

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR ARTRİTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE  
Tc-99m HIG ve Tc-99m MEDRONATE KEMİK SİNTİGRAFİSİNİN ROLÜ

T 1056/1-1

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülizar KAÇAR

*'Tezimden Kaynak Gösterilerek Yararlanılabilir'*

Antalya, 1997

## İÇİNDEKİLER

<b>Giriş ve Amaç</b>	1-2
<b>Genel Bilgiler</b>	3-15
<b>Materyal ve Metod</b>	16-19
<b>Bulgular</b>	20-29
<b>Tartışma</b>	30-36
<b>Özet ve Sonuç</b>	37
<b>Kaynaklar</b>	38-46

## GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuar kaynaklı romatizmal hastalıklar, sağlık bakım ünitelerindeki hastaların büyük çoğunluğunu meydana getiren ve güçten düşürücü hastalıklardır (1). Bu gruptaki hastalıkların sayısının çok fazla olması, semptomların birçok romatizmal hastalıkta benzerlik göstermesi, tanı için kullanılan laboratuvar ve diğer tetkik parametrelerinin nonspesifik olması nedeni ile bu grup hastalıkların erken tanı ve tedavisinde problemler ortaya çıkabilmektedir (2). Teşhiste en sık karıştırılan iki grup hastalık, reaktif artrit ve atipik başlangıçlı romatoid artritir. Her iki grup hastalıkta da tedavi protokolü farklı olduğu için erken teşhis büyük önem kazanmaktadır.

Romatizmal hastalıklar ile ilgili diğer bir problem ise hastaların takibidir. Hastaların optimal takibi ve seçilecek en uygun antiromatizmal ilaç için, hekimin hastalık aktivitesi konusunda doğru fikir sahibi olması gerekmektedir. Günümüzde artrit aktivitesi, subjektif ve nonspesifik parametreler ile değerlendirilmektedir (2).

Hastaların takibinde ve tedavinin etkisinin değerlendirilmesinde artrit aktivitesinin objektif olarak değerlendirilebileceği ve tekrar edilebilir bir metod kullanımı çok önemlidir. Bu amaçla sintigrafik metodlar kullanılmaya başlanmıştır (2). Sintigrafi ile klinik olarak değerlendirilmesi zor ve radyolojik olarak tespit edilemeyen eklem inflamasyonu da erken dönemde tespit edilebilmektedir. Sintigrafik olarak bu alanda ilk kullanılan metod kemik sintigrafisidir (1). Son zamanlarda daha yaygın kullanılmaya başlanan ve bu alanda en ümit verici sonuçların alındığı radyofarmasötiklerden birisi ise, sağlıklı donörlerin kanlarından elde edilen ve içerisinde immünglobülin G (IgG) ihtiva eden, human immünglobülin G (HIG) sintigrafisidir. HIG'in sinovial inflamasyondaki lokalizasyonunun mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (1, 2). Vasküler permeabilite artışı (3), IgG molekülünün inflamatuvar hücrelerdeki Fc reseptörüne bağlanması (4), ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanma

(5) gibi nonspesifik mekanizmaların dışında, romatoid artritte sinovial üretilen romatoid faktörün ve immün kompleks presipitasyonunun daha spesifik bir mekanizma olarak akümülyasyonda etkili olabileceği öne sürülmüştür (6).

Bu çalışmada, otoimmün, sistemik, inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit ile enfeksiyöz bir olaydan sonra gelişen steril, inflamatuvar bir artrit olan reaktif artrit için Tc-99m HIG sintigrafisi ile değerlendirilmesi ve romatoid artrit ile reaktif artrit hastalarında inflamasyonun tespitinde ve artrit aktivasyonunun değerlendirilmesinde klinik aktivasyon parametreleri ile, 3 fazlı kemik sintigrafisi ve HIG sintigrafisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### ROMATİZMAL HASTALIKLAR

Artritler, sağlık bakım ünitelerindeki hastaların büyük çoğunluğunu meydana getiren ve güçten düşürücü hastalıklardır. Romatizmal hastalıklar, inflamatuvar ve noninflamatuvar eklem hastalıkları olarak sınıflandırılırlar. Tablo 1 romatizmal hastalıkların sınıflandırılmasını göstermektedir (1).

**Tablo 1: Romatizmal hastalıkların Sınıflandırılması.**

<b>İnflamatuvar eklem hastalıkları</b>	<b>Noninflamatuvar eklem hastalıkları</b>
(a) Diffüz konnektif doku hastalıkları	(a) Dejeneratif eklem hastalıkları
1. Romatoid artrit	1. Osteoartritler
2. Juvenil romatoid artrit	(b) Travma
3. Sistemik lupus eritematosus	(c) Nöropatik hastalıklar
4. Sistemik sklerozis	(d) Nonartiküler romatizma
5. Polimiyozitis/ Dermatomyozitis	
6. Nekrotizan vaskülit ve diğer vaskülopatiler	
7. Sjögren sendromu	
(b) Spondilartropatiler	
1. Ankilozan spondilit	
2. Reiter sendromu	
3. Psöriatik artrit	
4. Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili artritler	
(c) Enfeksiyonlar	
(d) Kristaller tarafından oluşturulan artropatiler	

### ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen ve primer olarak eklemlerde kronik sinovitis ile karakterize kronik, sistemik, erozive, nonsüpüratif, inflamatuvar, otoimmün sistemik bir hastalıktır (7,8). Hastalığın primer bulgusu eklem ağrısı, eklem sertliği, hareket kabiliyetinde azalma olup sinovial dokulardaki inflamasyon sonucu ortaya çıkar. Kadınlarda daha sık görülür ve kadın/erkek oranı 2-3/1 dir. Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekte birlikte kadınlarda 4-6. dekada pik yapmaktadır (7,9).

**Etyoloji:** Etyolojisi bilinmemektedir. En çok enfeksiyonlar, genetik ve hormonal nedenler suçlanmaktadır.

RA, otoimmün hastalıklar olarak bilinen ve muhtemelen bozulmuş immünitinin olduğu bir grup hastalıktan bir tanesidir. Spesifik veya nonspesifik konak immün cevabına ait birçok delil olmakla birlikte hedef antijenin natürü ve tetikleme mekanizması kesin anlaşılmış değildir. Diğer birçok yaygın hastalık gibi genetik ve çevresel etkenlerin etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalık olması muhtemeldir (7,9).

Enfeksiyöz ajanların hastalıkta etkili olduğu görüşü yaygın bir destek bulmuş, özellikle viruslar, mikoplazmalar, clostridium perfringens, sorumlu tutulmuş fakat yapılan araştırmalar sonucu kesin bir sonuç elde edilememiştir (7,9).

**Hastalığın fizyopatolojisi:** Sinovial membran, sinovial eklemlerde nonkartilaginöz yüzeyde uzanan bir dokudur. İki tabakadan oluşur. Bunlar sinoviosit tabakası (intima) ve altta bulunan ve gevşek konnektif dokudan oluşan subsinoviosit tabakasıdır (10). Sinoviosit tabakası, bir veya üç hücre tabakası kalınlığında olup altında basal membran bulunmaz. Bu tabakanın başlıca hücreleri; Tip A (Yüzeyinde CD68 içeren makrofaj benzeri hücreler) ve Tip B (üridine difosfodehidrogenaz içeren fibroblast benzeri hücreler) sinoviositler olup her iki tip hücre de kollajen ve proteoglikandan zengin bir matriks içerisinde bulunurlar (2).

Subsinoviosit tabakası, sinoviosit tabakasının altında gevşek bağ dokusundan oluşur. Vasküler matriksten zengin olan bu tabakada pek çok küçük arter, arteriol, kapiller, venüller, lenfatik kanallar ve periarteriolar sinir fibrilleri bulunur. Sinovial membran kompleks bir yapı olup eklem hareketi ile şekli değişir. Bu vasküler doku avasküler kartilajdaki kondrositlere doğru bir sirkülasyon ile buranın beslenmesine izin verir. RA'teki inflamasyonun merkezide bu tabakadır (2).

Kartilaj ve kemik ile sinovial membranın birleştikleri bölge RA'te en sık tutulan zondur (10,11).

Hastalığın patogenezinde inflamatuvar hücreler veya eklemden oturan hücrelerden açığa çıkan

çeşitli aktif mediatörlere bağlı olarak gelişen dirençli bir inflamasyon rol alır. Önemli mediatörler ise, araşidonik asit metabolitleri, reaktif oksijen, kompleman komponentleri, proteaz ve sitokinlerdir (12,13). Bu mediatörler romatoid inflamasyonun ilk haftasında izlenen doku ödemi ve kan damarlarında belirgin proliferasyona neden olurlar (14,15,16). Bu fazda ayrıca sinovial tabaka hiperplazisi görülür. Fokal ve segmenter vasküler değişiklikler izlenir. RA'in en önemli özelliği sinoviumun belirgin olarak hiperplazik olması, kemik ve kartilaj ile sinovial yüz arasında lokal olarak tutulmaya eğilimli olmasıdır. Bu lokal destrüktif doku uzantısına "pannus" denilir ve romatoid artritik eklemde radyolojik tayininde karakteristik marjinal erozyon bulgusuna neden olur. Pannustaki destrüktif aktivite sıklıkla sinoviositler tarafından salgılanan metalloproteinaz tarafından meydana getirilir (2).

Kronik fazın en belirgin özelliği sinovial tabaka altında aşırı derecede T ve B hücresi, makrofaj ve plazma hücreleri gibi mononükleer hücre infiltrasyonu olmasıdır. Lenfosit agregasyonunun zengin olduğu perivasküler bölgede hakim olan T lenfositlerdir (11,17). Bütün T hücrelerinin yüzeyinde ise CD3 molekülü bulunur. Predominant T hücre subgrupunda ise CD4 molekülü bulunur ve bunlar ile HLA DR(+) makrofajlar ve dendritik hücreler arasında oldukça yüksek korelasyon vardır. Bu hücrelerin HLA molekülleri tarafından belirlenen ve proinflamatuvar role sahip otoantijenleri tanıdığı düşünülmektedir (2).

Nötrofil sayısı sinoviumda az iken sinovial sıvıda bol miktarda bulunur. Nötrofiller, eklem kavitesine sirkülasyon yolu ile girerler ve sinovial tabakaya göç ederek sinovial sıvıda bulunan çeşitli mediatörler tarafından aktive edilirler. Bu mediatörler interlökin 8 (IL-8), granülosit makrofaj koloni stimülasyon faktör ve immün komplekslerdir. Lökositler tarafından immün komplekslerin yutulması sonucu lizozomal enzimler salgılanır ve destrüktif oksijen radikalleri ortaya çıkar bunun sonucuda kartilaj ve destekleyici eklem yapılarında hasarlar oluşur (18).

Kronik inflamasyona bağlı destrüktif aktivite ile birlikte mekanik yüklenmeler sonucu artiküler kartilaj, kemik, ligament ve tendonlarda morfolojik değişiklikler oluşur. Eklemde en çok

izlenen değişiklik total olarak eklem yüzeyinde aşınma ve eklem aralığının kapanmasıdır. Geç dönemde ise fibröz adezyon ve kemik ankilozu ile subluksasyonlardan dolayı deformiteler gelişir (2).

**Klinik bulgular:** Diffüz simetrik eklem ağrısı ve şişliği en sık semptomdur. En sık başlama şekli el bileği, metakarpofalangial (MKF), proksimal interfalangial (PIF), ayak bileği, metatarsofalangial (MTF) eklemler gibi periferik küçük bir eklemden başlayan şekildedir ve genellikle simetriktir. Tabloya sabah tutukluğu eşlik eder.

Romatoid faktör (RF) pozitif hastaların yaklaşık %20 sinde, nadiren RF negatif hastalarda da subkutan nodüller görülür. Nodüller hastalığın aktivitesini gösterir ve şiddetli hastalıkla birlikte bulunur. Sıklıkla basınca maruz kalan bölgelerde ortaya çıkarlar. Ayrıca akciğerlerde, kalbin tüm katlarında, sklera, larinks, sinir sisteminde ve eklemde de romatoid nodül tesbit edilmiştir (7,9). Lenfadenopati, aktif hastalıkta sık rastlanılan bir bulgudur. Aksiller ve ingüinal bölgeler ile daha çok inflame eklem bölgelerinde bulunmaktadır, genellikle ağrısız ve mobildir (7,9).

**Laboratuvar bulguları:** RA'de anemi sık bir bulgudur ve nedeni multifaktöriyeldir (7,9). Trombositoz aktif hastalıkta siktir. Hastaların yaklaşık %25 inde hastalık aktivitesi ile ilişkili olmaksızın lökositoz bulunabilir (7). Hastalığın aktif döneminde akut faz yanıtı olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif proteinde (CRP) artış vardır (7).

RF, IgG'nin Fc kısmına karşı yönelmiş anti-gamma globülinidir ve en sık IgM yapısındadır. Muhtemelen T hücreler tarafından aktive edilmiş sinovial plazmositlerin immünglobülin sentezledikleri tesbit edilmiştir. Hastaların %75-80'inde bulunur. En sık latex yöntemi ile tesbit edilir (7,9).

**Radyolojik bulgular:** En erken bulgular, tutulan eklemlerde yumuşak doku şişliği, jukst-artiküler osteoporoz ve erozyonlardır. Eroziv hastalık agresif artropatiyi gösterir. İleri



dönemlerde eklem aralıklarında daralma, subluksasyonlar ve deformiteler, ulnar deviasyon ve el bileğinde kemik ankiloz görülür (7,9).

