

NÖROPATİYE BAĞLI DİABETİK AYAK OLGULARINDA ^{99m}Tc-MIBI İLE MİKROVASKÜLER PATOLOJİNİN ARAŞTIRILMASI

Investigation of microvascular pathology with ^{99m}TC-MIBI in patients with diabetic foot due to neuropathy

Zeki ÇELEN¹, Sabri ZİNCİRKESER², Vahap OKAN², Mustafa ARAZ³, Ahmet SEZER⁴

Özet

Amaç: ^{99m}Tc-MIBI ile alt ekstremitelerin perfüzyon rezervleri ölçülerek, nöropatili diabetik ayakta mikrovasküler patolojinin varlığını araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 41 diabetik hasta incelendi. Hastalar, diabetik ayak grubu (13 olgu) ve diabetik ayağı olmayan kontrol grubu (28 olgu) olmak üzere ikiye ayrıldı. Hastaların sadece diabetik ayaklarına dorsal ve plantar fleksiyon hareketleri yaptırılırken iv ^{99m}Tc – MIBI uygulandı ve 10 dakika sonra gama kamera ile posterior baldır görüntüleri alındı. Alınan görüntülerdeki baldır sayımları belirlenerek ekzersiz yaptırılan taraftaki yüzde sayım artışı (perfüzyon rezervi) hesaplandı.

Bulgular: Ortalama perfüzyon rezervi, diabetik ayak grubunda % 59.38 ± 13.02, kontrol grubunda ise % 72.14 ± 12.67 olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli derecede anlamlıydı (p<0.05).

Sonuç: Nöropatiye sekonder diabetik ayakta mikrovasküler dolaşım bozukluğunun da tabloya eşlik ettiği görüldü. Ayrıca perfüzyon rezervi ölçülerek mikrovasküler patolojilerin erken dönemde belirlenebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Diabetik ayak, Radyonüklid görüntüleme

Abstract

Purpose: Investigation of the perfusion reserve with ^{99m}Tc-MIBI in the lower extremities of patients with diabetic foot due to neuropathy

Material and Method: The study was carried out on 41 diabetic subjects who were divided into two groups; a diabetic foot group (13 subjects), and the control group (28 subjects) without diabetic foot.

All diabetic feet were put to maximum dorsal and plantar flexion and 370MBq (10mCi) ^{99m}Tc-MIBI was injected intravenously. Ten minutes after the injection, posterior images of both calves were obtained using gamma camera. Perfusion reserve in the "exercise performed" side was determined using total counts in regions of interest of both calves.

Results: A significant difference was found between mean perfusion reserves of control and diabetic groups (72.14 % and 59.38 % respectively, p<0.05).

Conclusion: Microvascular circulation disorder in diabetic foot which occurred secondary to neuropathy was observed. We conclude that microvascular pathology can be determined by calculating perfusion reserve in the early term.

Key Words: Diabetic foot, Radionuclide imaging

Diabetik hastalarda görülen komplikasyonların sorumlusu olarak diabetik mikrovasküler patolojiler gösterilmektedir (1). Mikrovasküler patolojilerde

klasik morfolojik bulgu kapillerlerdeki basal membran kalınlaşmasıdır (2). Bu durum, kapiller kan akımı ile permeabilityyi etkileyerek organ ve doku beslenmesinde bozulmaya yol açmaktadır (3). Diabetin kronik komplikasyonlarından biri diabetik ayaktır. Diabetik hastaların 1/4 inde ayak sorunları olduğu ve hastaneye yatış nedenleri arasında ayak sorunlarının ilk sırayı aldığı bildirilmiştir (4). Diabetik ayağın etyopatogenezinde iskemi, nöropati, infeksiyon ve

şekil bozuklukları olmak üzere başlıca dört neden sayılmaktadır (4). Erken önlem almakla amputasyona kadar gidebilecek komplikasyonların önlenebileceği düşünülmektedir (5,6).

