

37 814

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

ROMATOİD ARTRİT VE VARYANLARINDA
İNFLAMASYONUN TC-99M POLİKLONAL İG G, TC-99M
HSA VE TC-99M MDP İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MURATHAN ŞAHİN G. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMAN YETKİ MERKEZİ

SAMSUN-1994

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	42
SONUÇ.....	49
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	51

GİRİŞ

Septik ve aseptik artrit tanısında uzun süredir kullanılmakta olan Technetium-99m (^{99m}Tc)-methylene diphosphate (MDP) kemik sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle, yeni radyofarmasötik arayışları devam etmektedir. Günümüze değin birçok yeni radyofarmasötüğün inflamasyon odağının görüntülenmesindeki yerini araştıran ve bunların standart ^{99m}Tc -MDP sintigrafisi ile karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Değişik radyofarmasötikler ile eklem inflamasyonu çalışılmış ve sonuçlar klinik ölçümler ile karşılaştırılmıştır. ^{99m}Tc -MDP dışında ^{99m}Tc -perteknetat, ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamineoxime (HMPAO) lökosit ve ^{99m}Tc - nanokolloid ile yapılan eklem sintigrafisi çalışmalarında, klinik olarak ölçülen artrit aktivitesi skorlarına paralel sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte bu teknikler, rutin çalışmada belirgin bir yer edinmemişlerdir. Biz de yeni bir radyofarmasötik olan ^{99m}Tc human immunoglobulin G (HIG) ile, sık olarak karşımıza çıkan romatoid artrit (RA) ve psöriatik artrit, juvenil romatoid artrit, Felty sendromu gibi romatoid artrit varyantlarındaki eklem tutulumunu araştırdık ve elde ettiğimiz değerleri kemik sintigrafisi bulguları ile karşılaştırdık. Bunun yanısıra bir kan havuzu ajanı olan ^{99m}Tc human serum albumin (HSA) 'i çalışmamıza dahil ettik ve ^{99m}Tc -HIG 'in akümülyasyon mekanizmasını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

EKLEMLERİN YAPISI

Basit kayan eklemler (diarthrosis)(oynaklar), artiküler hyalin kartilaj ile örtülmüş iki kemik ucundan oluşur ve beyaz fibröz konnektif dokudan oluşan eklem kapsülü ile birarada tutulur. Bu kapsülün iç tabakası synovium veya synovialis diye isimlendirilen özelleşmiş konnektif doku hücrelerinden oluşur. Eklem boşluğunda bir miktar synovial sıvı vardır.

Eklem Kapsülü: Büyük miktarda fibröz kollojen doku ile az miktarda elastik liften oluşur. Eklemün üst ve altındaki kemik periosteumu, tendinöz ligamentöz periartiküler yapılar ile karışır ki bu, eklem stabilizasyonunda en önemli faktördür. Eklem kapsülü zayıfladığında, eklem stabilitesi ve fonksiyonu bozulur.

Artiküler Kartilaj: Birbirine temas eden eklem yüzleri kıkırdak tabakası ile örtülmüştür. Bu tabaka çoğunlukla hyalin kıkırdaktan yapılmıştır.

Synovium: Synovial doku vasküler, konnektif bir dokudur. Eklem kapsülünün iç yüzünü örter ve kıkırdak dokunun kenarında sonlanır. Synoviumun yüzeyel hücreleri tam birleşmemiştir, bu nedenle intersellüler materyal synovial boşluk ile temas halindedir. Bu yapısı ile (özelleşmiş bir konnektif doku boşluğu olan) eklem kavitesi diğer vücut boşluklarından ayrılır. Kan ve lenf damarlarından zengin olan synoviumun kapiller ve lenfatik ağı eklem boşluğuna bitişiktir ve bu damarlar ile eklem boşluğu arasında difüzyon kolaylıkla gerçekleşir.

Synovial Sıvı: Normal sıvı, %95 su ve synovium 'dan köken alan başlıca mononükleer olmak üzere birkaç hücre içerir. Normal olarak synovial sıvı çok az miktardadır, dizden yaklaşık 1 ml. sıvı aspire edilebilir. Hafif alkalidir ve renksiz ile açık sarı arasında bir renk alabilir. Normal eklem sıvısının vizkozitesi hyalüronik asit içermesi nedeniyle sudan 50-200 kat daha fazladır. Elektrolit içeriği plazmaya benzer. Total protein içeriği plazmadan daha düşüktür ve 1-2 g/100 ml. arasındadır^{1,2,3}.

Eklem hastalıklarının tüm formları iki patolojik olay ile tanımlanır :

1. Dejenerasyon
2. İnflamasyon

DEJENERASYON

Dejeneratif değişiklikler primer olarak artiküler kartilajın kendini yenileme kapasitesinin sınırlı olmasına bağlıdır. Artiküler yapıda ilk olarak 2. dekatta bozulma görülür ve yaşın ilerlemesiyle artar. Bu olay, başlıca yük taşıyan eklemlerde uzun bir dönemde artiküler kartilajın bozulması ve kaybı sonucunda subkondral kemik kalınlaşması ve eklem kenarlarında osteofitlerin oluşması ile karakterizedir. Yük taşıyan eklemler (vertebra, kalça, diz...) dışında distal ve proksimal interfalangial eklemler, 1. karpometakarpal ve metatarsofalangial eklemlerde de dejeneratif değişiklikler meydana gelebilir. El bileği, dirsek ve omuz eklemlerinde tutulum seyrek görülür^{3,4}.

İNFLAMASYON

İnflamasyon, vaskülarize canlı dokunun lokal hasara reaksiyonudur. Vasküler sistemi olmayan omurgasızlar, tek hücreli organizmalar ve multisellüler parazitler lokal hasara karşı şu yanıtları verirler;

- ✿ Hasarı yapan ajanın fagositozu .
- ✿ Özelleşmiş hücreler (hemocytes) tarafından irritanın yakalanması ve sindirilmesi.
- ✿ Tehlikeli stimülasyonun hücrenin veya organellerinden birinin hipertrofisi ile nötralizasyonu.

Bu reaksiyonların hepsi hayatın diğer formlarında da vardır. Fakat, daha yüksek yaşam formlarında inflamatuvar olayın karakteristik gelişimi, kan damarlarının reaksiyonu ve bunun sonucu sıvı ve kan hücrelerinin akümülyasyonudur⁵ .

İnflamasyona neden olan faktörler :

1. Mikrobiyal infeksiyonlar
2. Fiziksel ajanlar (yanık, radyasyon, travma)
3. Kimyasal maddeler (toksinler, yakıcı maddeler)
4. Nekrotik doku
5. İmmünolojik reaksiyonlar ‘dır.

İnflamasyon iki grupta incelenebilir :

- 1- Akut inflamasyon : Rölatif olarak kısa sürelidir. Başlangıcından itibaren 1-2 dakika, 1-2 saat yada 1-2 gün içerisinde yanıt oluşur. Plazma proteinleri ile sıvının eksudasyonu (ödem) ve çoğu nötrofiller olmak üzere lökositlerin inflame bölgeye göç etmesiyle gelişir.

2- Kronik inflamasyon: Daha uzun sürede gelişir. Lenfosit ve makrofajların varlığında, kan damarlarının ve konnektif dokunun proliferasyonu ile karakterizedir.

Akut inflamasyon

Lokal klinik bulguları Celcus tarafından tanımlanan ısı, kızarıklık, şişme ve ağrı ile daha sonra Virchow tarafından eklenen foksiyon kaybıdır⁵.

Bu bulgular şu faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar:

A) Vasküler çap ve akım değişiklikleri:

- ① Arteriollerin geçici vazokonstrüksiyonu
- ② Vazodilatasyon
- ③ Mikrovasküler alanda permeabilitenin artmasına bağlı olarak dolaşımında yavaşlama
- ④ Staz gelişimini takiben, başta nötrofiller olmak üzere lökositlerin vasküler endotelyuma lokalize olması

B) Vasküler permeabilite değişiklikleri: Çeşitli tip hasarlarda, inflamasyonda oluşan damar geçirgenliği artışının farklı tiplerde olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Bu farklı yanıtlar şunlardır :

- ① Çabuk gelişen geçici yanıt: Endotelyal hücrelerin kontraksiyonu ve endotelyal bileşkenin genişlemesine bağlıdır. Hafif yanıklar bu gruba örnek verilebilir.
- ② Çabuk gelişen uzun süreli yanıt: Endotelyal hücrelerin nekrozuna bağlı olarak geçirgenlik artar .Ciddi yanıklar bu gruba örnek verilebilir.

③ Gecikmiş ve uzamış yanıt: Geçirgenlik endotelyumun stimulus tarafından direkt olarak zedelenmesine bağlıdır. Sızıntı, belirgin olarak intersellülerdir, fakat endotelial hücre kontraksiyonu yoktur. Röntgen ışını veya ultraviyole radyasyon, bakteriel toksinler ve tip IV hipersensitivite reaksiyonları bu gruba örnek olarak verilebilir.

C) Lökositik eksudasyon: Lökositlerin akümüasyonu (özellikle nötrofil ve monosit) inflamatuvar reaksiyonun en önemli özelliğidir. Lökositler bakteri, immün kompleksler ve nekrotik hücre artıklarını ortadan kaldırırlar. Fakat bu savunma mekanizmasında toksik radikaller, kimyasal mediatörler ve enzimlerin salınımı ile doku tahribatı arttırılabilir.

Kronik inflamasyon

Akut inflamasyon komplet rezolüsyon, skar dokusu ile iyileşme veya apse formasyonu ile sonlanır yada kronik inflamasyona dönüşür. Kronik inflamasyonun histolojik ayırt edici nitelikleri başlıca makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan mononükleer hücre infiltrasyonu, fibroblastların proliferasyonu, konnektif dokunun artışı (fibrozis) ve doku destrüksiyonudur.

Eklemler inflamasyonu-Synovitis: Vasküler ve lenfatik yapılar başlıca synoviumda ve hemen onun altında olduğu için, inflamasyonda ilk olarak tutulan doku synoviumdur. Akut synovitisde eksudatif inflamasyon ön plandadır. Synovial sıvının ve bu sıvı içerisinde tama yakını polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu inflamatuvar hücrelerin artması ile eklem kapsülü gerilir. Mikroskopik olarak synoviumun venülleri ve kapillerleri dilatedir; synovium ile subsnovial dokular ödemli ve inflamatuvar hücreler ile infiltre görünümündedir. Artritin kronik formlarında inflamasyonun proliferatif

fazı belirgindir. Eksudatif ve proliferatif tip inflamasyonun birlikte olduğu hastalıkların proto tipi Romatoid Artrit 'dir ^{3,5} .