**Tanı kriterleri:** Tanı kriterleri 1987'de American College of Rheumatology (ACR) tarafından düzenlenmiştir.

<u>Kriter</u>	<u>Tanımlama</u>
1) Sabah tutukluğu	En az 1 saat sürmelidir
2) 3 veya fazla eklemdede artrit	*14 eklem bölgesinde şişlik veya sıvı ile birlikte
3) El eklemleri artrit	El bileği, MKF, PİF'den en az birisinde
4) Simetrik artrit	MKP, PİF, MTF'de tam simetri gerekmez
5) Romatoid nodül	Ekstansör yüzlerde, kemik çıkıntılarda
6) RF(+)'liği	Herhangi bir metotla
7) Radyolojik değişiklikler	El ve el bileklerinde tipik erozyonlar

İlk 4 tanesinin pozitif olarak kabul edilebilmesi için 6 hafta süreyle bulunmalıdır ve tüm parametrelerden en azından 4 tanesi bulunmalıdır (9).

\*RA'de en sık tutulan 14 eklem bölgesinden (sağ ve solda PİF, MKF, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF eklemleri), 3 veya daha fazla eklemdede artrit.

**Tedavi:** Tedavide amaçlar ağrının giderilmesi, fonksiyonun korunması, deformiteden korunma, eğer bunlar oluşmuş ise kaybedilen fonksiyonun geri kazanılması, deformitelerin düzeltilmesi, kişisel ve çevresel adaptasyonun sağlanması ve hastanın memnun edilmesidir (7,19).

İlaç tedavisinde salisilat ve nonsteroid antiinflamatuvarlar, kortikosteroidler, Hydroxychloroquine, Chloroquine, altın tuzları, Methotrexate, Sulfasalazine, Penicillamine-D, Cyclosporine A, Azathiopirin kullanılmaktadır. Hastalığın ileri dönemlerinde oluşan deformiteleri düzeltmek için cerrahi operasyonlar yapılabilir (20).

## REAKTİF ARTRİT

Reaktif artrit (ReA), enfeksiyöz bir olaydan sonra, primer odaktan uzakta ortaya çıkan, akut, nonsüpüratif, steril, inflamatuvar bir artropatidir. Çeşitli mikroorganizmaların tetiklemesiyle ortaya çıkan birçok ReA tanımlanmıştır. Tetikleyici mikroorganizmaların değişkenliğine rağmen klinik, patolojik ve genetik bulguların benzerliği patogenezlerinin ortak olduğunu düşündürmüştür (21).

Vakaların bir kısmında 1-4 hafta öncesine ait enfeksiyöz ajan tespit edilebilir. Genellikle artrit başlangıcından önce enfeksiyöz olay hafiflemiştir. Hastalık kronikleşme eğilimindedir ve artiküler bulgular genellikle periferik ve aksiyel eklemlerde sınırlı kalabilmektedir (21).

Hastalığın HLA-B27 pozitif bireylerde sık görülmesi, hastalıkta genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu gen, hastalığa karşı hassasiyeti arttırmakta ve hastalığın seyrine ve şiddetine etki etmektedir (22).

Etyolojide enfeksiyöz ajanlar büyük rol oynamaktadırlar. Hastalık enterik veya ürogenital enfeksiyon sonrası ortaya çıkabilir (21,23). Sıklıkla sorumlu olan enfeksiyöz ajanlar tablo 2 de gösterilmiştir.

Klinik bulgu olarak, hastalıkta inflamatuvar artropati yanında ekstraartiküler bulgular da görülebilir. Artrit, tipik olarak akut, asimetrik ve alt ekstremiteleri tutmaya eğilimli bir oligoartrit şeklindedir. Daha çok ayak bilekleri, dizler, ayak parmakları tutulur ve hastalık omurgaya ilerleyebilir. Parmaklardaki tutulum 'sosis parmak' olarak adlandırılan tablo ile ortaya çıkabilir (21,24).

Hastalarda ayrıca tendon ve ligament yapışma yerlerinde entesopati, keratodermi, konjuktivit, balanitis sirsinata, üretrit, servisit ve oral ülserasyonlar gibi mukokütaneöz bulgular tespit edilebilir (21,22,25).

Laboratuvar bulguları, inflamatuvar olayı gösterir ve akut faz reaktanları orta derecede yükselmiştir. ESH, CRP hastalık aktivitesi ile uyumludur. Tetikleyici ajan genellikle tespit

edilemez ve tanı için serolojik bulgu zorunlu değildir. Radyolojik olarak alt ekstremitelerde asimetrik tutulum, kemikte erozyon, yeni kemik oluşumları, eklem aralığında daralma ve skleroz ve paravertebral bölgede ossifikasyon tespit edilebilir (21,22).

Sintigrafi, radyolojik bulguların olmadığı safhada sakroiliak eklem tutulumunun tespiti için çok yararlı olabilir. Ayrıca tüm iskelet sisteminin görüntülenmesi ve fizik muayene ile tespit edilemeyen entesitlerin tespitinde yararlıdır (1,21,22).

ReA'in tedavisinde, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar başlıca tedavi ajanıdır ve bu ilaçlar ile semptomlarda iyileşme sağlanır. İnflamasyonun baskılanması yanında tetikleyici enfeksiyonun eradikasyonu da gereklidir, bu amaçla özellikle doksisisiklin tercih edilir (21,26).

**Tablo 2: ReA etyolojisinde rol oynayan ajanlar**

Enterik patojenler	Urogenital patojenler
<i>Shigella flexneri</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Salmonella paratyphi</i>	
<i>Salmonella heidelberg</i>	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	
<i>Campylobacter jejuni</i>	
<i>Campylobacter fetus</i>	

## RADYOFARMASÖTİKLER VE GÖRÜNTÜLEME

Hastaların optimal takibi ve seçilecek en uygun antiromatizmal ilaç için hastalık aktivitesi hakkında doğru fikir sahibi olunması gerekmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan parametreler subjektif ve nonspesifik parametrelerdir. Artrit aktivitesinin objektif olarak saptanması ve ölçülmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu amaçla 1950 yılından buyana radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Bazı ajanlar eklemde nonspesifik olarak akümüle olurlar çünkü bu ajanlar inflamasyon yerindeki artmış vasküler permeabilite veya ajanın

fizikokimyasal özelliğine bağlı olarak akümüle olmaktadır. Spesifik ajanlar ise predominant olarak RA'de görülen hedef yapılara spesifik işaretli monoklonal antikorlardır (1,2).

## SPESİFİK AJANLAR

### 1-Radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar

Radyoimmünosintigrafi (RİS), ilk olarak malign dokuların identifikasyonu için geliştirilmiştir (27). Biyoteknoloji alanındaki ilerlemeler sonucu inflame eklemden görülen antijenlere spesifik olarak bağlanan antikorların üretimi sağlanmıştır. Monoklonal antikorlar olarak isimlendirilen bu ajanlar insan veya hayvan orijinlidir. Başarılı bir RİS için radyofarmasötik hedef antijenin dağılımı, lokalizasyonu ve doğasının anlaşılmasını sağlaması gereklidir. Buna ilaveten uygulanan antikor veya metabolik olaylar kadar işaretleme yöntemi ve görüntülenecek sistemde önemlidir (28). RİS'de, intakt immünoglobülin, IgG fragmantları gibi farklı formdaki antikorlar kullanılabilir (29). Küçük antikor moleküllerinin doku ve kan klirensleri daha hızlıdır. RİS için Tc-99m, In-111, I-123 ve I-131 gibi çeşitli radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Bunlardan görüntü kalitesinin daha iyi olması ve radyasyon dozunun daha düşük olmasından dolayı Tc-99m ve I-123, I-131 ve In-111'e tercih edilmektedir. İşaretlemede önemli olan antikorun immünoreaktivitesinde ve biyolojik özelliğinde değişiklik olmamasının gerekmesidir. Radyoaktif monoklonal antikor kullanımının dezavantajları ise enjekte edilen monoklonal antikora karşı insanda direkt antikor gelişimidir (30). Bu gibi antikorlar allerjik reaksiyona neden olabilirler, bu dezavantajdan dolayı da kullanımları sınırlıdır.

#### a- Tc-99m CD3 (T) Lenfosit antikorları ( Tc-99m OKT3)

Bu ajan ile gerçekleştirilen bir çalışma mevcut olup Tc-99m OKT3 sintigrafisi sonuçları hastalık prosesi ile iyi korele olarak tespit edilmiştir. Sinovitin erken belirtileri ortaya çıkmadan önce inflame eklemden Tc-99m OKT3 uptakei izlenmektedir. Bu sonuçlar şiddetli artritlerde daha belirgindir. Bu amaçla ajan, erken teşhiste kullanılabilir (31).

### **b-Tc-99mCD4 (T-helper) lenfosit antikorları**

Tc-99m işaretli IgG1 murine CD4 antikorlarının RA'de hasta eklemdeki tutulumları hem klinik bulgular hemde kemik sintigrafisinin erken dönem bulguları ile korele bulunurken, geç dönem bulguları ile korelasyonu zayıf olarak tespit edilmiştir (32). Tc-99m CD4 antikoru ile human Tc-99m IgG sintigrafisinin karşılaştırılması sonucunda Tc-99m CD4 antikorlarının lezyon/zemin aktivite oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (33). Buna karşın deneysel hayvan modeli artritlerinde CD4 akümülyasyonu açısından kontrol grubu ile klinik olarak aktif eklem grubu arasında fark tespit edilememiştir (34).

### **c-Radyoaktif işaretli E selectin antikoru**

E selectin, inflamatuvar cevap esnasında vasküler endotelyumun luminal yüzeyindeki lökositler için spesifik bir endotelyal hücre adezyon molekülüdür (35). RA'li 5 hastada yapılan çalışmada hem aktif hemde inaktif eklemde artmış akümülyasyon izlenmiştir (36).

### **d- Somatostatin reseptör görüntüleme**

Somatostatin, büyüme hormonu salınımını inhibe edip beyinde nörotransmitter olarak bulunan, barsak motilitesini inhibe eden ve peptid hormonların salınımında önemli regülatuar rolü olan küçük bir peptittir (37). Bunun dışında somatostatin için spesifik reseptörler, aktive edilmiş lenfositlerde, monositlerde ve malign lenfoid hücrelerde de bulunurlar. Uzun etkili somatostatin analogu olan In-111 DTPA octereotid, RA'li 14 hastada klinik olarak aktif eklemlerde artmış akümülyasyon göstermesine rağmen, RA'li hastaların sinovial membranlarında bulunan immünolojik hücrelerde somatostatin reseptörlerine rastlanılmamıştır (38).

### **e-Radyoaktif işaretli J001**

RA görüntülemesinde yeni bir yaklaşımdır. J001 (non-pyrojenik acylated polygalactoside nonpatojenik), klebsiella pnömonia sujuarında proteoglikan membrandan elde edilmektedir ve monositler makrofaja doğru olan yaşam çizgisindeki hücrelerin yüzeyinde predominant olarak bulunan glikoprotein ailesine selektif olarak bağlanır (39,40). İnsanlarda radyoaktif işaretli

J001'in inflamatuvar lezyonlarda lokalize olduğu gösterilmiş olmakla birlikte RA'li hastalarda çalışılmamıştır (41). Bununla birlikte tavşanlarda geliştirilen artritte eklem inflamasyonunu belirgin olarak gösterdiği tespit edilmiştir (42).

### **f-Hedef sitokinler**

Sitokinler, hastalık aktivitesinin tespitinde kullanılan en son sintigrafik tekniklerden birisidir. İnflamasyon ve malignensilerin görüntülenmesinde hem sitokinlere karşı oluşturulmuş radyoaktif işaretli antikorlar (43,44) hemde direkt radyoaktif işaretli sitokinler (45,46) kullanılabilir. Henüz bu ajanlarla RA'li hastalarda yapılmış çalışma yoktur. RA'de bu ajanlar ile muhtemel hedefler IL-1, IL-6 ve TNF  $\alpha$  olup düşük doz radyoaktif işaretli sitokinlerin intravenöz uygulanımı sonucu RA alevlenmesi olabileceği düşünülmektedir.

## **NONSPEŞİFİK AJANLAR**

### **1-Konvansiyonel kemik sintigrafisi**

İnflamatuvar eklem hastalıklarında difosfonatların kemikte uptake mekanizması, hem periartiküler kemikte artmış kan akımına sekonder hemde difosfonatların yeni kemik formasyonlarındaki hidroksiapatit kristallerinin yüzeyindeki absorpsiyonu veya bu iki mekanizmanın kombinasyonu şeklinde olabilir (1).

Tc-99m difosfonat kemik sintigrafisi, inflamatuvar eklem hastalıklarının erken tespitinde radyografiden ve dirsek, ellerde, ayak bileği ve ayak eklemlerinde klinik muayeneden daha sensitif bir metoddur (47). Bununla birlikte kemik sintigrafisinin dezavantajı spesifitesinin düşük olmasıdır. Tüm tip artiküler hastalıklarda ve lokal kan akımı artışı veya kemik turnoverının arttığı tüm durumlarda eklemlerde artmış akümüülasyon izlenilir (48-50). Ayrıca Tc-99m difosfonate sintigrafinin RA'de farklı derecelerdeki artrit aktivasyonunu ayırt edemediği savunulmaktadır (51,52).