Anamnez, fiziksel muayene, basınç ölçümleri, Doppler ultrasonografi, pletismografi, transkütan oksijen basıncı ölçümü, kontrast arteriografi ve venografi periferik makrovasküler hastalıkların tanısında kullanılan yöntemlerdir. Ancak mikrovasküler patolojilerin tanısında rutin olarak kullanılan etkin bir yöntem henüz geliştirilmemiştir. Periferik iskemilerin değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli nükleer tıp teknikleri mevcuttur (7). Nükleer tıpta bu amaçla kullanılan radyofarmasötiklerden biri technetium ^{99m}-methoxyisobutyl isonitrile (^{99m}Tc - MIBI) dir (7-10). Lipofilik katyonik bir kompleks olan bu ajanın dokulardaki tutulumunu belirleyen major faktörler, bölgesel kan akımının miktarı ve hücrenin mitokondrial aktivitesidir. Eforla kanlanması artırılan kas grubunda bu ajanın tutulumu da artmaktadır. Bu özelliğinden dolayı iskemi ve infarktüs tanısında miyokardial perfüzyon ajanı olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, periferik iskemi semptomu olmayan diabetik hastalar ile nöropatiye sekonder diabetik ayağı olan hastaların alt ekstremitelerinde ^{99m}Tc - MIBI ile ölçülen perfüzyon rezervleri karşılaştırılmıştır. Böylece nöropatili diabetik ayakta mikrovasküler patolojinin yerini incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, periferik makrovasküler dolaşım bozukluğu olmadığı amnez, fizik muayene ve Doppler ultrasound ile doğrulanan tip 2 diabetli 41 hasta incelendi. Hastaların diabet süreleri 15 yıldan fazlaydı ve hiç biri insüline bağımlı değildi. Yapılacak çalışma tüm hastalara anlatıldı ve izinleri alındı. Hastalar, diabetik ayak grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Diabetik ayak grubunda, ayaklarında nöropatiye sekonder tek taraflı enfeksiyonsuz diabetik ülseri olan 13

hasta (5 kadın, 8 erkek, ort. yaş 62.85±5.08 yıl) incelendi. Bu grubun ayak muayenesinde duyu kusuru mevcuttu, ancak motor nöropati ve makrovasküler patoloji ile uyumlu bulgu yoktu. Nöropati tanısı muayene ve elektromiyografik tetkik ile konuldu. Kontrol grubu, diabetik ayağı olmayan ve insülin kullanmayan 28 tip 2 diabetli hastadan (9 erkek, 19 kadın, ort. yaş 60.14±3.94 yıl) oluşmaktaydı. Tüm olguların rutin biyokimyasal analizleri yapıldıktan sonra diabetik ayak tarafındaki baldır kaslarında sintigrafik olarak perfüzyon rezervleri ölçüldü. Ayağın dorsal fleksör ve plantar fleksör kasları baldır bölgesinde bulunduğundan, baldır kaslarındaki perfüzyonu artırmak için tek ayağa efor uygulandı Bu amaçla istirahat durumunda diabetik ayağa 30 kez (saniyede bir) frekansa maksimum dorsal fleksiyon ve maksimum plantar fleksiyon yapıldı. Bu esnada hastaya 370 MBq (10 mCi) ^{99m}Tc - MIBI iv verildi ve hastanın maksimum dorsal ve plantar fleksiyon hareketlerini aralıksız 30 kez daha yapması sağlandı. İnjesiyondan 10 dakika sonra yatar pozisyonda her iki baldır bölgesinden gama kamera ile 2 dakika süreyle posterior görüntü alındı (Siemens Diacam, 256x256 matriks, düşük enerjili high rezolüsyon kolimatör). Bilgisayar yardımıyla (Siemens Icon), alınan görüntüler üzerinde her iki baldır bölgesinin eşit büyüklükte simetrik ilgi alanları çizildi ve toplam sayım miktarları belirlendi (resim 1). Aşağıda gösterilen formülle efor uygulanan baldır kaslarındaki sayım artışının yüzde oranı elde edildi. Bu oran perfüzyon rezervi olarak adlandırıldı.