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit multisistem, kronik, ataklarla seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Deri, gözler, akciğerler, kalp ve diğer organların etkilenmesine karşın, RA başlıca kronik synovitis ile seyreder. RA, dünya popülasyonunun yaklaşık %1 'inde mevcuttur. Kadınlar erkeklerden 3 kat daha fazla etkilenirler. Hastalığın prevalansı 3. ve 4. dekatlarda en fazladır ⁶ .

Etiyoloji

Hastalığa genetik yatkınlık mevcuttur. HLA DR4 ve HLA DR1 doku tipi, RA 'li hastalar arasında oldukça yüksek oranlarda bulunmaktadır. Bu doku tipleri ile romatoid faktör (RF) titresini, ciddi eklem destrüksiyonu ve romatoid akciğer hastalığı arasında kuvvetli korelasyon mevcuttur ⁷ . Kesin olarak gösterilmemiş olmasına karşın, RA 'in otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmektedir ^{8,9} . RA 'li hastaların yaklaşık %80 'inde otolog immünglobülin G (IgG) 'nin Fc parçasına karşı synovial dokular ve kandaki B lenfositleri tarafından üretilen romatoid faktör diye isimlendirilen otoantikor mevcuttur. RF, IgM antikorudur. IgG, IgA, IgD ve IgE RF 'ler de tanımlanmıştır ⁷ .

RF 'ün bütün tipleri otolog IgG ile immün kompleks oluşturur. IgM RF 'ün beş IgG molekülü ile reaksiyona girerek oluşturduğu çok büyük komplekslerin, romatoid synovitisin patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir. Yüksek titrede serum RF ekstraartiküler bulgular ve ciddi eklem hastalığı ile birlikte dir. RF 'ün RA ile olan bu oldukça yakın ilişkisine karşın, RF hastalığın nedeni değildir. Çünkü bakteriel endokardit, tüberküloz,

sfiliz, kala-azar, viral enfeksiyonlar, intravenöz ilaç bağımlılığı, siroz ve nadiren normal insanlarda yaşın ilerlemesiyle RF oluşabilir.

RA 'in etiolojisinde infeksiyöz bir ajan olduğu da süregelen bir hipotezdir. Streptokok, difteroidler, mikoplasma ve clostridyum perfringens 'in etiolojideki yeri araştırılmış fakat kesin kanıtlar olmadığı için kabul görmemiştir. Rubella, parvovirus B19 gibi virusların akut poliartrit yaptığı gösterilmiş fakat kronik RA 'i başlattığına dair bir delil bulunamamıştır. Epstein-Barr virusunun (EBV) patogenetik rolü hala tartışılmaktadır. EBV, otoantikor üretimini stimüle edebilen poliklonal B hücresi aktivatörüdür. EBV ile infekte olmuş B hücreleri RA 'li hastaların kanında bulunmuş fakat synovial dokuda saptanamamıştır. EBV ile infekte hücrelerde bulunan nükleer bir antijene-EBNA- karşı oluşan antikorlar da RA 'li hastaların çoğunda mevcuttur. Bununla beraber, bu virusun hastalığı başlattığını gösteren bir delil yoktur.

Romatoid synoviumun immünopatolojik bulguları hem hücresel hem de hümmoral immün mekanizmaların rolü olduğunu göstermektedir. Hücresel mekanizma, infiltre olan T lenfositlerinin bilinmeyen antijen yada antijenler tarafından aktivasyonu ile başlar. T hücrelerinden çıkan lenfositler (interlökin 2, gammainterferon,...) inflamatuvar olayda muhtemelen önemli bir role sahiptir. Bundan başka, aktif T hücreleri ile monosit ve/veya makrofajların etkileşmesiyle üretilen interlökin 1, synoviositlerin kollejenaz ve prostoglandin E2 üretimini stimüle eder. Bu monokin aynı zamanda kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu artırır ve kondrositlerin proteoglikon sentezini inhibe eder. Hümmoral mekanizmayı klasik yolla komplemanın aktivasyonu ve tüketilmesi, IgM-IgG komplekslerinin oluşumu ve synoviumda lokal RF üretiminin gösterilmesi destekler. Kompleman aktivasyonu sonucu vasküler permeabilite artışı ve fagositik hücreler tarafından immün komplekslerin fagositozu

meydana gelir. Romatoid synovial sıvıda, polimorfonükleer lökositler içinde immün kompleks agregatları mevcuttur. Bu hücelere RA hücresi veya ragosit denir ^{6,7}.

Eklem boşluğunda oluşan antijen-antikor kompleksleri hyalin kartilaj ve fibrokartilajda matriks makromoleküllerinde değişikliğe neden olur. Synovial sıvıdaki immün kompleksler kompleman sistemi, kininler, fagositik hücreler ve lizozomal enzimlerin salınımını aktive eder. Bu olayda üretilen mediatörler, synovial hücreleri stimüle ederek bu hücrelerin proliferasyonunu ve prostoglandinler ile proteinazların üretimini sağlarlar. Bu ürünler artiküler kartilajın olduğu gibi konnektif doku makromoleküllerinin de çözünmesine neden olurlar. Aynı zamanda fibroblastları da aktive ederek daha yoğun bir konnektif doku matriksi oluşmasını sağlarlar (fibrozis) ⁷.

Kartilaj, kemik, tendonlar ve ligamentlerin destrüksiyonuna çeşitli proteolitik enzimler, metalloproteinazlar ve çözünebilir mediatörler neden olur. Synovium ödemli ve kırmızı renktedir, villöz prosesler hipertroftiktir. İnflamatuvar hücreler başlıca lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşur. Granülasyon dokusunu oluşturan fibroblastik ve anjioblastik proliferasyon synoviumun yerini alır ve eklem kapsülü ile periartiküler yapılara invazyon gösterir. Özellikle, eklem sınırından artiküler kartilajın üzerine doğru gelişen granülasyon dokusunun eklem içine protrüzyon gösteren kırmızı, üzeri pürüzlü, dil benzeri invazyonu belirgindir (pannus formasyonu). İnflamatuvar doku yavaş yavaş artiküler kartilajı tahrip eder. Kapsüler inflamasyon ve proliferatif granülasyon dokusu remisyon ve ataklarla kartilaj ve subkondral kemik dokusunu tahrip ederek gelişmeye devam eder. Başlangıçta fibröz olan granülasyon dokusu skar dokusuna dönüşür. Bu fibröz skar dokusu eklem hareketini kısıtlar veya önler (fibröz ankiloz). Daha sonra bu skar dokusu kalsifiye olur ve oseöz dokuya dönüşür (kemik ankilozu) ^{4,10}.

Klinik Özellikler

RA 'in başlangıç şekli hastalar arasında değişkenlik gösterir. Genellikle birkaç hafta ya da ay içerisinde gelişen eklem ağrısı ve/veya sertliği şeklinde başlar. Eldeki bir ya da daha fazla küçük eklem, el bilekleri, omuzlar, dizler ve metatarsofalangial (MTF) eklemler sıklıkla ilk semptomatik alanlardır. Düşük derecede ısı artışı ile halsizlik ve yorgunluk mevcuttur. Hastalığın ilerlemesiyle eklemden şişme, hassasiyet ve kırmızı ya da mavimsi renk değişikliği gözlenir. Eklem tutulumu tipik olarak poliartikülerdir ve proksimal interfalangial (PIF), metakarpofalangial (MKF), el bileği, dirsek, omuz, diz, ayak bileği ve MTF eklemlerde simetriktr. Günlük basit aktiviteler ciddi şekilde kısıtlanır. Hastaların %20 'sinde hastalık akut olarak başlar. Bazen, akşam semptomsuz olarak yatan kişiler, akut jeneralize RA ile uyanır.

Artiküler bulgular:

Romatoid artrit herhangi bir diarthroidal eklemi etkileyebilir. Genellikle küçük eklemler tutulur ve zaman ilerledikçe büyük eklemler de hastalığa katılır. Temporomandibular ve cricoarytenoid eklemler daha az sıklıkla tutulur. Spinal tutulum üst servikal eklemlerde görülür. RA sakroileit nedeni değildir.

Ekstraartiküler bulgular:

Deri :Hastaların % 20-25 'inde subkütan nodüller mevcuttur. Bulgular çoğunlukla periartiküler alanda lokalizedir.

Kardiak :Otopside hastaların %40 'ında perikardial tutulumu gösteren fibrinöz lezyonlar tesbit edilmiştir. Romatoid nodüller myokardium veya kalp kapaklarında gelişebilir ve vaskülit koroner arterleri tutabilir.

Pulmoner :Romatoid plevral hastalık otopside gözlenir, genellikle asemptomatiktir. İntrapulmoner nodüller oluşabilir. Bu hastalarda malignite mutlaka ekarte edilmelidir.

Nörolojik :Prolifere olan synoviumun sinirlere basısı sonucu periferik nöropati gelişebilir. Romatoid vaskülit de mononörit sebebidir.

Oftalmik : Sjögren sendromu en sık görülen oküler komplikasyondur.

Laboratuvar bulguları:

Kronik normositik, normokromik anemi mevcuttur. Tipik olarak serum demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesi düşüktür. Lökosit sayısı ve periferik yayma normaldir. Ciddi sistemik hastalıkta eozinofili görülebilir. Sedimentasyon hızı hastalığın aktivitesine bağlı olarak yükselir. RF, hastaların %80 'inde tespit edilebilir. Antinükleer antikorlar hastaların % 30-40 'ında düşük titrede gösterilebilir. Synovial sıvı analizi de tanıda kullanılabilir ^{4,6,7,10}

RA 'in "American Rheumatism Association (ARA) " sınıflamasına göre tanı kriterleri¹¹ :

1. Sabah sertliği (1 saatten fazla süren)
2. Üç ya da daha fazla eklemdede şişlik
3. El eklemlerinde şişlik (MKF, PİF veya el bileği)
4. Simetrik şişlik
5. Sübkütan nodüller
6. Serum RF pozitifliği
7. Radyografide el veya el bileği eklemlerinde periartiküler osteopeni ve/veya erozyonlar

Sabah sertliği, üç ya da daha fazla eklemdede şişlik, el eklemlerinde şişlik ve simetrik şişlik kriterleri en az 6 hafta sürmeli ve doktor tarafından tespit edilmelidir. RA tanısı 4 kriterin birlikte olması ile konur.

Romatoid Artrit 'in Varyantları⁴

- Juvenil romatoid artrit (JRA)
- Felty sendromu
- Psöriatik artrit
- Ankilozan spondilit
- Ülseratif kolit 'de görülen artrit
- Whipple hastalığında görülen artrit
- Sjögren sendromunda görülen artrit

Jüvenil RA : RA 'li hastaların yaklaşık %5 ' i 16 yaşından küçüktür ve hastalığın jüvenil formu görülür. Bunlarda eklem bulgularından önce hastalık ateş ile başlar. Jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegali klasik RA 'e göre daha fazla görülür. RF seyrek olarak pozitifdir. Eklem değışiklikleri klasik RA 'e benzer.