## 2-Galyum-67(Ga-67) sitrat sintigrafisi

Ga-67, biyolojik olarak ferrik iyon ( $Fe^{+3}$ ) analogudur. Büyük çoğunluğu intravenöz enjeksiyondan sonra transferrin ve ferritine bağlanırken küçük bir fraksiyonu ise lökositlere bağlanır (53). Enjekte edilen dozun yaklaşık %10-20'si böbrekler tarafından 24 saatte atılır (1). Galyum-transferrin kompleksi bir makromoleküler tracer gibi davranır. Vasküler permeabilite artışı (54-56), laktoferrin ve ferritine bağlanması (57,58) ve bakteriyel uptake (59), Ga-67' nin inflamatuvar lezyonlardaki akümülyasyonunu açıklayan görüşlerdir. Romatoid sinoviumda demir muhtevası yüksektir. Aktif RA'de sinoviumdaki makrofajlar tarafından transferrin demir kompleksinin tutulduğu izlenmiştir (60). Romatoid diz ekleminde yapılan bir çalışmada Ga-67 akümülyasyonu ile klinik değerlendirme ve sinovial sıvı analizinde, diz ekleminde Ga-67 akümülyasyonunun klinik aktivitenin seviyesini gösterdiği ve galyum aktivitesinin artmasının sinovial sıvıdaki lökosit konsantrasyonunun artışı ile uyumlu olduğu vurgulanmıştır (61). Diğer bir çalışmada ise Ga-67 ve Tc-99m metilen difosfonatın spesifitelerinin düşük olduğu, septik artrit ile RA' i ayırt edemedikleri vurgulanmıştır (62). Ga-67'nin dezavantajları radyofarmasötüğün fiziksel özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Hastaya verdiği radyasyon dozu yüksek ve görüntüleme için gerekli olan zaman uzundur (1).

## İşaretli lökosit

Indium-111 ve Tc-99m ile işaretli otolog lökositler artritlerin tanısında kullanılan diğer bir yöntemdir. Sinovitisin akut fazında, lökositler sinovial membran ve sinovial sıvıda akümüle olurlar. Sinovial sıvıdaki lökosit sayısı sinovial membrandaki inflamasyonun şiddeti ile yaklaşık olarak paraleldir. Ayrıca RA' teki bu lökosit akümülyasyonunun spesifik bir fenomen olduğu ve kan havuzu etkisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında işaretli lökositlerin osteoartritli olguların sinovial membranlarında da akümülyasyonu gösterilmiştir. Tekniğin dezavantajları ise hazırlanmasının zor olması, zaman alması ve her merkezde yapılamamasıdır (1).

### Tc-99m Nanokolloid

Akut inflamatuvar reaksiyon esnasında, nanometre boyutundaki albümin partikülleri, kapiller duvarların basal membranlarındaki fenestrasyonlardan dışarı kaçmaktadır. Tc-99m işaretli nanokolloid, inflame eklemde sinovial membrandaki vaskülarite artışına bağlı olarak akümüle olmaktadır (1).

### In-111 klorid

Transferrin reseptörü içeren hücrelere bağlanır (56). Transferrin reseptörleri RA'de inflame sinoviumda bol olarak bulunurlar. İki klinik çalışmada In-111 klorid' in aktif eklemleri identifiye edebildiği gösterilmiştir (63,64). Bununla birlikte In-111 klorid' in vücut pH'ında stabil olmaması, transferrine bağlı kesiminin araştırılmasının zor olması, yüksek radyasyon dozu ve görüntüleme zamanının uzun olması dezavantajlarıdır (1).

### 2-Tc-99m Human Immunoglobülin

İmmunoglobülin G (IgG), sağlıklı donörlerin kanlarından izole edilip, In-111 veya Tc-99m ile işaretlenerek çeşitli inflamatuvar lezyonlarda akümüle olduğu gösterilmiştir (4,65-67). Daha sonraki gelişmeler sonucunda tavşanlarda meydana getirilen kollajene bağımlı artrit modelinde Tc-99m IgG'nin inflamatuvar artritlerde de lokalize olduğu gösterilmiştir (68). Son zamanlardaki çalışmalarda ise IgG sintigrafisinin RA'de inflamatuvar eklem aktivitesini objektif olarak gösterebildiği tespit edilmiştir (6,51,69-75). RA'de IgG akümülyasyonunun mekanizması tartışmalıdır. Bu konuda aşağıda bahsedilen çeşitli hipotezler öne sürülmektedir.

**1-Fc reseptör bağlanma teorisi:** IgG molekülünün, inflamatuvar hücrelerde bulunan ve immunglobülin reseptörü olan Fc reseptörüne bağlandığı savunulmaktadır (4). Deneysel olarak, intakt IgG ile molekülün Fc ve Fab fragmentlerinin ayrı ayrı inflamasyon alanındaki lokalizasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada, Fab fragmentinin akümülyasyonda rolü olmadığı izlenirken, en iyi görüntüleme özelliğine Fc fragmentinin sahip olduğu gösterilmiştir (76). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise IgG molekülü, endoglycosidase F ile işleme tabi tutulup, IgG



molekülünden karbonhidrat kısmı uzaklaştırıldığı zaman, invitro olarak Fc reseptör bağlanmasının belirgin olarak azaldığı, fakat enfeksiyon yerindeki akümülyasyonunun etkilenmediği belirtilmiştir (77). Bundan dolayı Fc reseptör teorisi zayıflamıştır. Bununla birlikte RA gibi otoimmün hastalıklarda lokal RF üretimi veya immünkompleks presipitasyonu gibi ilave mekanizmalarında akümülyasyonda rolü olabileceği soruları yükselmekte fakat kesinlik kazanmamaktadır (69).

**2-Vasküler permeabilite artışı:** İnflamasyon, ekstravasküler boşlukta lokal genişleme ve plasma proteinlerinin kapiller duvardan kaçacağına neden olmaktadır. Radyoaktif işaretli proteinlerde, inflamatuvar hücrelerle ilişkisiz, primer olarak ödematöz interstisyel boşlukta lokalize olmaktadır (3). Bununla birlikte RA'li hastalarda human serum albumin, nanokolloid ve HIG'in karşılaştırıldığı çalışmalarda bu iki ajanında inflamasyon yerindeki lokalizasyonlarının mekanizması vasküler permeabilite artışı olarak gösterilmesine rağmen, IgG akümülyasyonunun RA'ik eklemde daha fazla olması (71,78) bu akümülyasyonun basit permeabilite artışı dışında IgG molekülünün tipik immünolojik ve fizikokimyasal özelliklerinin de rol oynadığını düşündürmektedir (69).

**3-Ekstraselüler matriks proteinine bağlanma teorisi:** Son zamanlarda deneysel olarak adjuvan artritli ratlarda gerçekleştirilen çalışmada invivo olarak IgG'nin sinovial dokuda hem sinovial hem de subsinovial tabakada diffüz olarak dağılım gösterdiği ve hücresel bağlanmanın olmadığı immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada invitro otoradiografik çalışma yapılarak, IgG' nin sinovial dokuda spesifik olarak ekstraselüler matriks proteinleri olarak adlandırılan fibronektin, fibrin, kollajen tip1 ve tip3'e bağlandığı gösterilmiştir. Bu bağlanma vaskülarite artışından bağımsızdır. Fibronektin, fibrin, kollajen tip1 ve 3, sinovial membranın ekstraselüler matriks organizasyonunda önemli rol oynayan, major konnektif doku proteinleridir ve bu proteinler inflamasyonda artmaktadır, fakat bu mekanizma RA için spesifik olmayıp tüm inflamatuvar artritler için geçerlidir (5).

## MATERYAL VE METOD

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde takip edilen ve 1987 ACR kriterlerine göre kesin RA tanısı almış, yaşları 30-80 arasında, hastalık süreleri 6 ay-35 yıl arasında değişen 19 (18 kadın, 1 erkek) hasta ile anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları sonucu ReA tanısı almış, yaşları 19-48 arasında, hastalık süreleri 1ay-1 yıl arasında değişen 9 (5 kadın, 4 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi.

### Laboratuvar Değerlendirilmesi

Tam kan tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF) araştırıldı. ESH, Westergren yöntemi ile tespit edildi. RF, latex agglütinasyon tekniği ile, CRP düzeyleri ise nefelometri ile tespit edildi.

### Klinik Değerlendirme

#### **a-Romatoid Artrit**

Tüm hastalarda tam bir sistemik muayene yapıldı. Hastalığın klinik muayene ile aktivasyonunun değerlendirilmesinde, hassas eklem skoru (HES) kullanıldı.

**-Hassas Eklem Skoru (HES):** ACR' nin önerdiği şekilde aşağıdaki eklemler ve kriterler kullanılarak değerlendirildi. HES tesbiti için toplam 68 eklem değerlendirilmeye alındı. Bunlar temporomandibular eklemler (n=2), sternoklavikular eklemler (n=2), akromioklavikular eklemler (n=2), omuz eklemleri (n=2), dirsek eklemleri (n=2), el bileği eklemleri (n=2), metakarpofalangial eklemler (MKF) (n=10), başparmak interfalangial eklemler (n=2), elde proksimal interfalangial eklemler (PİF) (n=10), distal interfalangial eklemler (DİF) (n=8), kalça eklemleri (n=2), diz eklemleri (n=2), ayak bileği eklemleri (n=2), tarsal eklemler (n=2), metatarsofalangial eklemler (MTF) (n=10) ayak başparmak interfalangial eklemleri (n=2) ve ayak parmakları proksimal ve distal interfalangial eklemler (n=8) değerlendirildi. Skorlama ise aşağıdaki şekilde yapıldı:

0 = Ağrı yok

1 = Sorulunca ağrının olduğunu söylemesi

2 = Hastanın ağrı nedeni ile yüzünü buruşturması ve spontan ağrı cevabı

3 = Hastanın ağrı nedeni ile yüzünü buruşturması ve ekstremitelerini çekmesi

### **b-Reaktif Artrit**

**-İnflamasyonlu eklem sayısı:** Hastalarda total olarak 70 eklem değerlendirildi. Yukarıda bahsedilen 68 eklemden kalça eklemleri (n=2) hariç tutularak, 66 eklemden şişlik, ısı artışı, hassasiyet, kızarıklık gibi inflamasyon belirtileri araştırıldı. Kalça (n=2) ve sakroiliak eklemlerde (n=2) ise sadece hassasiyet araştırıldı.

### **Sintigrafik Değerlendirme**

Tc-99m HIG ve Tc-99m Medronate sintigrafilerinde her hastada toplam 44 eklem değerlendirildi. Bunlar, omuz (n=2), dirsek (n=2), el bileği (n=2), metakarpofalangeal (MKF) (n=10), proksimal interfalangeal (PIF) (n=10), distal interfalangeal (DİF) (n=8), Kalça (n=2), diz (n=2), ayak bileği (n=2), metatarsfalangeal (MTF) (n=2) ve ayakta interfalangeal eklemler (n=2) olarak değerlendirilmeye alındı. Sintigrafik olarak ayakta MTF ve interfalangeal eklemleri değerlendirmenin güçlüğü açısından bu eklemler tek eklem olarak kabul edildi. Sternoklaviküler, temporomandibular, akromioklavikular eklemler büyük vasküler yapılar ile superpoze olduğu için değerlendirmenin dışında bırakıldı. Ondokuz romatoid artrit hastasında klinik olarak temporomandibular, sternoklavikular ve akromioklavikular eklemlerde aktivasyon tespit edilmedi.

**a-Tc-99m Human Immunoglobulin G (HIG) sintigrafisi:** İçerisinde 1 mg modifiye, polyclonal immunoglobülin (Technescan HIG, Mallinckrodt Diagnostica, Petten, Holland) içeren ve direkt Tc-99m ile işaretlenebilen, ticari kit ile gerçekleştirildi. Radyofarmasötik, hazırlanım talimatlarına uygun olarak Tc-99m perteknetat ile birleştirildikten sonra, 20dk

oda ısısında inkübe edildi. Tüm hastalara 555 MBq dozunda intravenöz yoldan Tc-99m HIG enjekte edildi. Enjeksiyondan 4 saat sonra görüntüler alındı. Görüntüleme için Toshiba GCA 602 A gamma kamera ve düşük enerjili genel amaçlı paralel delikli kolimatör kullanıldı. Hastalara, anterior ve posterior pozisyonlardan tüm vücut taraması yapıldıktan sonra, anterior pozisyonda yukarıda belirtilen eklem bölgelerinden 5'er dakikalık 256x256 matrikste statik görüntüler alındı.

**b-Tc-99m Medronate sintigrafisi:** İçerisinde 1.8mg Medronic asit içeren Medronate (Lenoscint, Du Pont Pharma, Belgium) ile gerçekleştirildi. Kit içeriği Tc-99m perteknetat ile işleme tabi tutulduktan sonra 15 dakika oda ısısında inkübe edildi. Gama kamera altında hastaya pozisyon verdikten sonra, 555 MBq Tc-99m Medronate intravenöz yoldan enjekte edilerek 2'şer dakikalık 256x256 matrikste kan havuzu görüntüleri alındı. Enjeksiyondan 2.5-3 saat sonra ise aynı lokalizasyonlardan 3'er dakikalık 256x256 matrikste geç statik görüntüleme yapıldı.

### **Sintigrafik bulguların Değerlendirilmesi**

#### **a-Romatoid artrit**

Tc-99m HIG ve Tc-99m Medronate sintigrafilerinin değerlendirilmesinde visüel aktif eklem skorlaması (VAES) ve relatif uptake indeksi (RUI) kullanıldı.

**-Visüel Aktif Eklem Skorlaması (VAES):** Visüel olarak eklemin radyofarmasötik uptakei aşağıdaki kriterlere göre 4 skalada skorlandı, buna göre; 0=Zemin aktivite (şekil 1), 1=Hafif derecede artmış uptake (şekil 2), 2=Orta derecede artmış uptake (şekil 3), 3=Belirgin uptake (şekil 4,5). Her hastaya ait eklem skorları toplanarak VAES tespit edildi. Skorlama birbirinden habersiz iki gözlemci tarafından yapılmıştır.