Efor uygulanan baldır sayımı - Efor uygulanmayan baldır sayımı

Efor uygulanmayan baldır sayımı

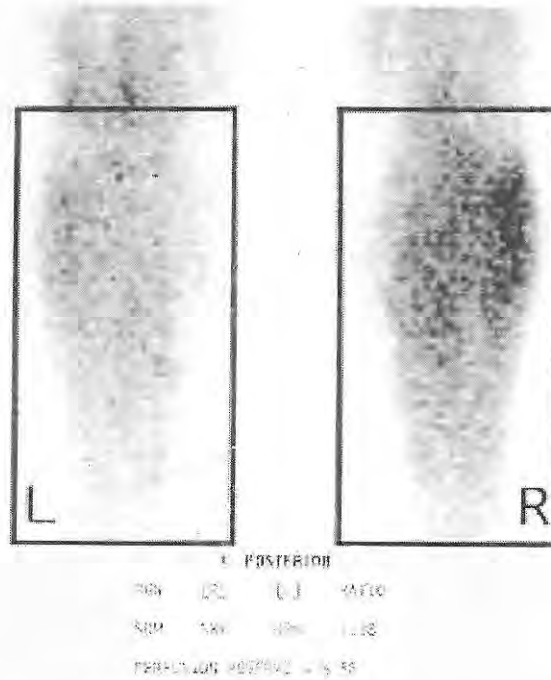
x 100 = Perfüzyon Rezervi

Veriler, ortalama ± standart sapma (SD) ve max-min olarak belirtildi. İstatistiki analiz için bağımsız iki grubun değerleri arasındaki farkın önemliliği (comparison of values with unpaired t-test, Med calc) testi kullanıldı. p<0.05 değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri, biyokimyasal analizlerin sonuçları ve sintigrafik çalışmayla elde edilen perfüzyon rezervi değerleri tablo I'de gösterilmiştir. Diabetik ayak grubunda altı olguda sol tarafta, yedi olguda sağ tarafta diabetik ayak ülseri mevcuttu. Ülserlerin tümü ayağın alt-ön yarısında yerleşim göstermekteydi. Wagner' in (11) derecelendirmesine göre diabetik ayak ülserleri dokuz olguda birinci derecede, dört olguda ise ikinci derecedeydi. Yapılan rutin biyokimyasal analizlerde kontrol grubundaki tüm olgularda HDL, LDL ve total kolesterol düzeyleri normal değerler içerisindeydi. Diabetik ayak grubundaki olgularda HDL, LDL ve total kolesterolün ortalama değerleri normal sınırlarda

olmakla birlikte bir kadın, üç erkek olmak üzere toplam dört hastada total kolesterol miktarları normalin üzerindeydi. Diabetik ayak grubunun yaş ortalaması (62.85 ± 5.08) kontrol grubunun yaş ortalamasından (60.14 ± 3.94) % 4.5 daha büyüktü. Buna karşılık kontrol grubunun ortalama vücut kütle indeksi (27.18 ± 2.24) diabetik ayak grubunun ortalama vücut kütle indeksinden (25.58 ± 2.13) % 6.3 daha yüksekti. Diabetik ayak grubundaki hastalardan bir kadın, üç erkek (4/13, % 31), kontrol grubundaki hastalardan ise iki kadın, beş erkek (7/28, % 25) sigara içiyordu. Efor yaptırılan baldırdaki ortalama perfüzyon rezervi diabetik ayak grubunda $\% 59.38 \pm 13.02$, kontrol grubunda ise $\% 72.14 \pm 12.67$ olarak bulundu. Her iki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t=2.975$, $p<0.05$).



Resim 1. Sağ ayağına eksersiz yaptırılmış olan diabetik ayaklı bir hastanın sağ baldır kaslarında az oranda artmış perfüzyon görünümü (perfüzyon rezervi %38).

Tablo I. Grupların özellikleri ve alt ekstremitte perfüzyon rezervi değerleri

	DIABETİK AYAK GRUBU (n=13) Ortalama ± SD	KONTROL GRUBU (n=28) Ortalama ± SD (min-max)	İSTATİSTİKSEL TEST SONUÇLARI
Yaş (yıl)	63.15 ± 4.71 (58 - 70)	60.14 ± 3.94 (54 - 69)	t=2.41 p<0.05
Vücut kütle endeksi (kg/m ²)	25.58 ± 2.13 (21.38 - 29.76)	27.18 ± 2.24 (21.93 - 30.73)	t=2.164 p<0.05
Diabet süresi (yıl)	19.08 ± 2.72 (16 - 25)	17.86 ± 2.01 (16 - 24)	t=1.612 p>0.05
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	196.92 ± 29.44 (156 - 269)	189.79 ± 28.18 (149 - 257)	t=0.992 p>0.05
% HbA1c	9.37 ± 1.07 (7.82 - 11.51)	8.79 ± 0.95 (6.74 - 10.81)	t=1.898 p>0.05
Perfüzyon rezervi (%)	59.38 ± 13.02 (38 - 83)	72.14 ± 12.67 (44 - 97)	t=2.975 p<0.05