Felty Sendromu : Splenomegali, lökopeni gibi hipersplenizm bulguları ve artrit ile karakterizedir. Lenfadenopati, hepatomegali, ateş, kilo kaybı, anemi ve trombositopeni de oluşabilir.

Psöriatik Artrit :Psöriasis yaygın, kronik bir inflamatuvar dermatosizdir. Psöriasisli hastaların yaklaşık %5 'inde artrit oluşur. Psöriasis ve seronegatif periferik artrit birlikte olması ile psöriatik artrit tanısı konur. Periferik artrit monoartrit, simetrik oligoartrit ya da simetrik RA benzeri olabilir. Monoartiküler psöriatik artrit akut olarak görülürse ayırıcı tanıda gut

artriti de düşünölmelidir. Psöriatik artritli hastaların %60 'ında dolaşım sisteminde IgG içeren immünkompleksler bulunur. Bir çok hastanın serum IgG ve IgA düzeyi yükselmiştir. Synoviumda IgG ve IgA ile RA 'den daha az miktarda RF, Ig M ve C₃ bulunur. Bazı hastalarda RA 'de olduğu gibi kollojene karşı otoantikolar tesbit edilmiştir¹².

İNFLAMASYON GÖRÜNTÜLENMESİNDE KULLANILAN NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ

1. Galyum-67(⁶⁷Ga) sitrat
2. Teknesyum veya indium ile işaretlenmiş lökositler
3. Radyoaktif işaretlenmiş immünoglobülinler
4. Radyoaktif işaretlenmiş kemotaktik peptidler
5. Nanokolloidler
6. Lipozomlar

Ga-67 sitrat : Biyolojik olarak ferrik iyon (Fe⁺³) analogudur¹³.

Enjeksiyon sonrası hızla transferrine bağlanır. Transferrine bağlı veya iyonik durumda olan galyum, inflamasyon sahasındaki kapillerlerin endotelyal bileşkelerinden ekstrasellüler boşluğa geçer ¹⁴. İnflamatuvar lezyonlardaki ekstrasellüler boşluk iki tip demir bağlayıcı komponentden zengindir: Lökositlerden salınan laktoferrin ve bakterilerden salınan siderofor¹⁵. Laktoferrinin galyum 'a afinitesi daha fazla olduğundan, transferrine bağlı galyumu tutar. Laktoferrin bağlı galyum, ferritin benzeri intrasellüler proteinlere transfer edilir¹⁶. Galyum akümülyasyonunda pinositoz ve galyum 'un hücre yüzeyi transferrin reseptörleri ile etkileşimi de önemli rol

oynar^{17,18}. Bakteriler de sideroforlar aracılığı ile direkt galyum uptake 'i yapma kapasitesine sahiptirler. Ayrıca galyum-67 piyojenik enfeksiyonlar dışında bazı malign tümörlerde ve RA gibi steril inflamasyonlarda da akümüle olur¹⁹.

Teknesyum ve indium ile işaretlenmiş lökositler : Kan hücrelerini radyonüklidlerle işaretlemeye yönelik ilk çalışmalar, hücrelerin yaşama süresini tespit etmeye yönelikti. Bu amaçla 1955 'den itibaren ⁵¹Cr chromate, ³H thymidine ve ³²P diisofluorophosphate ile insan lökositlerinin işaretlenerek in vitro olarak sayılması yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bu ajanlarla eksternal görüntüleme yapılamamıştır²⁰. Lökositlerin, gamma ışını yayan ⁶⁷Ga-sitrat ve ^{99m}Tc gibi ajanlarla işaretlenmesi yönünde yapılan ilk çalışmalarda çok az başarı elde edilmiştir^{21,22}. 1976 'da McAfee ve Thakur 'un Indium-111 (¹¹¹In) oxine 'in lökositlerin in vitro bağlanmasında uygun bir ajan olduğunu göstermesinden sonra, klinik olarak bu ajanın kullanılması hızla yaygınlaşmıştır²³. ¹¹¹In 'i çevreleyen 3 oxine molekülü lipofilik bir kompleks oluşturarak, lipid hücre membranını geçebilme özelliğine sahip bir radyofarmasötik oluşturur. Hücre içinde ¹¹¹In oxine bağı kırılır, ¹¹¹In sitoplazmaya bağlanırken oxine hücre dışına çıkar²⁴.

Genellikle, ¹¹¹In ile işaretlenmiş lökositlerin enjeksiyonundan 18-24 saat sonra görüntüleme yapılır. Karaciğer, dalak ve kemik iliği dışında izlenen akümülyasyonlar patolojiktir. ¹¹¹In oxine işaretli lökositlerin en yaygın kullanımı gizli apsenin lokalize edilmesi olmakla birlikte, kemik ve eklem enfeksiyonları ile inflamatuvar barsak hastalıklarının tanısında da (ülseratif kolit, crohn hastalığı) kullanılmaktadır^{25,26,27}. Renal transplant ve kardiak allograftların rejeksiyonunun değerlendirilmesinde de rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır^{28,29}.

^{111}In 'den daha uygun bir ajan olan teknesyum ile lökositlerin işaretlenmesi çalışmalarında ^{111}In için kullanılan chelatlar kullanılmış fakat başarılı olmamıştır. İkinci yaklaşım, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sülfür kolloid 'in granülositler tarafından fagosite edilerek işaretlenmesidir. Fakat bu yöntem de, kolloid 'in hücre yüzeyine yapışması, serbest kolloid 'in ortamda kalması ve fagositozun hücrenin ölümüne yol açması nedeniyle başarılı olmamıştır³⁰.

Lipofilik bir cerebral perfüzyon ajanı olan HMPAO 'in lökositleri işaretlemede kullanılabileceğinin Peters tarafından gösterilmesinden sonra, bu ajanla başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır³¹. Lipofilik kompleks, plazma membranını geçtikten sonra hidrofilik komplekse dönüşür ve hücrede kalır. Aktivite başlıca nükleus ve mitokondri olmak üzere intrasellüler organellere bağlanır. ^{111}In -oxine bütün hücre tiplerine bağlanırken $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO hemen hemen tamamiyle granülositlere bağlanır^{31,32}. Organ dağılımı ise ^{111}In 'e benzer olmakla birlikte genitoüriner ve gastrointestinal akümülyasyon gösterir³⁰. Deneysel çalışmalar enfekte alanlarda ^{111}In 'in $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 'den daha fazla akümüle olduğunu göstermesine karşın, klinik çalışmalar $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - HMPAO 'in ^{111}In 'e eşit veya bazı vakalarda üstün olduğunu göstermiştir^{31,33,34}. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 'in en önemli avantajı, enjeksiyondan sonraki 30 dakika içinde enfekte bölgelerin gösterilebilmesidir. Bu nedenle 4. saatten sonra olan barsak uptake 'i abdominal görüntülemeye bir dezavantaj oluşturmaz. Fakat 4- 24 saat görüntülerinin alınmasının gerektiği kronik enfeksiyonlarda, bu tutulum problem olabilir.

Radyoaktif işaretlenmiş immünoglobülinler : Tümör antijenlerine karşı oluşturulan radyoaktif işaretlenmiş immünoglobülinler, metastatik hastalıkların tanısında 35 yıldan beri kullanılmaktadır. Bununla birlikte 1987 'ye kadar immünoglobülinler inflamasyonun saptanmasında

kullanılmamıştır. immunoglobülinler ile inflamasyonun görüntülenmesinde başlıca 2 yaklaşım vardır.

A) *Lökositlere karşı oluşmuş mürine monoklonal antikoların kullanımı* : Radyoaktif işaretli monoklonal antikolar (MAb), in vivo lökositlerin işaretlenmesini sağlarlar. Radyoaktif işaretli MAb ile selektif olarak lökositlerin subgrupları işaretlenebilir. Çalışmaların çoğu karsinoembriyonik antijeni tespit etmek amacıyla geliştirilen Behring BW 250/183 mürine MAb kullanılarak yapılmaktadır. Bu antikor nötrofillerin yüzeyindeki NCA-59 antijeni ile reaksiyona girer. Bu olayın lökosit hücre fonksiyonlarını azalttığını gösteren bir bulgu yoktur. MAb 'lar ile lökosit düzeyinde işaretleme yapıldığı için steril yada infeksiyöz, bütün inflamasyon tiplerindeki lökositik infiltrasyonu gösterir^{30,35}.

Bu yöntemin en önemli dezavantajı MAb 'lara karşı human antimouse antikoların (HAMA) oluşmasıdır³⁶. Bu nedenle tekrarlayan enjeksiyonlar allerjik reaksiyonlara yol açabilir ve HAMA ile kompleks oluşumuna bağlı olarak çalışmanın etkinliğini azaltır.

B) *Radyoaktif işaretli non spesifik poliklonal human immünoglobülin kullanımı* : Rubin 'in enjeksiyondan sonraki 72 saat içinde enfekte bölgede non-spesifik antikorun spesifik antikora eş düzeyde tutulduğunu göstermesi inflamasyonun gösterilmesinde radyoaktif işaretli poliklonal IgG 'nin geliştirilmesine yol açmıştır³⁷. ¹¹¹In ile bağlı poliklonal IgG ile yapılan deneysel çalışmalarda, çeşitli enfeksiyonlarda hedef/zemin uptake oranının yüksek olduğu gösterilmiştir³⁸. Daha çok kronik olma eğiliminde olan ve diğer enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında nötrofilik infiltrasyonun daha az olduğu kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında, duyarlılık ve özgülüğün oldukça yüksek olduğu izlenmiştir³⁹.

Poliklonal IgG 'nin inflame bölgelerdeki uptake mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, ^{99m}Tc -HSA ve ⁶⁷Ga ile ¹¹¹In-IgG 'nin karşılaştırıldığı çalışmalar, bu tutulumun sadece kan akımı ve permeabilite artışına bağlı olmadığını göstermiştir. IgG 'nin inflamatuvar hücrelerin Fc reseptörlerine ve bakterilere bağlandığı ileri sürülmüştür^{38,40,41,42}.

Radyoaktif işaretlenmiş kemotaktik peptidler : Bakteriler tarafından üretilen N-formyl-methionyl peptidler, polimorfonükleer lökositler ile mononükleer fagositlerin hücre membranındaki reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu peptidin sentetik analogları yapılarak ¹¹¹In ile bağlanması sağlanmıştır. Peptidin N-terminal aminoasitlerinin lökosit reseptörleri ile bağlandığı, C-terminalinin bağlanma üzerine etkisinin az olduğu, biodistribüsyon çalışmaları kan klirensinin hızlı olduğunu (T_{1/2} :22-32 dakika, biekspansiyon) göstermiştir. Dalak, gastrointestinal sistem, gonadlar ve kalpte belirgin uptake izlenmezken, karaciğer, akciğer ve böbreklerde belirgin tutulum vardır.