**-Relatif Uptake İndeksi (RUI):** Kantitatif analiz için kullanıldı. Eklem bölgesi ve komşu normal kemik dokuya, 15x15 piksellik rektangüler ilgi alanları konularak gerçekleştirildi

(Şekil 6). Her eklem için ilgi alanındaki total sayım değerleri, komşu kemik dokudaki ilgi alanının total sayım değerine bölünerek aşağıdaki formüle göre RUI hesaplandı.

$$\text{Relatif Uptake İndeksi} = \frac{\text{Eklem bölgesindeki total sayım değeri}}{\text{Komşu normal kemikteki sayım değeri}}$$

Hastalarımızın hiçbirisinde DİF ve kalça eklemi tutulumu olmadığı için bu eklemler RUI değerlendirilmesine alınmadı.

#### **b-Reaktif Artrit**

**-Visüel Aktif Eklem Skorlaması:** RA grubunda değerlendirilen 44 eklem sakroiliak eklemler (n=2) dahil edilerek toplam 46 eklem değerlendirildi. Skorlama birbirinden habersiz iki gözlemci tarafından yapılmıştır.

**-Relatif Uptake İndeksi:** ReA grubunda vaka sayısının kısıtlı olması ve tutulan eklem sayısının azlığı nedeni ile her bir eklem için istatistiksel anlamlılık verebilecek normal ve aktif eklem sayısına ulaşılamadı ve ReA grubunda RUI hesaplanmadı.

**İstatistiksel analiz:** Devamlı değişkenlerin ortalamalarındaki farklılığın karşılaştırılmasında student's t-testi kullanıldı. Klinik ve sintigrafik skorların karşılaştırılmasında ve iki gözlemcinin değerlendirmesindeki uyumun belirlenmesinde Pearson's korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık için  $P < 0.05$  değeri kabul edildi.

## BULGULAR

### Romatoid Artrit

**1-Laboratuvar Bulguları :** RA hastalarının laboratuvar bulguları tablo 3 de gösterilmiştir.

**Tablo3: RA grubunda laboratuvar bulguları**

Parametre	RA
RF (Ü/ml)	35.37± 44.17
CRP (mg/dl)	3.25± 2.44
ESH (mm/saat)	38.68± 22.19
Hb (gr/dl)	12.47± 2.03
Trombosit (bin/mm <sup>3</sup> )	315..32± 83
Lökosit (bin/mm <sup>3</sup> )	8.9± 2

### 2-Klinik Bulgular

**a- HES değerlendirilmesi:** Toplam 1292 eklemden (19 hasta; 68 eklem/ hasta), total HES 12.28±11.37 olarak tespit edildi.

### 3-Sintigrafik Bulgular.

**a-Visüel Aktif Eklem Skoru (VAES):** Birbirinden bağımsız iki gözlemcinin visüel skorları arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon izlenmiş olup (pearson's korelasyon testi, p<0.05), tüm eklemler için r değeri %51-96 arasında bulunmuştur. En düşük korelasyon (%51), Tc-99m HIG sintigrafisinde sağ omuz ekleminde, en yüksek korelasyon (%96) ise kan havuzu görüntülerinde sağ MKF eklemden gözlenmiştir.

**a-Tc-99m HIG :** Toplam 836 (19 hasta; 44 eklem/ hasta) eklemden 170'i (170/ 836, %20) visüel olarak aktif izlendi. HIG-VAES'u 19±8.09 olarak tespit edildi.

**b-Tc-99m Medronate Kan havuzu:** Toplam 836 (19 hasta; 44 eklem/ hasta) eklemden 163'ü (163/836, %19) sintigrafik olarak aktif izlendi. Kan havuzu VAES ise 20.06±9.26 olarak tespit edildi.

c-Tc-99m Medronate Geç statik: Toplam 836 ( 19 hasta; 44 eklem/ hasta) ekleminden 272'sinde (272/836, %33) artmış aktivite tutulumu izlendi. Geç statik görüntülerdeki VAES  $34.86 \pm 6.51$  olarak tespit edildi. Sonuçlar tablo 4' de gösterildi.

**Tablo 4: RA grubunda Tc-99m HIG ve Tc-99m Medronate kan havuzu ve geç statik VAES değerleri ortalamaları.**

	Tc-99m HIG	Tc-99m Medronat Kan havuzu	Tc-99m Medronate Geç statik
VAES	$19.0 \pm 8.09$	$20.06 \pm 9.26$	$34.86 \pm 6.51$

## 2- Relatif Uptake İndeksi ( RUI):

a-Tc-99m HIG: Visüel skoru 0 olan eklemler normal, skoru 1den 3'e kadar olan eklemler ise aktif olarak değerlendirildi. Bu kriterler gözönüne alınarak normal ve aktif eklem RUI' leri hesaplandı. Her iki grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu (student's t-testi,  $P < 0.05$ ). Sonuçlar ortalama  $\pm 1$  standart deviasyon olarak tablo 5 de gösterilmiştir.

**TABLO 5: RA grubunda Tc-99m HIG sintigrafisinde normal ve aktif eklem RUI**

EKLEM	Normal	Aktif
OMUZ (n=38)	$0.99 \pm 0.1$	$1.74 \pm 0.6 *$
DİRSEK (n=37)	$0.90 \pm 0.2$	$1.15 \pm 0.4 *$
EL BİLEĞİ (n=38)	$1.29 \pm 0.3$	$1.96 \pm 0.5 *$
MKF (n=24)	$1.00 \pm 0.3$	$1.73 \pm 0.5 *$
PİF (n=35)	$0.81 \pm 0.3$	$1.22 \pm 0.5 *$
DİZ (n=38)	$0.93 \pm 0.1$	$1.65 \pm 0.6 *$
AYAK BİLEĞİ (n=38)	$1.08 \pm 0.3$	$1.72 \pm 0.5 *$
MTF (n=36)	$1.31 \pm 0.4$	$2.18 \pm 0.6 *$
İTERFALANGİAL (n=34)	$1.10 \pm 0.2$	$1.68 \pm 0.3 *$

\* $P < 0.05$

b-Tc-99m Medronate Kan Havuzu: Normal ve aktif eklem RUI' leri karşılaştırıldı ve her iki grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu (student's t-testi,  $P < 0.05$ ).

Tablo 6 kan havuzu görüntülerinde normal ve aktif eklem RUI' lerini göstermektedir.

Tablo 6: RA grubunda kan havuzu görüntülerinde normal ve aktif eklem RUI

EKLEM	Normal	Aktif
OMUZ (n=33)	1.23± 0.3	1.68± 0.4 *
DİRSEK (n=33)	0.91± 0.2	1.51± 0.4 *
EL BİLEĞİ (n=34)	0.96± 0.1	2.68± 1.0 *
MKF (n=34)	1.01± 0.3	2.58± 1.4 *
PİF (n=32)	0.76± 0.3	1.40± 0.6 *
DİZ (n=34)	0.84± 0.2	1.32± 0.4 *
AYAK BİLEĞİ (n=33)	0.88 ± 0.3	2.30± 1.3 *
MTF (n=33)	1.68 ± 0.6	2.14± 0.5 *
İNTERFALANGİYAL (n=32)	1.22± 0.3	1.56± 0.4 *

\*P&lt;0.05

c-Tc-99m Medronate Geç Statik. Normal uptake gösteren eklem sayısının çok az olmasına bağlı olarak geç statik görüntüler için normal RUI hesaplanamadı. Aktif eklem RUI'leri ise ortalamalarında ve standart deviasyonlardaki büyük oynamalardan dolayı değerlendirilmeye alınmadı.

### Reaktif Artrit

**1-Laboratuvar Bulguları:** ReA hastalarının laboratuvar bulguları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: ReA grubunda laboratuvar bulguları

Parametre	ReA
CRP (mg/dl)	4.33± 3.20
ESH (mm/saat)	50.44± 25.51
Hb (gr/dl)	13.28± 1.67
Trombosit (bin/mm <sup>3</sup> )	310..56± 52.05
Lökosit (bin/mm <sup>3</sup> )	9.04± 1.4

### 2-Klinik Bulgular:

-İnflamasyonlu eklem sayısı: Total 630 eklem ( 9 hasta; 70 eklem/ hasta) değerlendirildi ve 20 eklemden (20/630, %3) inflamasyon tespit edildi.

### 3-Sintigrafik Bulgular

1-Visüel Aktif Eklem skoru (VAES): a-Tc-99m HIG: Toplam 414 eklemden (9 hasta; 46 eklem/hasta) 36 eklem ( 36/414, %9) aktif olarak izlendi. Bunların 8'i sakroiliak eklem, 3'ü kalça



eklemi ve kalan 25'i ise diğer periferik eklemlerdi. HIG-VAES ortalaması  $8.1 \pm 4.86$  olarak hesaplandı.

**b-Tc-99m Medronate Kan Havuzu:** Toplam 414 eklemden (9 hasta; 46 eklem/ hasta) 31 eklem (31/414, %7) eklem aktif olarak izlendi. Bunların 12'si sakroiliak eklem ve 19'u diğer periferik eklemlerdi. Kan havuzu VAES ise  $6.63 \pm 4.10$  olarak izlendi.

**c-Tc-99m Medronate Geç statik:** Toplam 414 eklemden (9 hasta; 46 eklem/ hasta) 56 eklem (56/414, %14) aktif olarak izlendi. Geç statik VAES ise  $14.56 \pm 9.94$  olarak tespit edildi. Sonuçlar tablo 8' de verilmiştir.

**Tablo 8: ReA grubunda Tc-99m HIG ve Tc-99m Medronate kan havuzu ve geç statik VAES değerleri ortalamaları**

	Tc-99m HIG	Tc-99m Medronate kan havuzu	Tc-99m Medronate geç statik
VAES	$8.1 \pm 4.86$	$6.63 \pm 4.10$	$14.56 \pm 9.94$

#### Klinik ve sintigrafik parametrelerin karşılaştırılması

##### 1-Romatoid artrit

**-Klinik bulgular ile sintigrafik bulguların karşılaştırılması:** Klinik aktivasyon parametresi olan HES ile sintigrafik olarak Tc-99m HIG, Tc-99m Medronate kan havuzu ve geç statikte elde edilen VAES değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (Pearson's korelasyon testi,  $p > 0.05$ ).

**-Sintigrafik bulguların birbiri ile karşılaştırılması:**

**a-Tc-99m HIG ile Kan havuzu VAES'larının karşılaştırılması:** HIG-VAES ile kan havuzu VAES arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon izlendi ( $p < 0.02$ ,  $r = 0.54$ ).

**b-Tc-99m HIG ile geç statik VAES'larının karşılaştırılması:** HIG-VAES ile geç statik VAES arasında korelasyon tespit edilmedi (Pearson's korelasyon testi,  $p > 0.05$ ).

**d-Romatoid faktör negatif hastalar ile RF pozitif hastaların Tc-99m HIG RUI'lerinin karşılaştırılması:** RF'ün HIG uptakei üzerine olan etkisinin araştırılması amacı ile klinik

aktivasyonları uyumlu olan 10 RF (-) hasta ile 9 RF (+) hastanın RUI'leri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Student's t-testi,  $p>0.05$ ).

## 2-Reaktif artrit

**-Klinik bulgular ile sintigrafik bulguların karşılaştırılması:** Klinik aktivasyon parametresi olan inflamasyonlu eklem sayısı ile HIG-VAES ve kemik sintigrafisi VAES'ları arasında korelasyon izlenmedi (Pearson's korelasyon testi,  $p>0.05$ ).

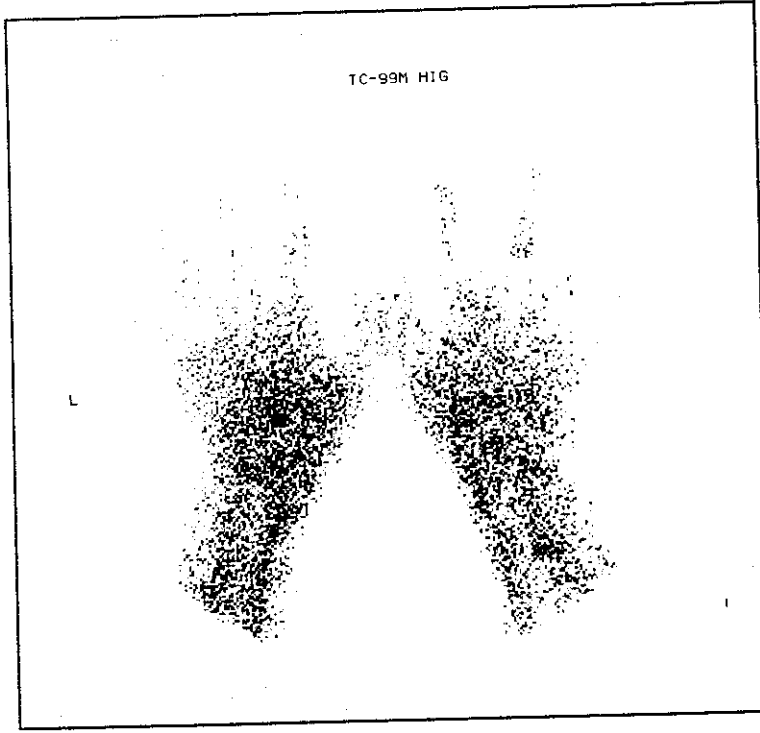
**-Sintigrafik bulguların birbiri ile karşılaştırılması:**

a-Tc-99m HIG ile Kan havuzu VAES'larının karşılaştırılması: HIG-VAES ile kan havuzu