TARTIŞMA

Kapiller bazal membran kalınlaşması ve permeabilite azalması diabetik hastalarda zamanla ortaya çıkan kaçınılmaz sonuçtur. Bu mikrovasküler patoloji, dokularda beslenme bozukluğuna ve organ hasarına yol açan en önemli faktördür ve kronik komplikasyonların hemen hepsinden sorumludur. Diabetin kronik komplikasyonlarından biri diabetik ayaktır. Diabetik ayak, iskemik veya nöropatik olabilmektedir. Nöropatik ayakta makrovasküler patolojiler bulunmamakta, ancak mikrovasküler patolojilerin bulunduğu düşünülmektedir.

Periferik arteriyel sistemin değerlendirilmesinde kullanılan bir çok yöntem vardır. Bunların başlıcaları anamnez, fiziksel muayene, basınç ölçümleri, Doppler ultrasound, pletismografi, transkütan oksijen basıncı ölçümü, kontrast arteriografi ve venografidir (12). Ancak bu yöntemler genellikle makrovasküler patolojilerin incelenmesinde yararlı olabilmektedirler.

Mikrovasküler patolojiler laser Doppler ve kapiller mikroskopi (13) gibi yöntemlerle araştırılabilmekle birlikte teşhiste yaygın olarak kullanılacak etkin bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Alt ekstremitelerdeki vasküler patolojileri sintigrafik yöntemlerle incelemek amacıyla bir çok çalışma yapılmıştır (7). Bu çalışmalar, klerens veya uptake esasına dayanmaktadır. Klerens esasına göre yapılan çalışmalarda sıklıkla serbestçe diffüze olabilen ¹³³Xe kullanılmıştır (14). Daha çok kan akımının kantitatif ölçümünde kullanılan klerens testleri olumlu sonuçlar bildirilen pek çok çalışmaya rağmen rutin kullanımda pek kabul görmediler. Uptake çalışmaları, klerens çalışmalarına göre daha kolay ve daha güvenilir çalışmalardır. Uptake esasına göre yapılan çalışmalarda partiküler ve nonpartiküler radyofarmasötikler kullanılmaktadır. ^{99m}Tc-mikrosfer veya ^{99m}Tc-makroagregat albumin bu amaçla kullanılmış olan partiküler radyofarmasötiklerdir (15, 16). Ancak bunların kullanımı intra arteriyel uygulama gerektirdiği için pek kabul görmemiştir. Periferik iskemî tanısında

kullanılan ve intra arteriyel uygulama gerektirmeyen nonpartiküler radyofarmasötik ajanlardan sık kullanılanlar ise ^{99m}Tc - MIBI ve ^{201}Tl -thallium (^{201}Tl) dur (7-10,17-19). Bu iki ajan, hücre düzeyinde tutulum gösterdiklerinden kapiler akımın ve permeabilitenin bozulduğu mikrovasküler patolojilerde gerçekten güvenilir birer tetkik ajanı olabilirler. ^{99m}Tc - MIBI'nin ^{201}Tl ile kıyaslandığında önemli avantajları olduğu ve daha kaliteli görüntü alınmasına izin verdiği bilinmektedir. Ayrıca pozitron emission tomografi ile ^{15}O -su ve ^{18}F -fluorodeoxyglucose kullanarak periferik iskemiye ve kas viabilitesini araştıran çalışmalar da mevcuttur (20, 21). Bu yöntemler çok pahalı olduğu için rutin kullanıma girmesi henüz mümkün olmamıştır.

Biz, ^{99m}Tc - MIBI ile tek taraflı ekzersiz yaptırarak alt ekstremitenin perfüzyon rezervini araştırdık. Bu yöntemle alt ekstremitelerin sadece makrovasküler değil aynı zamanda mikrovasküler patolojilerinin de incelendiğine inanmaktayız. Çalışmamızın verilerine göre diabetik ayaklı hastaların alt ekstremitelerindeki perfüzyon rezervi kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma göstermekteydi ($p<0.05$).