Hayvan çalışmaları infekte alanlarda 5 dakika içinde tutulumun olduğunu ve 1. saatte maksimal hedef zemin aktivite oranına ulaşıldığını göstermiştir. Bu peptidlerin en önemli avantajı ise steril inflamasyondan piyojenik inflamasyonu ayırt edebilmesidir. Çünkü, bakteriel inflamasyon N-formyl-Met-Leu-Phe rezidülerinden zengin iken steril inflamasyonda bu komponentler bulunmamaktadır. En önemli dezavantaj ise, nötrojeni yapmalarıdır. Bu da insan çalışmalarında ancak çok düşük konsantrasyonda peptid kullanılmasına imkan vermektedir⁴³.

Nanokolloidler : Nanokolloidler, HSA 'nin 50nm den daha küçük kolloidleridir. Kemik iliği ve lenfatik sistemi görüntüleme amacı ile geliştirilmişlerdir. Normal olarak kemik iliği, karaciğer ve dalakta akümüle

olurlar. Serbest kalan teknesyuma bağlı olarak 4. saatten sonra gastrointestinal uptake görülmeye başlar. Bu ajan, inflamasyon görüntülemede kullanılmaya çalışılmaktadır. alışmalar, nanokolloidin artmış vasküler permeabiliteye bağlı olarak inflame bölgede ekstrasellüler boşluğa geçtiğini göstermektedir ³³. Nanokolloid ile ¹¹¹In işaretli lökositlerin karşılaştırıldığı kemik ve eklem enfeksiyonlarında her iki ajan arasında %96.5 uyum bulunmuştur. zgllkler benzer(%93) iken, nanokolloid(%87) işaretli lökositlerden(%81) daha duyarlı bulunmuřtur³⁰. Bununla beraber iskelet dışı enfeksiyonlarda nanokolloidin duyarlılığı belirgin olarak düşmektedir ve bunun sebebi bilinmemektedir. Nanokolloid hem piyojenik, hem de steril inflamasyonda akümüle olabilir.

Lipozomlar : Suda hazırlanan solüsyonlar ile karşılaşınca spontan olarak oluşan lipid veziklleridir. Lipozom oluşumu sırasında radyofarmasötik içeren solüsyonlar vezikülün içinde kalır. Lipozomların in vivo stabilitesi, klirensi ve biodistribsyonu büyüklük, biçim, kolesterol içeriği, hazırlama metodu gibi bir çok faktöre bağlıdır. İntervenz enjeksiyon sonrası lipozomlar, serum proteini ile kaplanır (Opsonizasyon). Bu olay retiküloendotelyal sistem (RES) tarafından lipozomların fagositozunu kolaylaştırır. Lipozomların inflamasyon görüntülenmesinde kullanımı, bu veziküllere karşı polinükleer makrofajların affinitesinden kaynaklanmaktadır. Radyoaktif bağlanmış lipozomların fagositozu ve artmış vasküler permeabilite sonucu lipozomların inflame bölgeye geçmesi ile inflamasyon görüntülemesi yapılabilir. Piyojenik enfeksiyonlar dışında RA inflamasyonu da lipozomlar ile başarılı bir Şekilde gösterilmiştir ⁴⁴. Lipozomların ^{99m}Tc ile bağlanabilmesi en önemli avantajlarıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

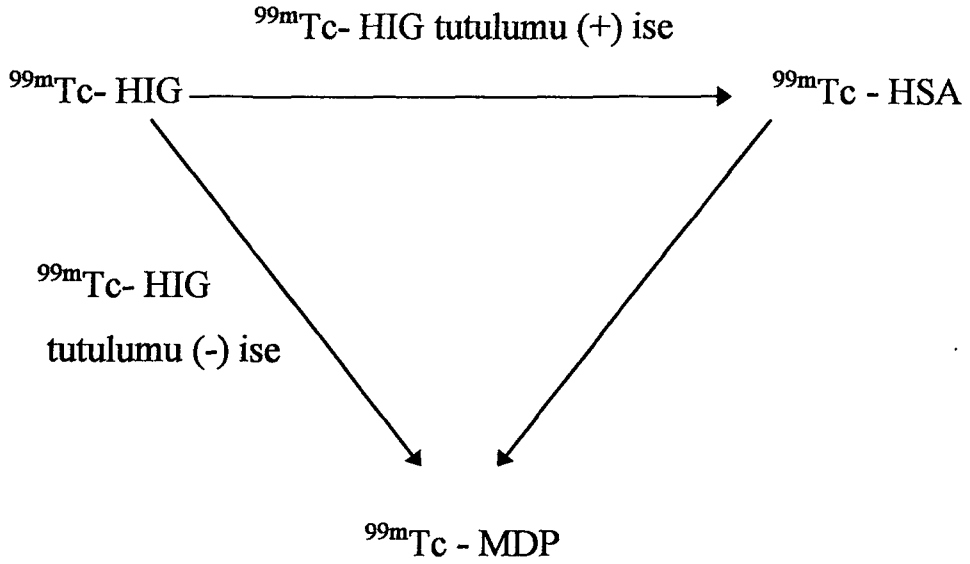
Hastalar: Çalışmamıza Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 'ne başvuran yaş ortalamaları 45 (27-64) olan 2 'si erkek,13 'ü kadın olmak üzere 15 RA 'li hastanın yanısıra 6 varyant RA 'li hasta alındı. Varyant RA grubunu Psöriatik artrit tanısını almış 28, 30, 67 yaşlarında 3 kadın hasta, JRA tanısını almış 15, 16 yaşlarında 2 kadın hasta ve Felty sendromu tanısını almış 26 yaşında 1 kadın hasta oluşturdu. RA tanısı ARA kriterleri kullanılarak konuldu¹¹. RA 'li hastaların hepsinde RF (+) bulundu. Varyant RA 'li hastalarda RF (-) idi. Çalışma anında bütün RA 'li ve varyant RA 'li hastalarda bir yada birkaç eklemden aktif synovitis mevcut idi. Çalışma grubu oluşturulurken ilaç kullanımı sorgulanmış ve ilaç kullanımının HIG akümüasyonu üzerine negatif etkisi olabileceğinden dolayı, ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Non steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımının HIG akümüasyonu üzerine etkisi olmaması nedeniyle³⁹, belirgin ağrı şikayeti olan hastaların NSAİ ilaç kullanmasına izin verilmiştir. Osteoartrit tanısı konulan 10 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Bu grubu oluşturan 3 erkek, 7 kadın hastanın yaş ortalaması 51(41-66) idi. Bu hastaların hiç birisinin ekleminde klinik olarak inflamasyon bulgusu yoktu. Bu gruptaki hastaların da bazıları NSAİ ilaç kullanmaktaydılar.

Sintigrafi : Modifiye polyclonal human immünoglobulin G (Technescan HIG, Mallinckrodt, Hollanda), ^{99m}Tc perteknetat ile üretici firmanın önerdiği şekilde bağlandı. Technescan HIG vialinin içerdiği madde kompozisyonu şöyleydi :

-Polyclonal human Ig-(N-1-imino-4-mercaptobutyl)n	1mg
-Disodium tartrate	4.2mg
-Stannous chloride	8µgr

740 MBq(20 mCi) ^{99m}Tc Perteknetat 0.5-1ml. serum fizyolojik içerisinde olmak üzere (perteknetat dilüe edilmeksizin) HIG vialine eklendi. 20 dakikalık inkübasyondan sonra 333 MBq (9mCi) ^{99m}Tc -HIG i.v. yolla enjekte edildi. Omuzlardan, her iki kalça ekleminden, dizlerden, her iki ayakdan, dirseklerden ve her iki elden 256 x 256 matriks spot statik görüntüler enjeksiyondan 2 saat sonra her biri 7 dakika, 4 saat sonra her biri 10 dakika ve 24 saat sonra her biri 20 dakika olmak üzere alındı. Görüntüleme “Philips gamma diagnost tomo” ve “GE XC/T 4000i” sintillasyon kameralarında düşük enerjili genel amaçlı kollimatör ile yapıldı. Vizüel olarak eklemlerinde ^{99m}Tc -HIG akümüasyonu izlenen hastalara human serum albümin (Albumoscint, Medgenix, Belçika) ile 48 saat sonra ikinci çalışma yapıldı. Üreticinin önerileri doğrultusunda kitin hazırlanmasından sonra 185 MBq (5 mCi) ^{99m}Tc -HSA i.v. yolla verildi. ^{99m}Tc -HIG ile aynı çekim zamanı ve süreleri kullanılarak görüntüleme yapıldı. ^{99m}Tc -HIG veya ^{99m}Tc -HSA çalışmasından 48 saat sonra tüm hastalara 555 MBq (15 mCi) ^{99m}Tc -MDP 'nin (Lenoscint, Medgenix, Belçika) verilmesinden 3 saat sonra yukarıda tanımlanan eklem bölgelerinden, kalvaryum 'dan 500.000 sayım almak için geçen süre ile eş zamanda olmak üzere spot görüntüler alındı.