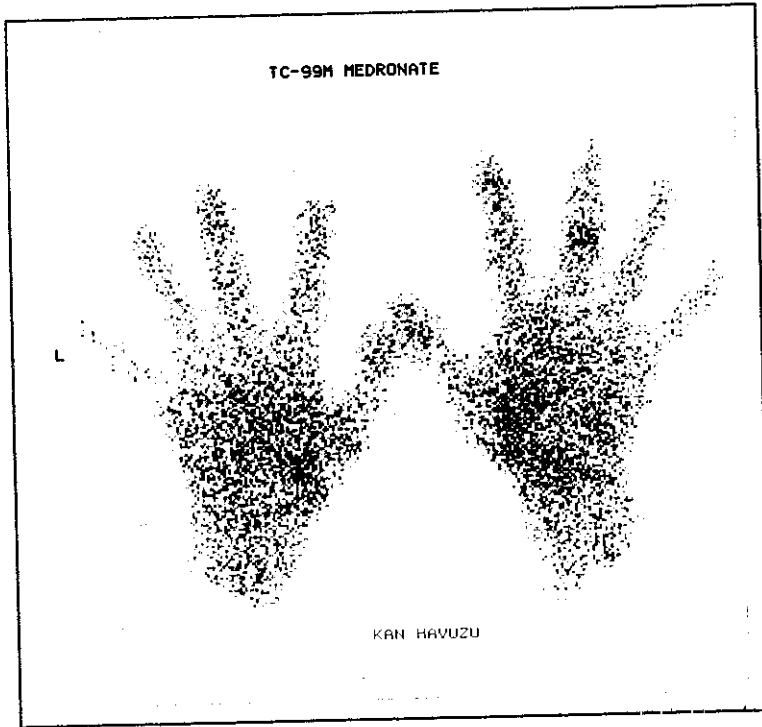
VAES arasında istatistiki olarak anlamlı korelasyon izlendi ( $p<0.002$ ,  $r= 0.91$ )

b-Tc-99m HIG ile geç statik VAES'larının karşılaştırılması: HIG-VAES ile geç statik VAES

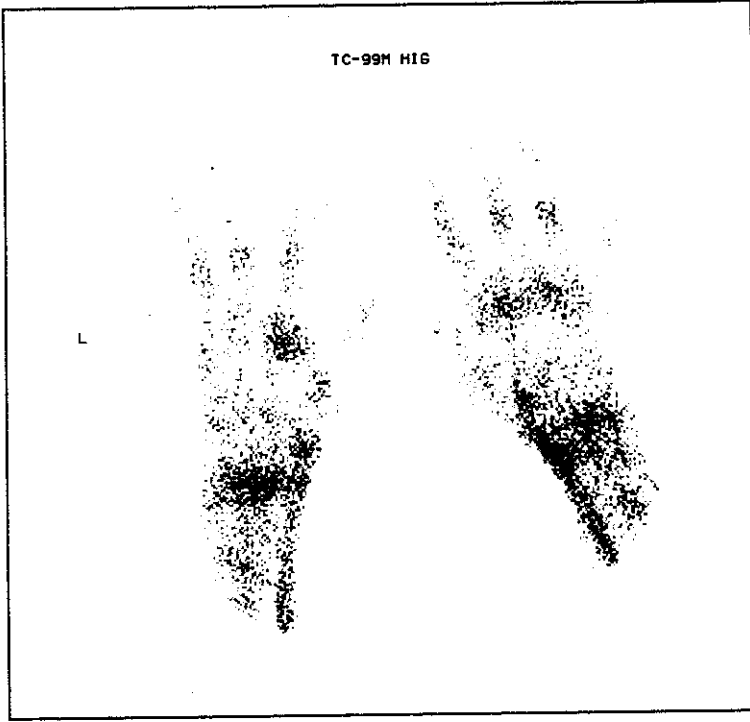
arasında korelasyon izlenmedi (Pearson's korelasyon testi,  $p>0.05$ ).



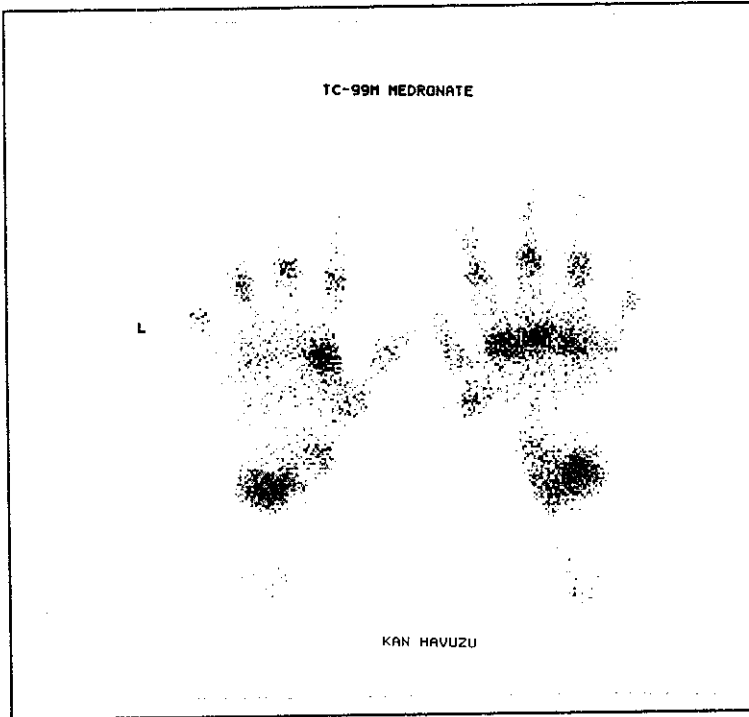
**Şekil 1a:** Her iki el bileği eklemi, MKF ve PİF eklemlerinde normal sınırlarda uptake gösteren Tc-99m HIG.



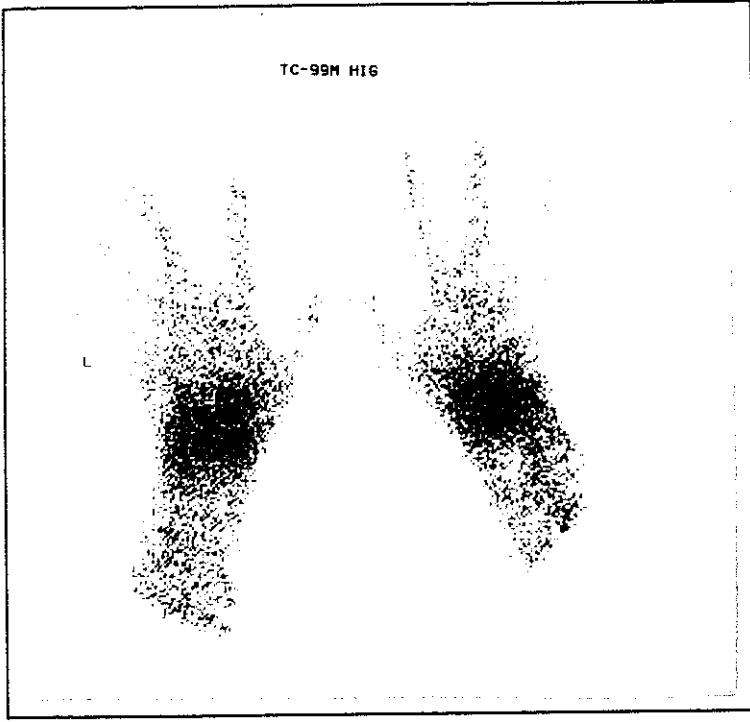
**Şekil 1b:** Her iki el bileği eklemi, MKF ve PİF eklemlerinde normal sınırlarda uptake gösteren Tc-99m Medronate kan havuzu.



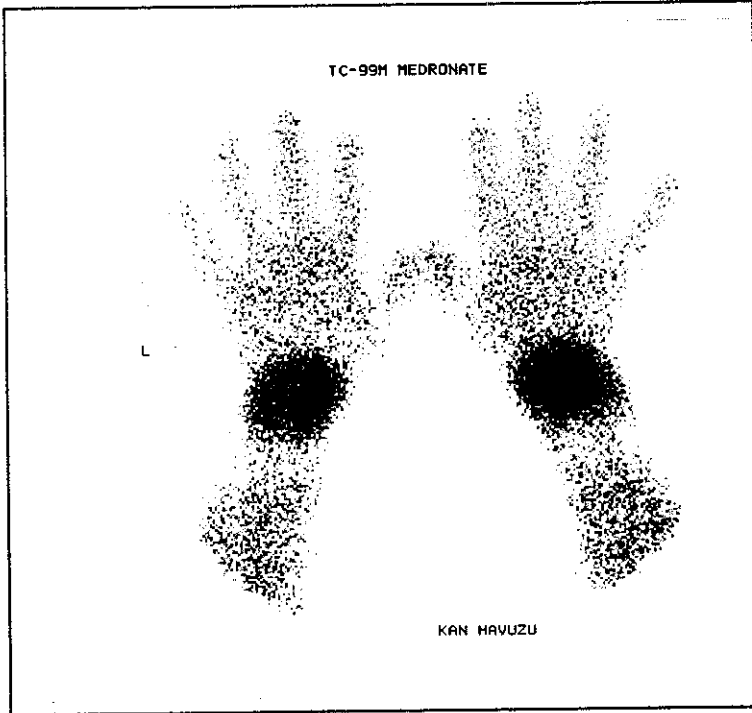
**Şekil 2a:** Her iki el bileği eklemi, MKF ve PİF eklemlerinde 1. derecede uptake gösteren Tc-99m HIG.



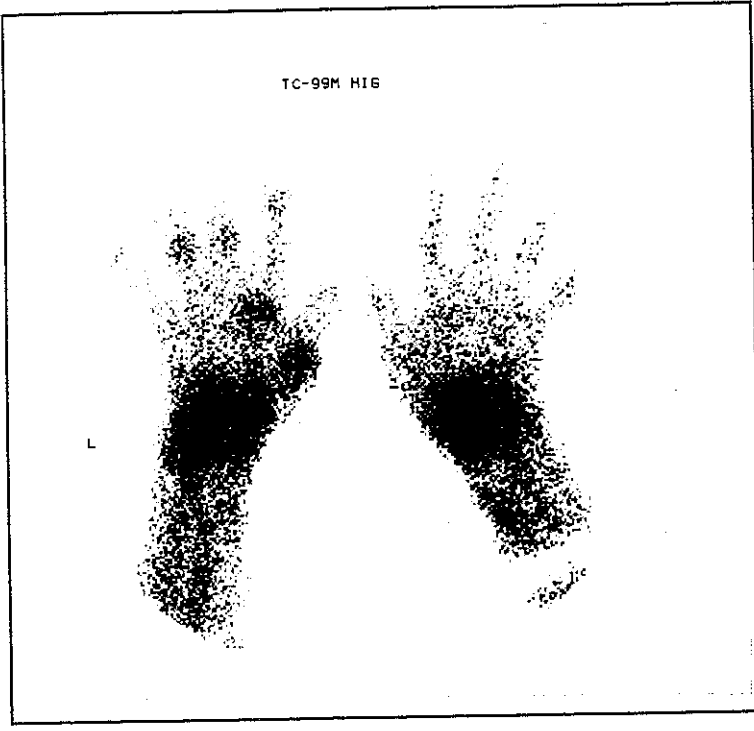
**Şekil 2b:** Her iki el bileği ekleminde 1. derecede, MKF ve PİF eklemlerinde 2. derecede uptake gösteren Tc-99m Medronate kan havuzu.



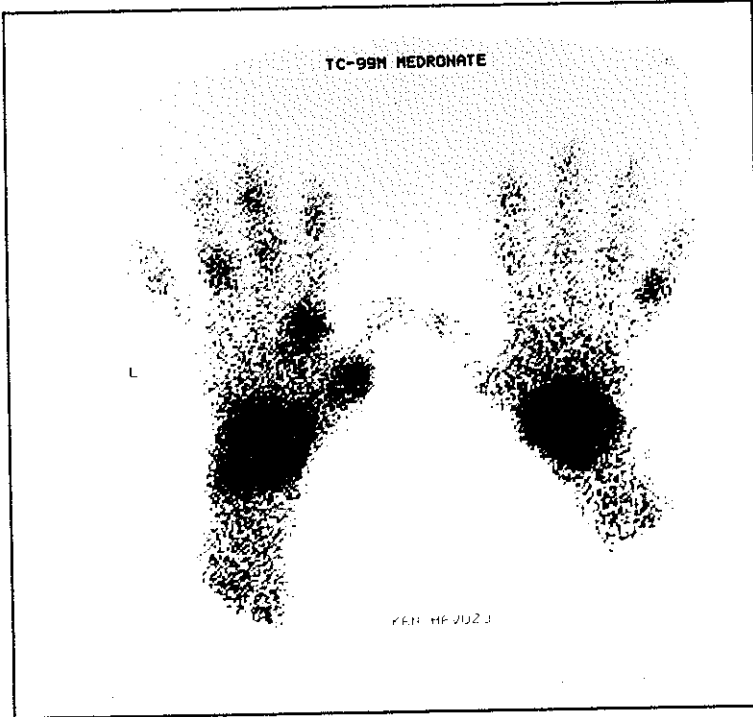
**Şekil 3a:** Her iki el bileği ekleminde 2. derecede, MKF ve PİF eklemlerinde normal sınırlarda uptake gösteren Tc-99m HIG.