Sonuç olarak, nöropatiye sekonder diyabetik ayakta mikrovasküler dolaşım bozukluğunun da tabloya eşlik ettiği kanısına varılmıştır. Bu beklenen bir sonuç olmakla birlikte kantitatif olarak gösterilmesinin de önemli olduğunu, ayrıca hücresel tutulumu uğrayan radyofarmasötikler ile alt ekstremitelerin perfüzyon rezervi ölçülerek mikrovasküler patolojilerin erken dönemde ortaya konabileceği görülmüştür. Bu yöntem sadece diabetik hastalarda değil, periferik vasküler patolojinin söz konusu olduğu tüm hastalıklarda kullanılabilir. Ancak normal popülasyon için ekstremitelerinde perfüzyon rezervinin belirlenmesi ve bu konuda benzer araştırmaların genişletilerek yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Shore AC, Tooke JE. Microvascular function and haemodynamic disturbances in diabetes mellitus and its complications. In: Pickup JC, Williams G (Eds). *Textbook of Diabetes*. 2nd Ed. London, Blackwell Science, 1997: 1-13.
2. Mogensen CE, Osterby R, Gundersen HJ. Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. *Diabetologia* 1979; 17: 71-76.
3. King GL, Banskota NB. Mechanisms of Diabetic Microvascular Complications. In: Khan JR, Weir GC. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Pennsylvania, Lea and Febiger 1994: 631-647.
4. Brodsky JW. Outpatient diagnosis and care of the diabetic foot. *Instr Course Lect* 1993; 42: 121-139.
5. Boulton AJM. The diabetic foot. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1513-1530.
6. Boulton AJM. Foot problems in patients with diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (Eds). *Textbook of Diabetes*. 2nd Ed. London, Blackwell Science, 1997: 1-20.
7. Siegel ME, Stewart CA. Peripheral vascular disease: Arterial and venous. In: Henkin RE, Boles MA, Dillehay CL et al. *Nuclear Medicine*. St. Louis, Missouri, Mosby. 1996: 798-827.
8. Sayman HB, Urgancıoğlu I. Muscle perfusion with technetium-MIBI in lower extremity peripheral arterial diseases. *J Nucl Med* 1991; 32: 1700-1703.
9. Miles KA, Barber RW, Wraight EP et al. Leg muscle scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the assessment of peripheral vascular (arterial) disease. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 593-603.
10. Bajnok L, Kozlovsky B, Varga J et al. Technetium-99m sestamibi scintigraphy for the assessment of lower extremity ischaemia in peripheral arterial disease. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1326-1332.

11. Wagner FW. Algorithms of diabetic foot care. In: Levin ME, O'Neil LW (Eds). *The diabetic foot*, 2nd edn. St Louis, Mosby Yearbook, pp:291-302; 1983.
12. Summer DS. Noninvasive assesment of peripheral arterial occlusive disease. In: Rutherford RB (ed) *Vascular Surgery*. 3rd Ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, pp: 783-791.
13. Capentier PH. New techniques for clinical assesment of the peripheral microcirculation. *Drugs* 1999; 59: 17-22.
14. Tonneson KH, Serjrnsen P. Washout of ¹³³-xenon after intramuscular injection and direct measurement of blood flow in skeletal muscle. *Scand J Clin Lab Invest* 1970; 25:71-81.
15. Fozard JB, Wilkinson D, Parkin A et al. The application of isotope limb blood flow measurement to diagnostic problems in vascular surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 45-48.
16. Cheah LH, Parkin A, Gilson P et al. Limb volume measurements in peripheral arterial disease. *Clin Phys Physiol Meas* 1989; 10: 75-79.
17. Siegel ME, Siemsen JK. A new noninvasive approach to peripheral vascular disease: thallium-201 leg scans. *Am J Roentgenol* 1978; 131: 827-830.
18. Seder JS, Botvinick EH, Rahimtoola SH et al. Detecting and localizing peripheral arterial disease: assesment of ²⁰¹Tl scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1981; 137: 373-380.
19. Chevreaud C, Thouvenot P, Lapeyre G et al. Thallium 201 muscle scintigraphy: application to the management of patients with arterial occlusive disease. *Angiology* 1987;38:309-314.
20. Burchert W, Schellong S, Hoff J et al. Oxygen-15-water PET assesment of muscular blood flow in peripheral vascular disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 93-98.
21. Smith GT, Wilson TS, Hunter K et al. Assesment of skeletal muscle viability by PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 1408-1414.