Radyofarmasötikler şu sıra ile hastalara verildi:



Değerlendirme: Kantitatif analizler her hastanın 34 eklemi için yapıldı. Bunlar; omuz(2), dirsek(2), el bileği(2), MKF(10), PİF (10), kalça(2), diz(2), ayak bileği(2) ve ön ayak(2) eklemleriydi. RA 'li 15 hastanın 459 eklemi, varyant RA 'li 6 hastanın 32 eklemi ve kontrol grubunu oluşturan osteoartrit 'li 10 hastanın 295 eklemi kantitatif değerlendirmeye alındı. Travma, enjekte edilen radyoaktif maddenin ekstrevasasyonu, eklem uygun pozisyonun verilememesi gibi nedenlerle bazı eklemler çalışma dışında tutuldu. Eklemlerden ve referans bölgelerden ilgi alanları çizilerek elde edilen değerler kantitatif değerlendirmede kullanıldı. Şekil 1 'de ilgi alanları şematik olarak gösterildi. ^{99m}Tc -HIG çalışmasında eklemlerden çizilen irregüler ilgi alanlarında piksel başına düşen sayımlar, zemin aktivite için düzeltme yapıldıktan sonra, referans olarak kabul edilen femoral bölgedeki yumuşak dokudan çizilen ve zemin aktivite düzeltmesi yapılan piksel başına düşen

sayıma oranlanarak 2., 4. ve 24. saat “rölatif eklem uptake (REU)” leri hesaplandı.

$$REU = \frac{ES - ZA}{RBS - ZA_1}$$

REU : Rölatif eklem uptake oranı

ES : Eklemde 1 piksele düşen ortalama sayım

ZA : Eklem görüntüsünde 1 piksele düşen zemin aktivite sayımı

RBS : Referans bölgede 1 piksele düşen ortalama sayım

ZA₁ : Referans bölge görüntüsünde 1 piksele düşen zemin aktivite sayımı

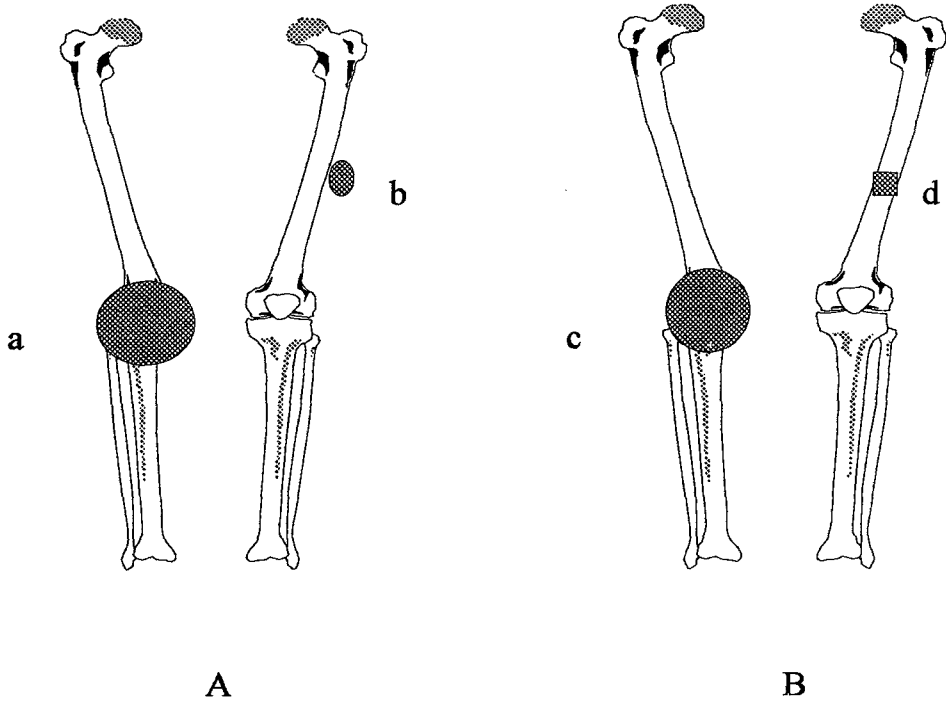
Aynı yöntem HIG akümülyasyonu saptanan eklemlerdeki ^{99m}Tc - HSA tutulumunu tespit etmek için de kullanıldı.

Kemik sintigrafisindeki kantitatif değerlendirme ise eklemlerden elde edilen piksel başına düşen sayımın, referans bölge kabul edilen sol femur shaftının santralinde çizilen 4x4 piksel regüler ilgi alanından elde edilen piksel başına düşen sayıma oranlanmasıyla saptanan değer (REU_K) ile yapıldı.

$$REU_K = \frac{ES_K}{FS}$$

K :Kemik sintigrafisi

FS : Femur shaftında 1 piksele düşen ortalama sayım



Şekil 1 : Tc-99m -HIG ve Tc-99m -HSA çalışmalarında (A) ve Tc-99m-MDP çalışmasında(B) kantitatif değerlendirme için yapıldığı ilgi alanlarının şematik gösterimi: a,c; diz ekleminden çizilen örnek ilgi alanları, b,d; referans bölge ilgi alanları.

Çalışma yapılan hastalar 4 grupta incelendi:

- Grup 1: Kontrol grubunu oluşturan osteoartrit 'li hastaların eklemleri
- Grup 2: RA 'li hastalarda klinik ve sintigrafik olarak tesbit edilen aktif inflame eklemler
- Grup 3: RA'li hastalarda klinik olarak aktif inflamasyon göstermeyen eklemler
- Grup 4: Varyant RA 'li hastaların eklemleri

Grupların kendi içinde yapılan değerlendirmede “ iki eş arasındaki farkın önemlilik testi “ ya da, denek sayısı 30 ‘un altında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede ise “ iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi “ ya da, denek sayısı 30 ‘un altısında ise Mann-Whitney U testi kullandı⁴⁵.



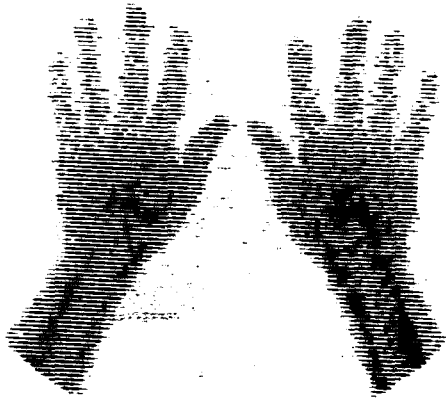
BULGULAR

RA 'li ve varyant RA 'li hastaların tamamında, 1 ya da daha fazla eklemden çalışma anında aktif inflamasyon (ağrı+ödem) mevcuttu. Klinik olarak aktif inflamasyon gösteren 135 eklem tamamı vizüel olarak belirgin derecede HIG akümüle etti. Klinik olarak aktif sinovit bulguları olmayan 324 eklemden ise vizüel olarak HIG akümüasyonu izlenmedi.

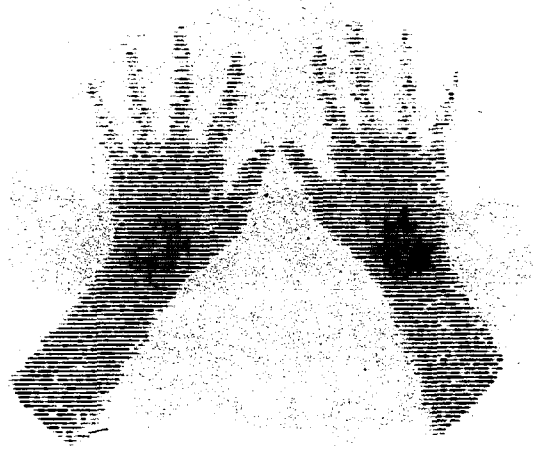
Kontrol grubunu oluşturan ve osteoartrit tanısı almış hastaların hiçbir ekleminde klinik olarak inflamasyon bulgusu yoktu. Bu hastaların eklemlerinde vizüel olarak HIG tutulumu da izlenmedi.

Grup 1:Kontrol grubunu oluşturan hastaların eklemlerinde vizüel olarak patolojik yorumlanabilecek ^{99m}Tc-HIG akümüasyonu izlenmedi. Tablo 1 'de eklemlerden elde edilen kantitatif 2., 4. ve 24. saat ^{99m}Tc-HIG REU değerleri ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir. Şekil 2 'de ise aynı değerler her eklem grubunun ortalaması olarak gösterilmektedir. Kemik sintigrafisinde, bu grup ile grup 2 ve 3 'den elde edilen ^{99m}Tc-MDP kantitatif değerleri tablo 2 'de ortalama \pm standart hata olarak , şekil 3 'de ise her eklem grubunun ortalaması olarak gösterilmiştir. Resim 1 A 'da örnek olarak verilen her iki el 'den alınan 4.saat ^{99m}Tc-HIG spot görüntüsünde normal kan havuzu aktivitesi, 1 B 'deki ^{99m}Tc-MDP görüntüsünde ise her iki el bileğinde artmış osteoblastik aktivite izlenmektedir.

Grup 2:RA 'li hastaların aktif inflame eklemlerinin oluşturduğu bu grupta, her bir eklem grubundan alınan 2., 4. ve 24. saat ^{99m}Tc-HIG REU değerleri ortalama \pm standart hata olarak tablo 3 'de gösterilmektedir. Şekil 4 'de ise aynı değerlerin ortalaması kullanılmıştır. Yeterli sayıda aktif inflame kalça ve omuz eklemi olmadığından, bu eklemlerde kantitasyon



A



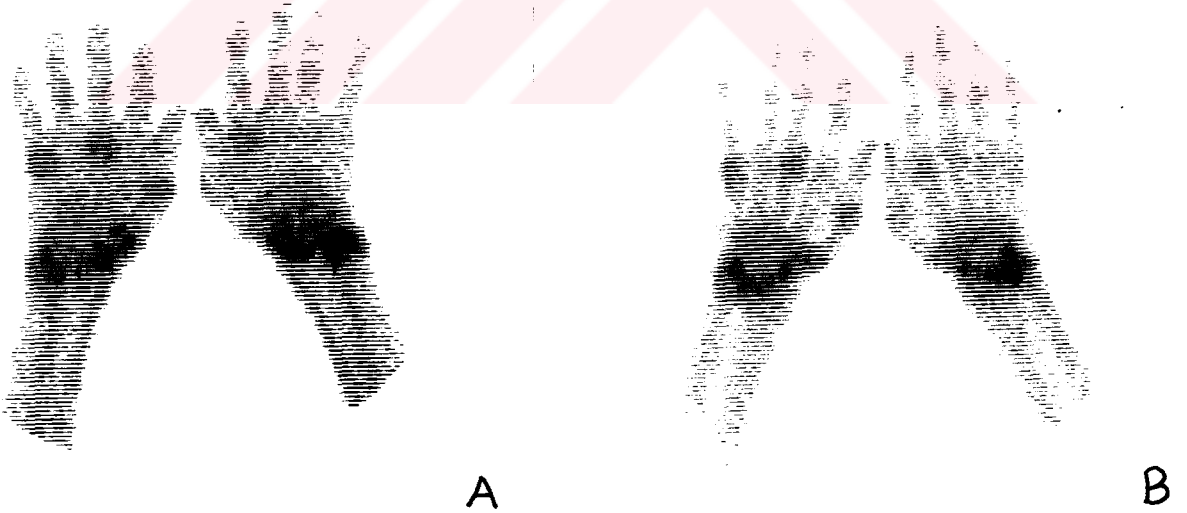
B

Resim 1: Osteoartrit 'li bir hastadan ventrodorsal pozisyonda alınmış ^{99m}Tc -HIG (A) ve ^{99m}Tc -MDP (B) sintigrafileri görüntüleri. Kemik sintigrafisinde karpal kemiklerde artmış osteoblastik aktiveteler izlenmektedir.



