Quantification of arthritis by Tc-99m uptake measurements in the mouse knee joint: correlation with histological joint inflammation scores. Agents Actions 1984; 14:723-8.
6. Passamonle PM, Seger RM, Holmes RA, Hurst DJ. Tc-99m GHA imaging in lung cancer and benign lung diseases: concise communication. J Nucl Med 1983; 24:997-1000.
7. Tator CH. Radiopharmaceuticals for tumor localization with special emphasis on brain tumors. In: Subramanian G, Rhodes BA, Cooper JF, Sodd BJ, editors. Radiopharmaceuticals. New York: Society of Nuclear Medicine 1975: 478-81.
8. Heindel ND. The chemistry of radiopharmaceuticals for noncontact detection of ocular tumors. In: Croll MN, Brady LW, Carmichael P, Wallner RJ, editors. Nuclear ophthalmology. New York: John Wiley and Sons, 1976' 103-10.
9. Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS. Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva. Am J Ophthalmol 1978; 86:250-9.
10. Voer JCM, Liem A, Otto AJ, Kijlstra A. Intraocular antibody synthesis during experimental uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30:136-322.
11. Pribnow JF, Hall JM. Studies on intravitreal initiation of the immune response. Invest Ophthalmol 1970;9:639-46.
12. Demouchamps JP. The proteins of the aqueous humor. Doc Ophthalmol 1982; 53:193.
13. Hoyng FJ. The influence of prostaglandins on HSA-induced uveitis in the rabbit. Doc Ophthalmol 1989;73:35-41.