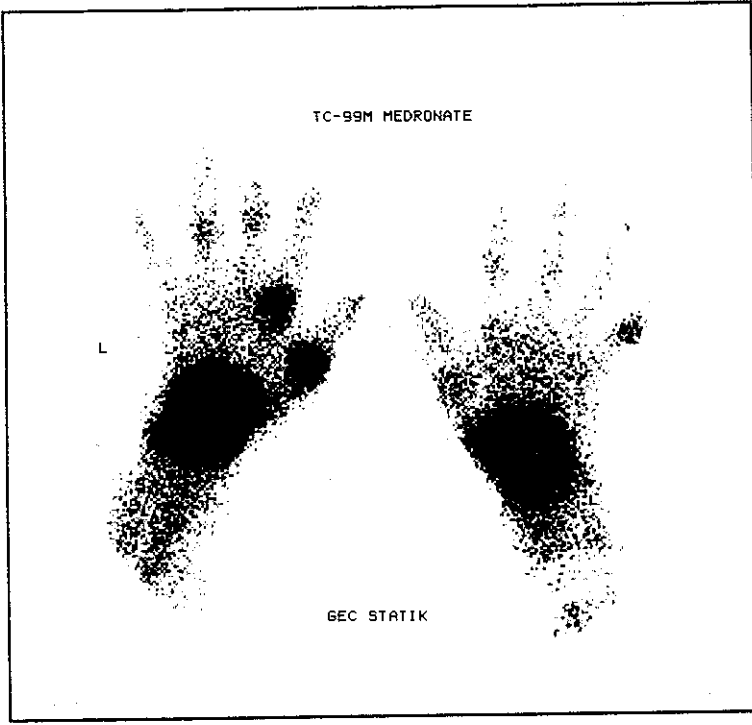
**Şekil 3b:** Her iki el bileği ekleminde 2. derecede, MKF ve PİF eklemlerinde normal sınırlarda uptake gösteren Tc-99m Medronate kan havuzu.



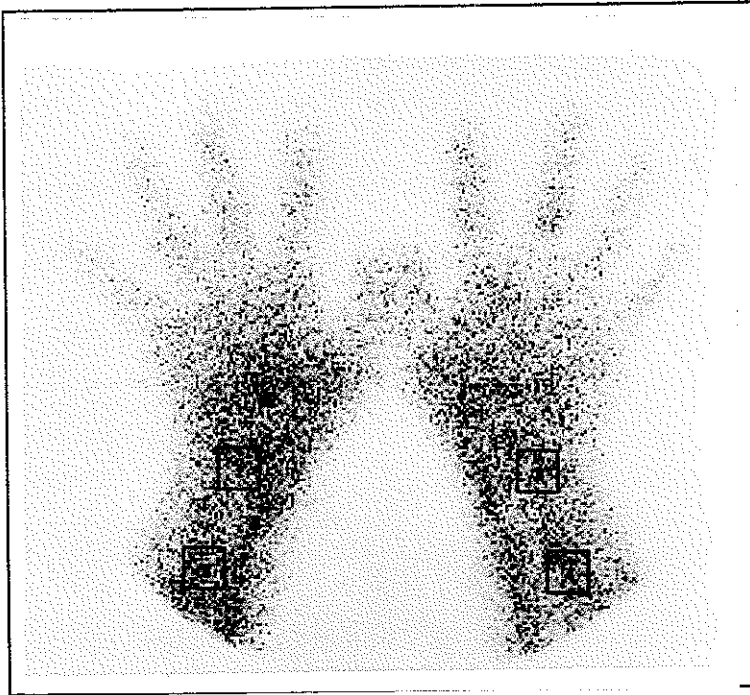
**Şekil 4a:** Her iki el bileği ve sol MKF eklemlerde 3. derecede, sol PİF eklemlerinde 1. derecede, sağ MKF ve PİF eklemlerinde normal sınırlarda uptake gösteren Tc-99m HIG.



**Şekil 4b:** Her iki el bileği ve sol MKF eklemlerde 3. derecede, sol ve sağ PİF eklemlerinde 2. derecede ve sağ MKF eklemlerde normal sınırlarda uptake gösteren Tc-99m Medronate kan havuzu.



**Şekil 5:** Her iki el bileği ve sol MKF eklemlerde 3. derecede, sol PİF eklemlerinde 1. derecede, sağ PİF ekleminde 2. derecede ve sağ MKF eklemlerde normal sınırlarda uptake gösteren Tc-99m Medronate geç statik.



**Şekil 6:** Her iki el bileği ekleminde RUI'lerin tesbitinde kullanılan ilgi alanları.

- 1= Sol el bileği ilgi alanı
- 2= Sol el bileği background ilgi alanı
- 3= Sağ el bileği ilgi alanı
- 4= Sağ el bileği background ilgi alanı

## TARTIŞMA

Romatoid artrit, etyolojisi bilinmeyen ve primer olarak eklemlerde kronik sinovitis ile karakterize kronik, sistemik, erozive, nonsüpüratif, inflamatuvar otoimmün sistemik bir hastalıktır (7,8). Hastalığın primer bulgusu eklem ağrısı, eklem sertliği, hareket kabiliyetinde azalma olup sinovial dokulardaki inflamasyon sonucu ortaya çıkar (7,9).

Romatoid artritte mikrovasküler hasarlanma ve sinovial tabaka hücrelerinin artması en erken görülen değişikliklerdir. Bunu takiben mononükleer hücrelerin periartiküler infiltrasyonu ve sinoviumda ödem meydana gelmektedir. Ödematöz sinovium eklem kavitesine doğru uzantı gösterir. RA'teki inflamasyonun merkezi bu doku uzantısı yani "pannus" dur (11,51).

Reaktif artrit, enfeksiyöz bir olaydan sonra, primer odaktan uzakta ortaya çıkan, akut, nonsüpüratif, steril, inflamatuvar bir artropatidir. Çeşitli mikroorganizmalar ile ortaya çıkan birçok reaktif artrit tanımlanmıştır. Tetikleyici mikroorganizmaların değişkenliğine rağmen klinik, patolojik ve genetik bulguların benzerliği patogenezlerinin ortak olduğunu düşündürmüştür (21).

Hastaların optimal takibi ve seçilecek en uygun antiromatizmal ilaç için, hastalık aktivitesi hakkında doğru fikir sahibi olunması gerekmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan parametreler subjektif ve nonspesifik parametrelerdir. Artrit aktivitesinin erken dönemde saptanması çok önemlidir, çünkü erken tedavi özellikle RA'de belirgin olmak üzere, inflamatuvar olayı önleyerek eklem yapılarındaki ilerleyici hasarı önleyebilmektedir (51).

Artrit aktivitesinin objektif olarak saptanması ve ölçülmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu amaçla 1950 yılından itibaren radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Bazı ajanlar eklemlerde nonspesifik olarak akümüle olurlar çünkü bu ajanlar inflamasyon yerindeki artmış vasküler permeabilite veya ajanın fizikokimyasal özelliğine bağlı olarak akümüle olmaktadır. Spesifik ajanlar ise belirgin olarak RA'de görülen hedef yapılara spesifik, işaretli monoklonal antikorlardır. Spesifik ajanlar ile yapılan çalışmalar henüz sınırlı olup etkinlikleri



tam olarak belirlenememiştir. Ayrıca her merkezde bulunmamaları, pahalı olmaları ve kolay elde edilememeleri rutin kullanımlarını engellemektedir (2).

Nonspesifik ajanlardan ilk kullanılan radyofarmasötikler difosfonat bileşikleridir. Bunun dışında, RA'de inflamasyonun gösterilmesi amacı ile Ga-67 (61,62), In-111 klorid (63), In-111 veya Tc-99m işaretli lökositler (71), Tc-99m işaretli liposomlar (79) da kullanılmıştır. Fakat bu ajanların hiçbirisi rutin klinik kullanıma girmemiştir (73). İşaretli lökosit ve liposomların işaretleme prosedürü oldukça komplikedir ve zaman almaktadır. Ga-67'nin radyasyon dozu diğerlerine göre daha yüksek ve görüntüleme için enjeksiyondan sonra geçen süre uzundur. Direk olarak enjekte edilen In-111 klorid'in inflamatuvar lezyonlardaki akümüasyonu muhtemelen indium-transferrin kompleksinin vasküler permeabilite artışında bir makromoleküler ajan gibi davranmasından kaynaklanmaktadır (56). Bununla birlikte In-111 klorid'in vücut PH'ında stabil olmaması ve transferrine bağlanan kısmının tayininin zor olması dezavantajlarıdır (1).

İmmunoglobülin G, sağlıklı donörlerin kanlarından isole edilip, In-111 veya Tc-99m ile işaretlenerek çeşitli inflamatuvar lezyonlarda akümüle olduğu gösterilmiştir (4,65-67). Daha sonraki gelişmelerde tavşanlarda meydana getirilen kollajene bağımlı artrit modelinde Tc-99m IgG'nin inflamatuvar artritlerde de lokalize olduğu gösterilmiştir (68). Son zamanlardaki çalışmalarda ise IgG sintigrafisinin RA'de inflamatuvar eklem aktivitesini objektif olarak gösterebildiği tespit edilmiştir (6,51,69-75). Radioaktif işaretli IgG'nin avantajı radyofarmasötüğün özelliklerinin iyi bilinmesi, sirkülasyonda stabil olması ve kolay hazırlanabilmesidir (73). Tc-99m işaretlenebilir olması, kolay elde edilmesi, radyasyon dozunun düşük olması, yarı ömrünün kısa ve fiyatının düşük olması avantajlarıdır (73).

RA'de IgG akümüasyonunun mekanizması tartışmalıdır. Bu konuda aşağıda bahsedilen çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bunlardan birisi, IgG molekülünün, inflamatuvar hücrelerde bulunan ve immunglobülin reseptörü olan Fc reseptörüne bağlanmasıdır (4). Diğer teori ise

vasküler permeabilite artışı olup, Morrel ve arkadaşları (3), otoradyografik olarak inflame sinoviumda yaptıkları çalışmalarında, inflamasyonun, ekstrevasküler boşlukta lokal genişleme ile birlikte plazma proteinlerinin kapiller duvardan kaçacağına neden olduğunu, radyoaktif işaretli proteinlerin de inflamatuvar hücrelerle ilişkisiz primer olarak ödematöz interstisyel boşlukta lokalize olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda her iki grup olguda da kan havuzu ve HIG görüntülerinde VAES' larının birbiri ile korelasyon göstermesi ( $r = 0.54, p < 0.02$ ), inflame eklemlerde HIG akümülyasyonunda vasküler permeabilite artışının önemli bir etken olabileceğini düşündürmüştür. ReA grubunda, Tc-99m HIG VAES ile kan havuzu VAES arasında yüksek oranda anlamlı korelasyon izlenmesi ( $p < 0.002, r = 0.91$ ), HIG'in inflamasyon alanında, vasküler permeabilite artışına sekonder, primer olarak ödematöz interstisyel boşlukta, nonspesifik mekanizmalara bağlı olarak lokalize olduğunu desteklemektedir. HIG VAES ile geç statik VAES arasında korelasyon izlenmemesi (pearson's korelasyon testi,  $p > 0.05$ ), difosfonat bileşiklerinin, geç dönemde, inflamasyondan çok, periartiküler artmış osteoblastik aktiviteye sekonder olarak uptake'e uğramasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, inflamasyon yerinde, vasküler permeabilite artışına bağlı olarak lokalizasyon gösteren Tc-99m nanokolloid ve Tc-99m albümin gibi ajanlar ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda (68,71), HIG'in inflamasyon yerindeki akümülyasyonunun bu ajanlardan daha fazla olması basit bir vasküler permeabilite artışı dışında, diğer faktörlerinde etkili olabileceği savını tamamen ortadan kaldıramamaktadır ve RA'de sinovial üretilen RF ve immün kompleks presipitasyonunun daha spesifik bir mekanizma olarak akümülyasyonda etkili olabileceği de savunulan fikirlerdendir (6). Etherington ve arkadaşları (80), HIG'in, RA'de akümülyasyonunda, sinoviumdaki immunglobülin göllenmesinin artmasının önemli bir etken olduğunu vurgulamışlar ve RF pozitif RA hastaları ile reaktif seronegatif artritli hastalarda HIG akümülyasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, RF pozitif hastalarda akümülyasyonun seronegatif hastalara göre belirgin olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu görüşü araştırmak için biz de

çalışmamızda, RF negatif 10 hasta ile RF pozitif 9 hastanın Tc-99m HIG RUI'lerini karşılaştırdık ve her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık izlemedik (Student's t-testi,  $p>0.05$ ). Bununla birlikte vaka sayımızın kısıtlı olmasından dolayı bu görüşün daha geniş hasta serilerinde ve histolojik tetkik ile birlikte daha objektif olarak değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Üçüncü teori ise ekstrasellüler matriks proteinine bağlanma olup, invitro otoradiografik çalışmada IgG' nin sinovial dokuda spesifik olarak ekstrasellüler matriks proteinlerine (fibronektin, fibrin, kollajen tip 1 ve tip 3) bağlanması şeklinde açıklanmaktadır (5).

Tc-99m HIG sintigrafisinde görüntüleme enjeksiyondan 4 saat sonra gerçekleştirildi. Dördüncü saat görüntülerinde, zemin aktivite ve büyük vasküler yapılardaki aktivitenin belirgin olarak silindiği ve inflame alanların net olarak izlenebildiği gözlenmiştir. Bu sebepten dolayı semikantitatif ve kantitatif değerlendirmeler 4. saat görüntülerinden yapıldı. Ayrıca bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda da 4. saat görüntülemenin yeterli olduğu (68,69,71,) ve 24. saat görüntüleme ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada her iki görüntüleme zamanı arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (72).