Resim 2: RA 'li bir hastada 4. saatte ^{99m}Tc -HIG ile yapılan tüm vücut çalışmasında multipl eklemlerde patolojik akümülyasyon izlenmektedir.

yapılmamıştır. Her bir eklem grubunda 2., 4. ve 24. saatte akümüle olan HIG REU 'i kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kantitatif değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Student t, Mann-Whitney U $p<0.05$). 2., 4. ve 24. saat değerleri kendi içinde değerlendirildiğinde zaman içerisinde inflame eklemlerdeki "HIG uptake" 'inin giderek arttığı izlenmiştir (paired t, Wilcoxon: $p<0.05$) (Şekil 4). Resim 2 'de bir ^{99m}Tc -HIG çalışmasında 4. saatte alınan tüm vücut görüntüsünde her iki omuz, her iki diz, her iki ayak bileği ve sağ kalça eklemlerinde patolojik HIG akümüasyonu izlenmektedir. Resim 3 A 'da bir başka hastanın 4. saat ^{99m}Tc -HIG görüntüsünde her iki el karpal kemiklerde, sol el 2. MKF ekleminde ve sağ el 1., 3., 5. MKF eklemlerinde belirgin, sağ el 4. PİF ekleminde minimal olmak üzere patolojik akümüasyonu izlenmektedir. Resim 3 B 'de ise aynı hastanın kemik sintigrafisi görüntüsünde multipl eklemlerde artmış osteoblastik aktivite izlenmektedir.



Resim 3: RA 'li hastanın 4. saat ^{99m}Tc -HIG (A) ve ^{99m}Tc -MDP (B) sintigrafisi görüntülerinde multipl eklemlerde patolojik radyoaktif madde akümüasyonu izlenmektedir.

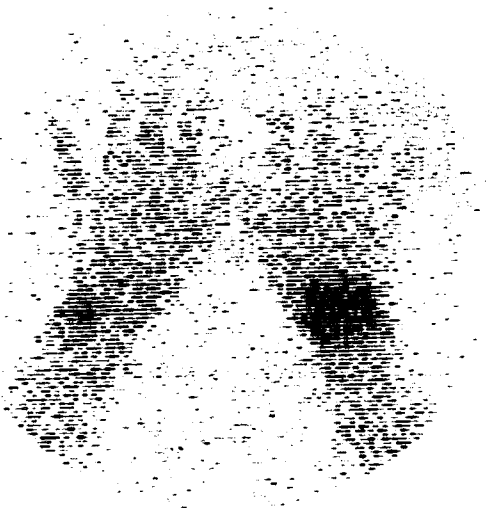
Resim 4 'de 2., 4. ve 24. saat ^{99m}Tc -HIG görüntüleri vardır. Burada sol el karpal kemiklerinde ve sağ ulna distal ucunda belirgin, sol 5. PİF ekleminde ise minimal akümülyasyon izlenmektedir. 4. saat görüntülerinin netliği açık olarak görülmektedir.



A



B

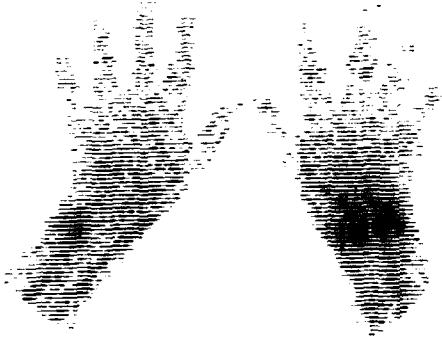


C

Resim 4: RA 'li hastada yapılan ^{99m}Tc -HIG çalışmasında 2.(A), 4.(B) ve 24.(C) saat görüntüleri. Sol 5. PİF eklemindeki akümülyasyon net olarak 4. saat görüntüsünde izlenebilmekte, 24. saat görüntüsünde ise izlenememektedir.

^{99m}Tc-HSA, 1 eklem dışında çalışma yapılan aktif inflamasyon gösteren tüm eklemlerde tutulmuştur. HSA yapılan hasta grubunda radyoaktif maddenin enjeksiyon yerinden ekstremitasyona, eklem uygun pozisyonun verilememesi ve inflamasyon eklem sayısının azlığı nedeniyle dirsek ve ön ayak eklemleri kantitatif değerlendirmeye alınamamıştır. Tablo 4 'de aktif inflamasyon eklemlerinden elde edilen 2., 4. ve 24.saat ^{99m}Tc-HSA REU değerleri ortalama ± standart hata olarak, şekil 5 'de ise aynı veriler ortalama değerler olarak gösterilmektedir. Zaman içerisinde, HIG uptake 'inin tersine HSA uptake 'inin artmadığı görülmüştür. Resim 5 'de, resim 4 'deki hastada yapılan ^{99m}Tc- HSA çalışmasından elde edilen 2., 4. ve 24. saat görüntüleri verilmiştir. Sol el 5.PİF dışındaki eklemlerde HIG 'e benzer şekilde HSA 'nin da akümüle olduğu izlenmektedir.

Kemik sintigrafisinde, grup 1 ile karşılaştırıldığında PİF, ayak bileği ve ön ayak eklemlerinde REU_K değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Student-t, Mann-Whitney U p>0.05). MKF, el bileği, dirsek ve diz eklemlerinde ise grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu (p<0.05). Bu grupta da kantitatif değerlendirme yapabilecek sayıda omuz ve kalça eklemi olmadığından, sayılan eklemler kontrol grubu ile karşılaştırılamamıştır (Tablo 2, şekil 3). Resim 6 'da resim 4 'de gösterilen hastanın ^{99m}Tc-MDP kemik sintigrafisi verilmiştir. Sol el karpal kemikler ile sağ ulna distal ucunda izlenen artmış osteoblastik aktivite dışında bir çok küçük eklemde de minimal artmış osteoblastik aktivite izlenmektedir.



A

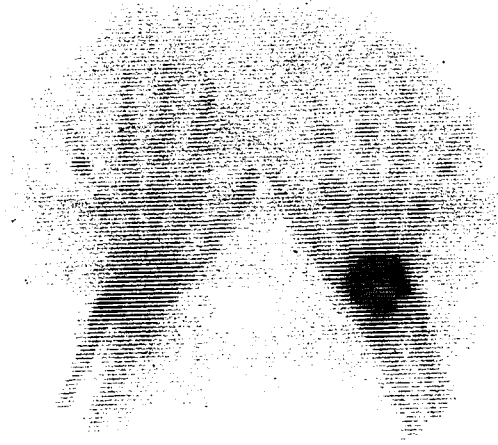


B



C

Resim 5: Resim 4 'de gösterilen hastada yapılan ^{99m}Tc -HSA çalışmasında 2. (A), 4. (B) ve 24. (C) saat spot statik görüntüleri. ^{99m}Tc -HIG çalışmasında sol 5. PİF ekleminde izlenen akümülyasyon bu çalışmada izlenmemektedir.



Resim 6: Resim 4 'de gösterilen hastada yapılan ^{99m}Tc -MDP kemik sintigrafisi görüntüsü.

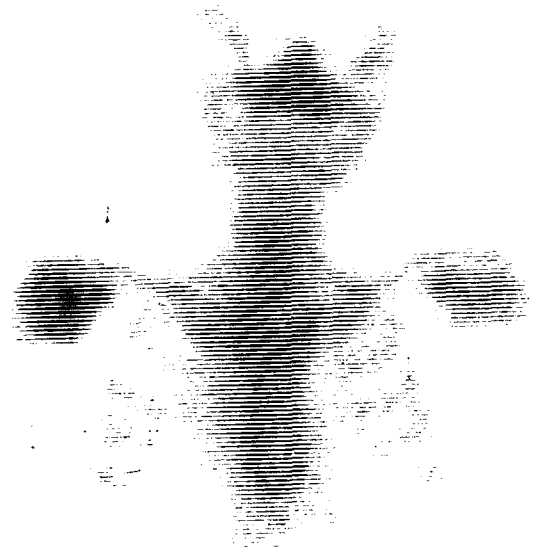
Grup 3: RA 'in aktif inflamasyon göstermeyen eklemleri vizüel olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HIG tutulumu bakımından bir fark izlenmedi. Kantitatif olarak tespit edilen fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (Student t, Mann Whitney U: $p>0.05$). Bu gruptan elde edilen kantitatif değerler ortalama \pm standart hata olarak tablo 5 'de, ortalama değerler olarak da şekil 6 'de gösterilmiştir.

Kemik sintigrafisinde, kantitatif değerler grup 1 ile karşılaştırıldığında bütün eklemlerde anlamlı bir fark izlenmemiştir (Student t, Mann Whitney U: $p>0.05$).

Resim 7 A 'da aktif inflamasyon izlenmeyen omuz eklemlerinden elde edilen ^{99m}Tc -HIG görüntüsünde normal kan havuzu aktivitesi izlenmektedir, patolojik tutulum yoktur. Ancak aynı hastanın 7 B 'deki kemik sintigrafisi görüntüsünde ise sağ omuz ekleminde artmış osteoblastik aktivite izlenmektedir.



A



B

Resim 7: Aktif inflamasyon bulgusu olmayan omuzlardan elde edilen ^{99m}Tc -HIG(A) ve ^{99m}Tc -MDP(B) sintigrafisi görüntüleri.

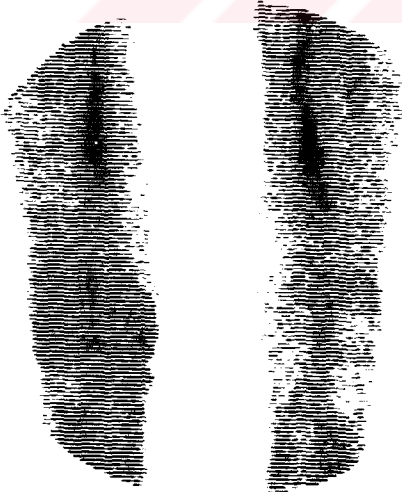
Grup 4 : Varyant RA 'li hastaların klinik olarak aktif inflamasyon gösteren eklemlerinden elde edilen 2., 4. ve 24. saat HIG değerleri grup 2 'ye benzer şekildeydi. HIG değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kantitatif olarak tesbit edilen farkların istatistiksel olarak da anlamlı oldukları izlendi (Student-t, Mann Whitney U $p < 0.05$). Tablo 6 'da her bir varyant RA 'in 2., 4. ve 24. saat HIG REU değerleri gösterilmiştir. Resim 8 'deki 4. saat ^{99m}Tc -HIG görüntülerinde A'da sol dizde akümülyasyon gösteren psöriatik artrit 'li, B 'de her iki el karpal kemiklerde akümülyasyon izlenen JRA 'li, C 'de sağda daha belirgin olmak üzere her iki dizde akümülyasyon gösteren Felty sendrom 'lu hastalar izlenmektedir.



A

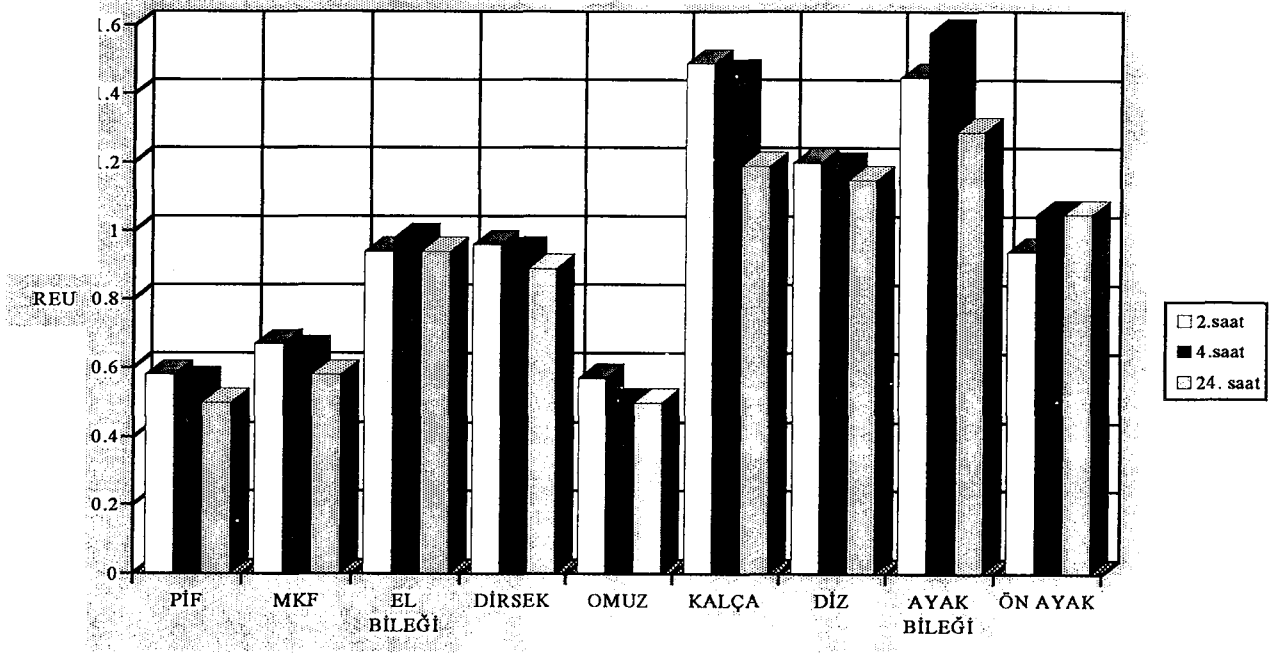


B

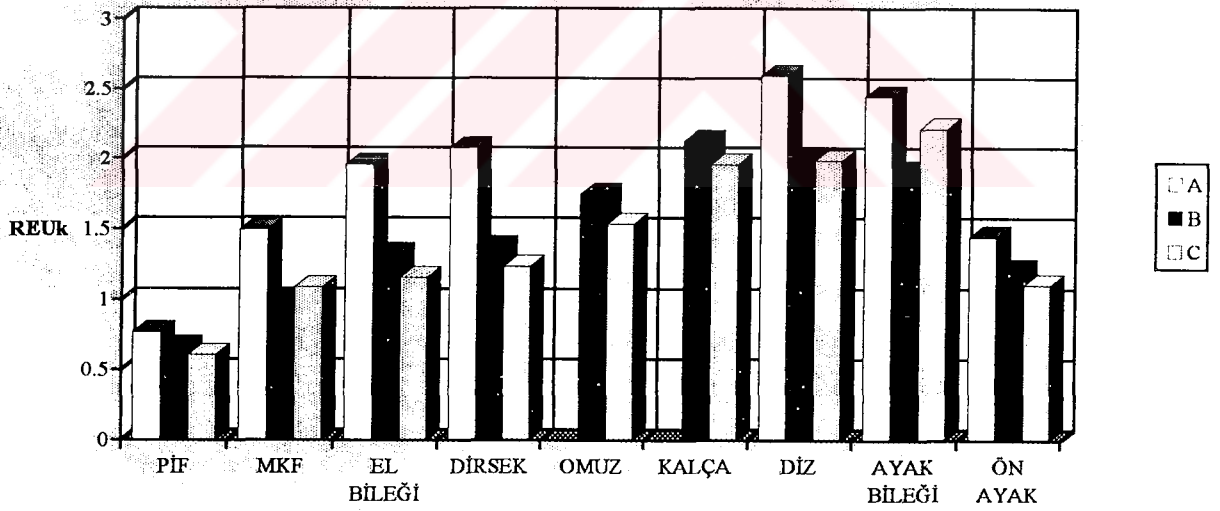


C

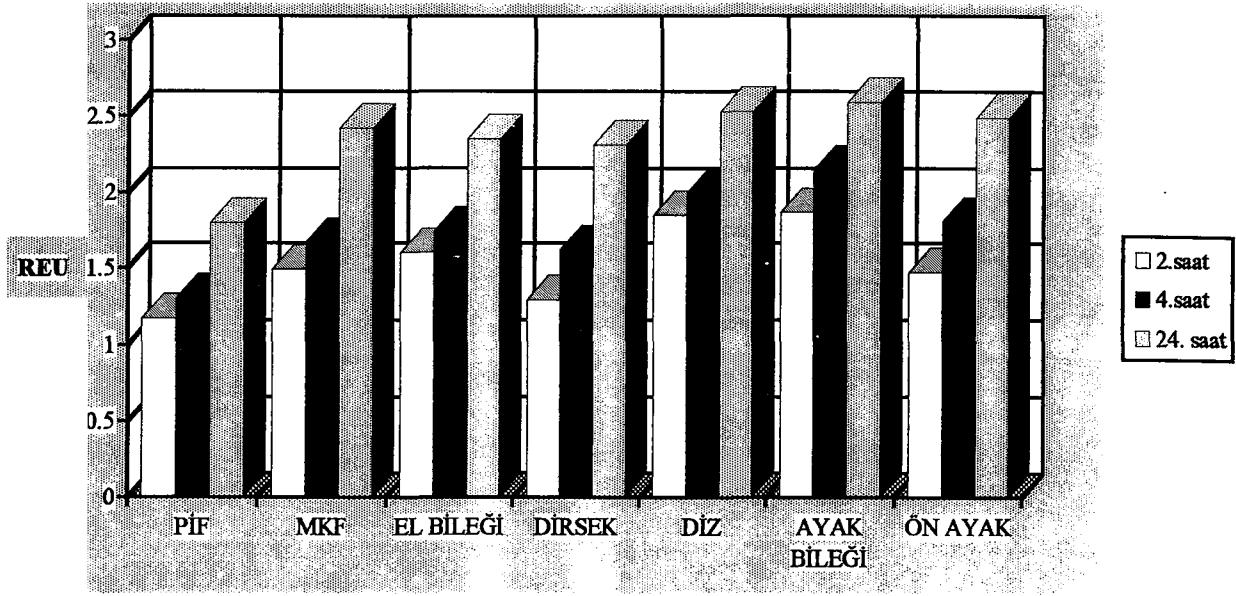
Resim 8: Psöriatik artrit (A), JRA(B), ve Felty sendromu(C) tanısı alan hastalardan elde edilen 4. saat ^{99m}Tc -HIG görüntüleri.



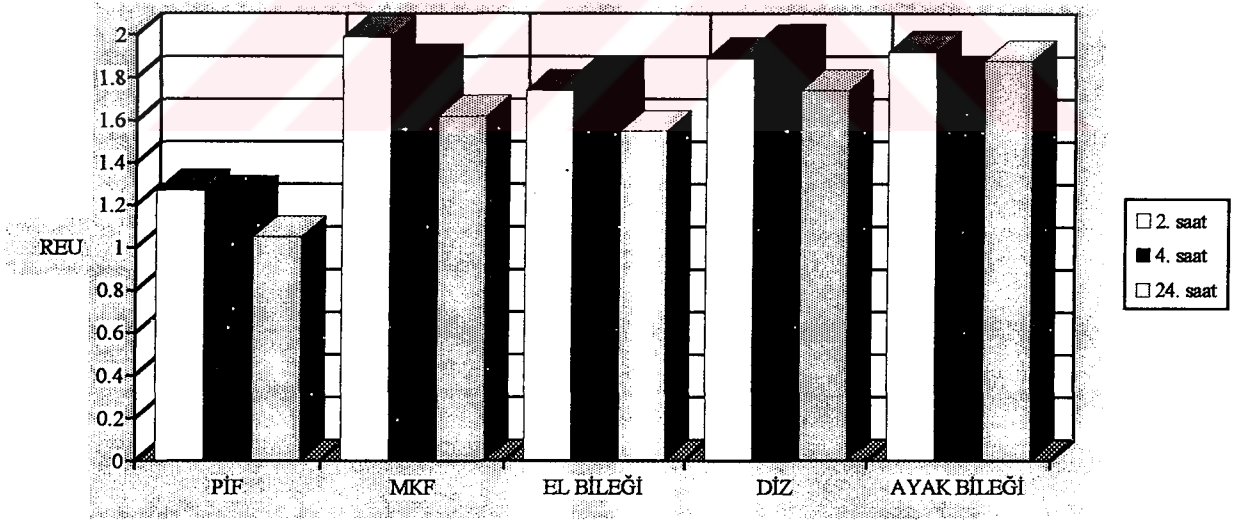
Şekil 2 : Osteoartrit'li hastaların eklemlerinden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HIG REU değerleri



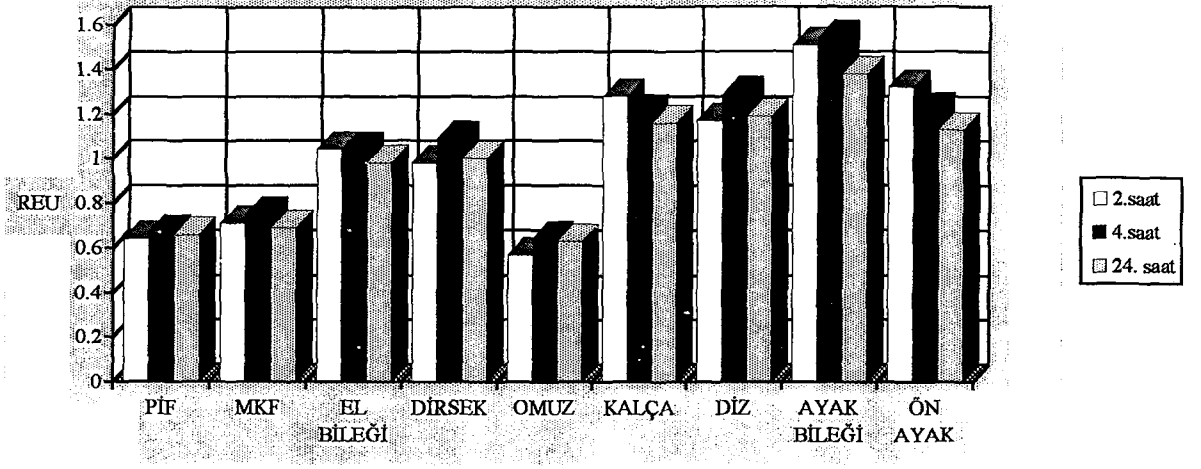
Şekil 3 : Kemik sintigrafisinde, aktif inflamasyon gösteren (A), aktif inflamasyon izlenmeyen (B) romatoid artirit'li hastalarda ve kontrol grubunda (C) elde edilen REUK değerleri