Tc-99m HIG görüntülerinde normal ve aktif eklem RUI değerleri tespit edildi ve aradaki farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Pons ve arkadaşları (72), RA'li hastalarda yaptıkları çalışmalarında, Tc-99m HIG sintigrafisinde eklem aktivasyonunun kantitatif olarak değerlendirmenin tekniğinin sensitivitesini artırdığını vurgulamışlardır. Kantitatif analiz ile eklem aktivasyonu daha objektif değerlendirmekle birlikte her eklem için RUI'nin normal değerlerinin bulunmasının gerekliliği ve işlemin uzun zaman almasından dolayı rutin kullanımda pratik olmadığı sonucuna varılmıştır. Bunun yerine semikantitatif analizin rutin kullanımda daha pratik olduğu görülmektedir.

Tc-99m işaretli difosfonat bileşikleri çeşitli inflamatuvar eklem hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılmışlardır (51,73). İnflamatuvar eklem hastalıklarında difosfonatların

uptake mekanizması, hem periartiküler kemikte artmış kan akımına sekonder hem de difosfonatların kemik formasyonlarındaki hidroksiapatit kristallerinin yüzeyindeki absorpsiyonu veya bu iki mekanizmanın kombinasyonu şeklinde olabilir (1).

Biz çalışmamızda Tc-99m Medronate görüntülerini kan havuzu ve geç statik görüntüler olarak ayrı ayrı değerlendirdik. Medronat sintigrafisinin geç statik fazında hemen hemen tüm eklemlerde artmış aktivite tutulumu gözlemlendi, normal tutulum gösteren eklem sayısının belirgin olarak düşük olmasından dolayı geç statik görüntüler için normal RUI değerleri tespit edilemedi. Geç statik görüntülerdeki bu artmış uptake difosfonatların yeni kemik formasyonlarındaki hidroksiapatit kristallerinin yüzeyindeki absorpsiyonuna sekonder olarak, periartiküler artmış osteoblastik aktiviteden ve eklemdaki dejeneratif değişiklikten kaynaklanmaktadır.

Medronate sintigrafisinde geç statik görüntülemenin farklı derecelerdeki eklem aktivasyonlarını tespit edemediği, eklem aktivasyonunun değerlendirilmesinde HIG sintigrafisinin daha sensitif bir metod olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da vurgulanmıştır (51,73). Bois ve arkadaşları (73), bu iki sintigrafik teknik sonuçları arasındaki farklılığın radyofarmasötiklerin uptake mekanizmalarındaki farklılıktan kaynaklandığını belirtmiştir. Tc-99m HIG sintigrafisi inflamasyonu ölçerken kemik sintigrafisi ajanlarının kemik turnoverını ölçtüğünü vurgulamış ve bu uyumsuzluğu doğal bir sonuç olarak kabul etmiştir. Bizim hastalarımızda da geç statik görüntülerdeki VAES ile HIG-VAES arasında korelasyon tespit edemedik (pearson's korelasyon testi,  $p>0.05$ ).

Biz 19 RA ve 9 ReA' li hastada, eklem aktivasyonunun değerlendirilmesinde sintigrafik metodlar ile fizik muayene bulgularını karşılaştırdık. Eklem inflamasyonunun varlığının gösterilmesinde referans metodun sinovial biopsi olması ve bu çalışmada histolojik değerlendirme yapılmamasından dolayı sintigrafik ve klinik değerlendirmenin eklem aktivasyonunu tespitindeki sensitivite ve spesifite değerleri tespit edilememiştir.

RA'li hastalarda klinik olarak aktif tespit edilen eklemlerin hepsi sintigrafik olarak artmış uptake gösterdiler. Bununla birlikte sintigrafik aktivasyon parametresi olan VAES ile klinik aktivasyon parametresi olan HES arasında korelasyon izlenmedi (pearson's korelasyon testi,  $p>0.05$ ). Liberatore ve arkadaşları (71), bu sonuca başlıca sebep olarak, klinik değerlendirmenin tamamen klinisyenin kararına bağlı olduğunu ve inflamasyonun, henüz erken dönemde klinik olarak yeterince belirti vermemesinden kaynaklanabileceğini vurgulamış olup, Tc-99m HIG sintigrafisinin hastalığın erken fazını değerlendirmede daha faydalı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, klinik muayenenin, eklem inflamasyonunun erken fazını tespit edememesinden veya klinik olarak sessiz seyreden eklemlerin, sintigrafik olarak orta veya yüksek uptake göstermesinde bu sonuçta etken olabileceği düşünülmüştür. Soden ve arkadaşları (81), RA'li hastalarda, klinik olarak aktivasyon göstermeyen eklemlerden alınan sinovial doku örneklerinde, immunohistokimyasal olarak, sinovial membranda belirgin düzeyde sinovial tabaka hiperplazisi, mononükleer hücre infiltrasyonu gibi önemli derecede histolojik değişiklikler izlendiğini vurgulamıştır. Bois ve arkadaşları (75) ise RA'de sinovitisin tespitinde HIG sintigrafisi ile fizik muayeneyi, histolojik değerlendirmeyi temel alarak karşılaştırdıkları çalışmalarında, HIG akümüülasyonu ile sinovitis arasında oldukça yüksek korelasyon tespit ederken, fizik muayenenin sensitivitesini (%63), HIG'den (%85) daha düşük izlemişlerdir. Ayrıca kronik RA'li hastalarda eklem deformasyonu ve sertliği ile hipertrofik sinoviumun inflamasyon olmadan da eklem ağrısına neden olabilmesi aktivasyonun değerlendirilmesinde HES'nun sensitivitesinin düşük olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak Tc-99m HIG sintigrafisi nonspesifik fakat sinovial inflamasyonu lokalize ve tespit etmekte sensitif bir yöntemdir. Ayrıca bu prosedür eklem inflamasyonunun erken dönemde tespitinde ve eklem aktivasyonunun değerlendirilmesinde klinik muayeneden daha güvenilir ve objektif olarak görünmektedir. Ayrıca HIG sintigrafisi ile hem farklı derecelerdeki eklem aktivasyonlarını ayırtedebilmek hemde tedaviye yanıtın objektif olarak değerlendirilmesi

mümkün olabilmektedir. Kemik sintigrafisinin geç fazı eklem aktivasyonunun değerlendirilmesinde faydalı bir teknik değildir, bununla birlikte kan havuzu görüntüleri farklı eklem aktivasyonlarını tespit edebilmektedir. RA'de HIG akümülyasyonunda RF'ün spesifik bir mekanizma olarak rol alabileceği savunulmakla birlikte, bu çalışmada RF negatif hastalar ile RF pozitif hastalarda RUI'leri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık izlenmemesi ( Student's t-testi,  $p>0.05$ ) ve HIG VAES ile kan havuzu VAES arasında anlamlı korelyasyon izlenmesi ( $r=0.54$ ,  $p<0.02$ ), HIG akümülyasyonunda vasküler permeabilite artışı gibi nonspesifik mekanizmaların daha etkili olduğunu düşündürmüştür. Bundan dolayı RA hastalarının aktivasyonlarının değerlendirilmesinde, fiyatının yüksek olması ve poliklonal antikorlardan hazırlanması bir dezavantaj olarak görülen HIG yerine, kan havuzu görüntülemesinin yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte HIG'in inflamatuvar artritlerdeki akümülyasyonunun mekanizması ve rutin klinik kullanımdaki değerinin daha geniş hasta serilerinde değerlendirilmesine ihtiyaç görünmektedir.

## ÖZET ve SONUÇ

İnflamatuar kaynaklı eklem hastalıklarının teşhis ve aktivasyonlarının tespitinde, artrit aktivitesinin objektif olarak değerlendirilebileceği ve tekrar edilebilir bir metod kullanımı çok önemlidir. Bu amaçla sintigrafik metodlar kullanılmaya başlanmıştır ve bu alanda en ümit verici sonuçların alındığı radyofarmasötiklerden birisi Tc-99m HIG'dir. HIG'in sinovial inflamasyondaki lokalizasyonunun mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, otoimmün, sistemik, inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit ile enfeksiyöz bir olaydan sonra gelişen steril, inflamatuvar bir artrit olan reaktif artrit, Tc-99m HIG sintigrafisi ile değerlendirilmesi ve romatoid artrit ile reaktif artrit hastalarında, inflamasyonun ve artrit aktivasyonunun tespitinde, klinik aktivasyon parametreleri ile, 3 fazlı kemik sintigrafisi ve HIG sintigrafisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, klinik aktivasyon parametresi ile sintigrafik aktivasyon parametresi arasında korelasyon tespit edilememiştir ( $p>0.05$ ), Tc-99m HIG ile Tc-99m Medronate kan havuzu görüntüleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmiş olması ( $p<0.05$ ), HIG'in inflamatuvar kaynaklı eklem hastalıklarındaki akümülyasyonunda, spesifik mekanizmalardan çok, vasküler permeabilitede artış gibi nonspesifik bir mekanizmanın sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, Tc-99m HIG ve Tc-99m Medronate kan havuzu sintigrafisi inflamatuvar artritlerde hastalık aktivasyonunu objektif olarak tespit edebilmektedir. Tc-99m HIG sintigrafisinin inflamatuvar lezyonlardaki akümülyasyonunun mekanizması ve rutin klinik kullanımdaki değerinin gösterilmesi açısından daha geniş hasta serilerinde değerlendirilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- 1-Bois MHW, Pauwels EKJ: Arthritis: current status of scintigraphy and future trends. In: Murray IPJ, Eli PJ, Eds. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment 1st ed, Churchill Livingstone, New York, 1041-1054, 1994.
- 2-Bois MHW, Pauwels EKJ, Breedveld FC. New agents for scintigraphy in rheumatoid arthritis. Eur J Nucl Med, 22: 1339-1346, 1995.
- 3-Morrel EM, Tompkins RG, Fischman AJ. Autoradiographic method for quantitation of radiolabeled proteins in tissues using indium-111. J Nucl Med, 30: 1538-1545, 1989.
- 4-Rubin RH, Fischman AJ, Callahan RJ, Khaw BA, Keech F, Ahmad M, Wilkinson R, Strauss HW. Ind-111-labeled nonspecific immunoglobulin scanning in detection of focal infection. N Engl J Med, 321: 935-940, 1989.
- 5-Bois de MHW, Welling M, Verwey CL, Vries de E, Pauwels EKJ, Breedveld FC, Tak PP. Tc99m-HIG accumulation in sinovial tissue of rats with adjuvant arthritis by binding to extracellular matrix proteins. Nucl Med Comm, 17: 54 -59, 1996.
- 6-Jamar F, Manicourt DH, Leners N, van den Berghe M, Beckers C. Evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis and other arthritides using technetium-99m labelled nonspecific human immunoglobulin. J Rheumatol, 22: 850-854, 1995.
- 7-Katz WA: Rheumatoid arthritis-management. In: Katz WA, Ed. Diagnosis and Management of Rheumatic Disease. JB Lippincott, Philadelphia, 380-395, 1988.
- 8-Wordsworth P, Pile K: Rheumatoid arthritis-Etiology. In: Klippel JH, Pieppe PA, Eds. Rheumatology 1st ed, Mosby Co, Philadelphia, 3.8.1-3.8.10, 1994.
- 9-Lawrence RC: Rheumatoid arthritis-classification and epidemiology. In: Klippel JH, Pieppe PA, Eds. Rheumatology 1st ed, Mosby Co, Philadelphia, 3.3.1-3.3.4, 1994.



- 10-Gardner DL. Pathological Basis of the Connective Tissue Diseases 1st ed. Edward Arnold, London, 1992.
- 11-Firestein GS. Rheumatoid synovitis and pannus. In: Klippel JH, Dieppe PA, Eds. Rheumatology 1st ed, Mosby Co, Philadelphia, 3.12.1-3.12.30, 1994.
- 12-Cotran RS, Kuman V, Robbins SL. Inflammation and repair. In: Cotran RS, Kuman V, Robbins SL, Eds. Pathologic Basis of Disease. W.B. Saunders, Philadelphia, 39-86, 1989.
- 13-Robinson DR. Lipid mediators of inflammation. In: Zvaifler N, Ed. Rheumatic Disease Clinics of North America, W B. Saunders, Philadelphia, 385-405, 1987.
- 14-Mapp PI, Grootveld MC, Blake DR. Hypoxia, oxidative stress and rheumatoid arthritis. Br Med Bull, 151: 419-346, 1995.
- 15-FitzGerald O, Soden M, Yanni G, Robinson R, Bresnihan B. Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 50: 792-796, 1991
- 16-Stevens CR, Blake DR, Merry P, Revell PA, Levick JR. A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium. Arthritis Rheum, 34: 1508-1513, 1991.
- 17-Panayi GS, Lanchbury J, Kingsley GH. The importance of the T cell initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 35: 729-735, 1992.
- 18-Kitsis E, Weissmann G. The role of the neutrophil in rheumatoid arthritis. Clin Orthop Rel Res, 265: 63-72, 1991.
- 19- McCarty D J. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Mc Carty DJ, Ed. Arthritis and Allied Condition, Lea and Febiger, Philadelphia, 877-886, 1993.
- 20- Hazes JMW, Cats A: Rheumatoid arthritis-management:End-stage and complication.In: Klippel J H, Dieppe PA, Eds. Rheumatology 1st ed, Mosby Co, Philadelphia, 3.14.1-3.14.8, 1994.

- 21-Cush JJ, Lipsky PE. Reiter's syndrome and reactive arthritis. In: Mc Carty DJ, Ed. Arthritis and Allied Condition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1061-1078, 1993.
- 22-Toivanen A. Reactive arthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA, Eds. Rheumatology 1st ed, Mosby Co, Philadelphia, 4.9.1-4.9.8, 1994.
- 23-Phillips PE. The role of infectious agents in the spondyloarthropathies. Scand J Rheumatol, 17: 435-443, 1988.
- 24-Arnett FC. Seronegative spondyloarthropathies. Bull Rheum Dis, 37: 1-12, 1987.
- 25-Jacobs JJ. Spondyloarthropathies and enthesopathies. Current concepts in rheumatology. Arch Intern Med, 143: 103-107, 1983.
- 26-Richter MB. Management of the seronegative spondyloarthropathies. Clin Rheum Disease, 11: 147-169, 1985.
- 27-Goldenberg DM. Immunodiagnosis and immunodetection of colorectal cancer. Cancer Bull, 30: 213-218, 1978.
- 28-Goldenberg DM, Larson SM. Radioimmunodetection in cancer identification. J Nucl Med, 33: 803-814, 1992.
- 29-Serafini AN. From monoclonal antibodies to peptides and molecular recognition units: an overview. J Nucl Med, 34: 533-536, 1993.
- 30-Horneff G, Winkler T, Kalden JR, Emmrich F, Burmester GR. Human anti-mouse antibody response induced by anti-CD4 monoclonal antibody therapy in patients with rheumatoid arthritis. Clin Immunol Immunopathol, 59: 89-103, 1991.
- 31-Marcus C, Thakur ML, Huynh TV, Louie JS, Leibling M, Minami C, Diggles L. Imaging rheumatic joint diseases with anti-T lymphocyte antibody OKT-3. Nucl Med Comm, 15: 824-830, 1994.

- 32-Becker W, Emmrich F, Horneff G, Burmester G, Seiler F, Schwarz A, Kalden J, Wolf F. Imaging rheumatoid arthritis specifically with technetium 99m CD4-specific (T-helper lymphocytes) antibodies. *Eur J Nucl Med*, 17: 156-159, 1990.
- 33-Kinne RW, Becker W, Schwab J, Horneff G, Schwarz A, Kalden JR, Emmrich F, Burmester GR, Wolf F. Comparison on Tc99m labelled specific murine anti-CD4 monoclonal antibodies and nonspecific human immunoglobulin for imaging inflamed joints in rheumatoid arthritis. *Nucl Med Comm*, 14: 667-675, 1993.
- 34-Kinne RW, Becker W, Simon G, Paganelli G, Palombo-Kinne E, Wolski A, Bloch S, Schwarz A, Wolf F, Emmrich F. Joint uptake and body distribution of a technetium-99m-labeled anti-rat-CD4 monoclonal antibody in rat adjuvant arthritis. *J Nucl Med*, 34: 92-98, 1993.
- 35- Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Natura*, 346: 425-434, 1990.
- 36-Chapman PT, Jamar F, Keelan ETM, Peters AM, Haskard DO. Targeting endothelial activation in inflammation using <sup>111</sup>Ind labelled anti-E-selectin monoclonal antibody. *Br J Rheumatol*, 34: suppl 1, 81, 1995.
- 37-Hagen van PM, Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Anker-Lugtenburg van der PJ, Löwenberg B, Lambert SWJ. Somatostatin and the immune and haematopoetic system: a review. *Eur J Clin Invest*, 24: 91-99, 1994.
- 38-Hagen van PM, Markusse HM, Lamberts SWJ, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Krenning EPS. Somatostatin receptor imaging. The presence of somatostatin receptors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 10: 1521-1527, 1994.
- 39-Hmama Z, Normier G, Kouassi E, Flacher M, Binz H, Revillard JP. Binding of a membrane proteoglycan from klebsiella pneumonia and its derivatives to human leukocytes. *Immunobiology*, 186:183-198, 1992.

- 40-Hmama Z, Kouassi E, Panaye G, Delassan S, Normier G, Binz H, Revillard JP. Binding a bacterial acylpoly (1.3) galactoside to human blood leucocytes. *Scand J Immunol*, 36: 11-20, 1992.
- 41-Diot P, Lemarié E, Baulieu JL, Pascal S, Vaillant L, Revillard JR, Binz H, Normier G, Le Pape A. Scintigraphy with J001 macrophage targeting glycolipopeptide. A new approach for sarcoidosis imaging. *Chest*, 102: 670-676, 1992.
- 42-Goupille P, Valat J-P, Le Pape A. Imaging of synovitis in rheumatoid arthritis with radionuclide tracers. *J Rheumatol*, 21:1975-1976, 1994.
- 43-Budinger TF, Taylor SE. New approaches to targeting arthritis with radiopharmaceuticals. *J Rheumatol*, Suppl 22, 62-67, 1995.
- 44-Takahashi H, Herlyn D, Atkinson B, Powe J, Rodeck U, Alavi A, Bruce DA. Radioimmunodetection of human glioma xenografts by monoclonal antibody to epidermal growth factor receptor. *Cancer Res*, 3847-3850, 1987.
- 45- Abbs IC, Pratt JR, Dallman MJ, Sacks SH. Analysis of activated T cell infiltrates in rat renal allografts by gamma camera imaging after injection of I23 iodine-interleukin 2. *Transplant Immunol*, 1: 45-51, 1993.
- 46-Schatten C, Pateisky N, Vavra N, Ehrenbock P, Sivolapenko G, Epenetos A. Lymphoscintigraphy with 123 I- Labelled epidermal growth factor. *Lancet*, 337: 395-396, 1991.
- 47-Desaulniers M, Fuks A, Lacourciere Y, Rosanthall L. Radiotechnetium polyphosphate joint imaging. *J Nucl Med*, 15: 417-423, 1974.
- 48-Mc carty DJ, Polcyn RE, Collins PA. Technetium 99m scintiphotography in arthritis. II. its nonspecificity and clinical and roentgenographic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 13: 21-32, 1970.

- 49-Helfgott S, Rosenthal L, Esdaile J, Tannenbaum H. Generalize skeletal response to 99m technetium methylene diphosphonate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 9: 939-941, 1982.
- 50-Esdaile J, Rosenthal L. Radionuclide joint imaging. *Comp Ther*, 9: 54-63, 1983.
- 51-Berna L, Torres G, Diez C, Estorch M, Martinez-Duncher D, Carrio I. Technetium-99m human polyclonal immunoglobulin G studies and conventional bone scans to detect active joint inflammation in chronic rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med*, 19: 173-176, 1992.
- 52-Bois de MHW, Arndt JW, Tak PP, Kluin PM, van der Velde EA, Pauwels EKJ, Breedveld FC. 99mTc-labelled polyclonal human immunoglobulin G scintigraphy before and after intraarticular knee injection of triamcinolone hexacetonide in patients with rheumatoid arthritis. *Nucl Med Comm*, 14: 883-887, 1993.
- 53-Tsan MF, Chen WY, Scheffel U, Wagner HN. Studies on gallium accumulation in inflammatory lesions. Gallium uptake by human polymorphonuclear leukocytes. *J Nucl Med*, 19: 36-43, 1978.
- 54-Tzen KY, Oster ZH, Wagner HN, Tsan MF. Role of iron binding proteins and enhanced capillary permeability on the accumulation of gallium-67. *J Nucl Med*, 21: 31-35, 1980.
- 55-Brunetti A, Blasberg RG, Finn RD, Larson SM. Gallium-transferrin as a macromolekular tracer of vascular permeability. *J Nucl Biol*, 25: 665-672, 1988.
- 56-Otsuki H, Brunetti A, Owens ES, Finn RD, Blasberg RG. Comparison of iron-59, indium-111, and gallium-69 transferrin as a macromolecular tracer of vascular permeability and transferrin receptor. *J Nucl Med*, 30: 1676-1685, 1989.
- 57-Weiner RE, Hoffer PB, Thakur ML. Identification of ga-67 binding component in human neutrophils. *J Nucl Med*, 19: 732, 1978.
- 58-Hoffer P. Gallium: mechanisms. *J Nucl Med*, 21: 282-285, 1980.
- 59-Menon S, Wagner HN, Tsan MF. Studies on gallium accumulation in inflammatory lesions II. uptake by staphylococcus aureus (concise communication). *J Nucl Med*, 19: 44-47, 1978.

- 60-Wilkins M, Williams P, Cavil I. Transferrin iron uptake by human synovium. *Ann Rheum Dis*, 36: 474-475, 1977.
- 61-McCall IW, Sheppard H, Haddaway M, Park W M, Ward DJ. Gallium 67 scanning in rheumatoid arthritis. *Br J Radiol*, 56: 241-243, 1983.
- 62-Colleman RE, Samuelson CO, Baim S, Christian PE, Ward JR. Imaging with Tc-99m MDP and Ga-67 citrate in patients with rheumatoid arthritis and suspected septic arthritis (concise communication). *J Nucl Med*, 23: 479-482, 1982.
- 63- De Sousa M, Bastos AL, Dynesius - Trentham R et al. Potential of indium-111 to measure inflammatory arthritis. *J Rheumatol*, 13: 1108-1116, 1986.
- 64-Shmerling RH, Parker AJ, Johns WD, Trentham DE. Measurement of joint inflammation in rheumatoid arthritis with indium-111 chloride. *Ann Rheum Dis*, 49: 88-92, 1990.
- 65-Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA, Callahan RJ, Wilkinson R, Keech F, Nedelman M, Dragotakes S, Kramer PB, Lamuraglia GM, Lind S, Strauss HW. Detection of acute inflammation with indium-111 labeled nonspecific polyclonal IgG. *Semin Nucl Med*, 18: 344-355, 1988.
- 66-Buscombe JR, Lui D, Ensing G, de Jong R, Ell PJ. Tc-99m-human immunoglobulin (HIG)-first results of a new agent for the localization of infection and inflammation. *Eur J Nucl Med*, 16: 649-655, 1990.
- 67-Güngör F, Karayalçın B, Gültekin M, Paksoy N, Şentürk ÜK, Kaputlu İ, Yıldız A, Erkişç M. Comparison of Tc-99m HIG and Ga-67 citrate in evaluation of bacterial abscess in a rat model. *Ann of Nucl Med*, 10: 79-83, 1996.
- 68-Breedveld FC, van Kroonenburgh MJPG, Camps JAJ, Feitsma HIJ, Markusse HM, Pauwels EKJ. Imaging of inflammatory arthritis with technetium-99m-labeled IgG. *J Nucl Med*, 30: 2017-2021, 1989.

- 69-Lubbe van der PAHM, Arndt JW, Calame W, Ferreira TC, Pauwels EKJ, Breedveld FC. Measurement of synovial inflammation in rheumatoid arthritis with technetium-99m-labelled human polyclonal immunoglobulin G. *Eur J Nucl Med*, 18: 119-123, 1991.
- 70-Bois de MHW, Arndt JW, Velde van der EA, Lubbe van der PAHM, Westedt ML, Pauwels EKJ, Breedveld FC. Tc99m human immunoglobulin scintigraphy - a reliable method to detect joint activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 13: 1371-1376, 1992.
- 71-Liberatore M, Clemente M, Lurilli AP, Zorzin L, Marini M, Di Rocco E, Cotella AC. Scintigraphic evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of technetium-99m human non-specific immunoglobulins, leucocytes and albumin nanocolloids. *Eur J Nucl Med*, 19: 853-857, 1992.
- 72-Pons F, Moya F, Hernanz R, Sola M, Del Olmo JA, Piera C, Munoz-Gomez J, Setoain J. Detection and quantitative analysis of joint activity inflammation with 99mTc-polyclonal human immunoglobulin G. *Nucl Med Comm*, 14: 225-231, 1993.
- 73-Bois de MHW, Arndt JW, Velde van der EA, Pauwels EKJ, Breedveld FC. Joint scintigraphy for quantification of synovitis with 99mTc-labelled human immunoglobulin G compared to late phase scintigraphy with 99m-labelled disphosphonate. *Br J Rheumatol*, 33: 67-73, 1994.
- 74-Bois de MHW, Westedt M-L, Arndt JW, Wiarda KS, Velde van der EA, Pauwels EKJ, Breedveld FC. Technetium-99m labelled polyclonal human immunoglobulin G scintigraphy before and 26 weeks after initiation of parenteral gold treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 22: 1461-1465, 1995.
- 75-Bois de MHW, Tak PP, Arndt JW, Kluin PM, Pauwels EKJ, Breedveld FC. Joint scintigraphy for quantification of synovitis with 99mTc-labelled human immunoglobulin G compared to histological examination. *Clin Exp Rheumatol*, 13: 155-159, 1995.

- 76-Fischman AJ, Rubin RH, White JA, Locke E, Wilkinson RA, Nedelman M, Callahan RJ, Khaw BA, Strauss HW. Localization of Fc and Fab fragments of nonspecific polyclonal IgG at focal sites of inflammation. *J Nucl Med*, 31: 1199-1205, 1990.
- 77-Juweid M, Strauss HW, Yaoita H, Rubin RH, Fischman AJ. Accumulation of immunoglobulin G at focal sites of inflammation. *Eur J Nucl Med*, 19:159-165, 1992.
- 78-Rubin RH, Fischman AJ, Needleman M, Wilkinson R, Callahn RJ, Khaw AB, Hansen WP, Kramer PB, Starauss HW. Radiolabeled, Nonspecific, polyclonal human immunoglobulin in detection of focal inflammation by scintigraphy: Comparison with Gallium-67 citrate and Technetium-99m labeled albumin. *J Nucl Med*, 30: 385-389, 1989.
- 79-O' Sullivan MM, Powell N, French AP, Williams KE, Morgan JR, Williams BD. Inflammatory joint disease: a comparison of liposome scanning, bone scanning, and radiography. *Ann Rheum Dis*, 47: 485-491, 1988.
- 80-Etherington J, Coleman C, Phillips G, Ratcliffe D. HIG isotope bone scanning shows specificity for rheumatoid arthritis againts seronegative arthritis. *Arthritis Rheum*, 37: supp 9, 250, 1994.
- 81-Soden M, Rooney M, Cullen A, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological features in the synovium obtained from clinically uninvolved knee joints of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 28: 287-292, 1989.