Şekil 4 : Romatoid Artirit’li hastalarda aktif inflamasyon gösteren eklemlerden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HIG rölatif eklem uptake (REU) değerleri



Şekil 5 : Romatoid Artirit’li hastalarda aktif inflamasyon gösteren eklemlerden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HSA değerleri



Şekil 6 :Romatoid Artirit'li hastalarda aktif inflamasyon göstermeyen eklemlerden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HIG değerleri

Tablo 1 : Kontrol grubunu oluşturan Osteoartirit 'li hastalardaki eklemlerden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HIG REU değerleri

	n	2.saat	n	4.saat	n	24.saat
PİF	72	0.58 ± 0.21	78	0.56 ± 0.18	78	0.50 ± 0.11
MKF	73	0.67 ± 0.25	73	0.65 ± 0.21	77	0.58 ± 0.11
EL BİLEĞİ	20	0.94 ± 0.19	19	0.98 ± 0.22	20	0.94 ± 0.19
DİRSEK	19	0.96 ± 0.30	19	0.94 ± 0.22	19	0.89 ± 0.13
OMUZ	20	0.57 ± 0.23	20	0.5 ± 0.14	20	0.50 ± 0.15
KALÇA	14	1.49 ± 0.55	16	1.46 ± 0.47	16	1.19 ± 0.51
DİZ	20	1.2 ± 0.20	19	1.19 ± 0.25	20	1.15 ± 0.20
AYAK BİLEĞİ	19	1.45 ± 0.30	19	1.58 ± 0.27	19	1.29 ± 0.22
ÖN AYAK	18	0.94 ± 0.22	19	1.05 ± 0.17	19	1.05 ± 0.14

n :Eklem sayısı

Tablo 2 : RA ' li hastalarda aktif inflamasyon gösteren eklemlerden (A), aktif inflamasyon göstermeyen eklemlerden(B) ve Osteoartirit 'li hastaların eklemlerinden (C) elde edilen Tc 99m MDP REUk değerleri

	n	A	n	B	n	C
PİF	20	0.77 ± 0.31	63	0.67 ± 0.34	78	0.61 ± 0.30
MKF	28	1.5 ± 0.41	56	1.0 ± 0.30	79	1.09 ± 0.27
EL BİLEĞİ	19	1.96 ± 0.64	12	1.33 ± 0.55	19	1.16 ± 0.43
DİRSEK	4	2.08 ± 0.52	11	1.38 ± 0.28	19	1.24 ± 0.26
OMUZ	-		30	1.75 ± 0.50	20	1.54 ± 0.35
KALÇA	-		32	2.13 ± 0.25	16	1.96 ± 0.51
DİZ	8	2.6 ± 0.50	22	2.01 ± 0.34	20	1.99 ± 0.23
AYAK BİLEĞİ	12	2.45 ± 0.27	15	1.88 ± 0.23	19	1.88 ± 0.19
ÖN AYAK	12	1.45 ± 0.40	20	1.22 ± 0.45	17	1.4 ± 0.43

n :Eklem sayısı

Tablo 3 : Romatoid artrit 'li hastalarda aktif inflamasyon gösteren eklemlerden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HIG rölatif eklem uptake(REU) değerleri

	n	2.saat	n	4.saat	n	24.saat
PİF	24	1.17± 0.23	26	1.30 ± 0.25	22	1.80 ± 0.30
MKF	40	1.49 ± 0.41	41	1.67 ± 0.50	35	2.42 ± 0.51
EL BİLEĞİ	17	1.6 ± 0.50	21	1.74 ± 0.44	19	2.35 ± 0.47
DİRSEK	7	1.29 ± 0.42	7	1.62 ± 0.40	5	2.31 ± 0.36
DİZ	12	1.85 ± 0.30	12	2.0 ± 0.31	13	2.53 ± 0.42
AYAK BİLEĞİ	14	1.87 ± 0.29	16	2.15 ± 0.37	16	2.59 ± 0.32
ÖN AYAK	12	1.47 ± 0.38	12	1.81 ± 0.25	12	2.49 ± 0.30

n :Eklem sayısı

Tablo 4 : Romatoid artrit 'li hastalarda aktif inflamasyon gösteren eklemlerden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HSA REU değerleri

	n	2.saat	n	4.saat	n	24.saat
PİF	20	1.27 ± 0.39	20	1.24 ± 0.42	20	1.05 ± 0.30
MKF	23	1.99 ± 0.28	23	1.86 ± 0.31	23	1.62 ± 0.35
EL BİLEĞİ	16	1.74 ± 0.20	16	1.80 ± 0.14	16	1.55 ± 0.20
DİZ	8	1.89 ± 0.25	8	1.95 ± 0.25	8	1.74 ± 0.17
AYAK BİLEĞİ	10	1.92 ± 0.20	10	1.80 ± 0.19	10	1.88 ± 0.20

n :Eklem sayısı

Tablo 5 : Romatoid artirit 'li hastalarda aktif inflamasyon göstermeyen eklemlerden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HIG REU değerleri

	n	2.saat	n	4.saat	n	24.saat
PİF	79	0.64 ± 0.16	79	0.67 ± 0.20	79	0.66 ± 0.20
MKF	79	0.71 ± 0.16	79	0.75 ± 0.18	79	0.69 ± 0.14
EL BİLEĞİ	13	1.04 ± 0.25	13	1.04 ± 0.17	13	0.98 ± 0.12
DİRSEK	14	0.98 ± 0.16	24	1.09 ± 0.27	20	1.0 ± 0.12
OMUZ	30	0.57 ± 0.23	32	0.64 ± 0.25	36	0.63 ± 0.20
KALÇA	34	1.28 ± 0.50	32	1.21 ± 0.50	30	1.16 ± 0.51
DİZ	27	1.17 ± 0.40	24	1.29 ± 0.25	25	1.19 ± 0.19
AYAK BİLEĞİ	16	1.51 ± 0.35	19	1.54 ± 0.35	18	1.38 ± 0.35
ÖN AYAK	22	1.32 ± 0.32	24	1.22 ± 0.36	24	1.13 ± 0.28

n :Eklem sayısı

Tablo 6 : Varyant RA 'li hastalarda aktif inflamasyon gösteren eklemlerden elde edilen 2., 4. ve 24. saat Tc-99m HIG REU değerleri

	n	2.saat	n	4.saat	n	24.saat
<i>Psöriatik Artrit</i>						
PİF	5	1.4 ± 0.21	5	1.58 ± 0.31	5	1.94 ± 0.30
MKF	3	1.15 ± 0.10	3	1.37 ± 0.12	3	1.86 ± 0.18
EL BİLEĞİ	3	1.54 ± 0.11	3	1.65 ± 0.10	3	2.2 ± 0.15
DİZ	3	1.66 ± 0.13	3	1.73 ± 0.15	3	2.36 ± 0.15
AYAK BİLEĞİ	5	1.7 ± 0.25	5	1.92 ± 0.30	5	2.47 ± 0.30
ÖN AYAK	4	1.31 ± 0.20	4	1.44 ± 0.20	4	1.7 ± 0.15
<i>JRA</i>						
PİF	1	1.39	1	1.46	1	2.5
MKF	2	2.0 ± 0.10	2	2.3 ± 0.1	2	2.9 ± 0.1
EL BİLEĞİ	2	1.85 ± 0.10	2	2.0 ± 0.1	2	2.8 ± 0.15
AYAK BİLEĞİ	2	2.0 ± 0.15	2	2.1 ± 0.1	2	2.85 ± 0.1
ÖN AYAK	1	1.7	1	1.82	1	2.1
<i>Felty sendromu</i>						
DİZ	1	1.47	1	1.58	1	1.91

n :Eklem sayısı

TARTIŞMA

Eklem inflamasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan klinik testler daha çok ağrı ve şişliğin fizik muayene ile gösterimine dayanan subjektif nitelikte yöntemlerdir. Artritin objektif yöntemlerle tesbit edilmesi ve kantifikasyonu, hastanın optimal olarak yönlendirilebilmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla Nükleer Tıp 'ta değişik radyofarmasötikler kullanılmış, fakat ideal bir ajan henüz bulunamamıştır. İnflamasyonun tanısında kullanılabilecek ideal bir radyofarmasötik, kolay hazırlanabilmeli, kolay elde edilebilmeli ve ucuz olmalı, toksisitesi az olmalı, immün yanıt oluşturmamalı, karaciger, dalak, gastrointestinal traktüs, kemik, kemik iliği, böbrekler, kas ve kanda belirgin fizyolojik akümüasyonu olmamalı, görüntüleme zemininden hızla uzaklaşmalı, yüksek özgülüğe sahip olmalıdır.

Doksan 'lı yıllara kadar bu kriterlerin hepsini taşıyan bir radyofarmasötik yapılamamıştır. Bu nedenle de kullanılmakta olan pekçok radyofarmasötik (^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc perteknetat, radyonüklid işaretli lökosit, ^{99m}Tc - nanokolloid, ^{99m}Tc -mürine antigranülosit antikor) rutin uygulamada belirgin bir yer edinememişlerdir.

MDP erken fazda vasküler yatağı gösterirken, geç fazda kemik tarafından tutulur. Perteknetat ile karşılaştırıldığında MDP, daha duyarlı olmakla birlikte, her ikisinin özgülüğü de düşüktür. Artiküler hastalıkların hemen hemen tümü ve birçok periartiküler patoloji lokal kan akımında veya kemik turnover 'ında artışa neden olur. Bu durum radyofarmasötiklerin eklemde tutulması ile sonuçlanır. Radyoaktif işaretli lökosit sintigrafisinin en

önemli dezavantajı ise kullanılacak materyalin hazırlanması prosedürünün karmaşık ve uzun olmasıdır. ^{99m}Tc - nanokolloid ile yapılan ilk çalışmaların oldukça iyi sonuçlar vermesine karşın, RA 'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda hasta sayısının az olması ve kontrol hastalarının bulunmaması nedeniyle, ^{99m}Tc nanokolloid sintigrafisinin güvenilirliği (=accuracy) hakkında yorum yapmak mümkün değildir⁴⁶ .

^{99m}Tc -mürin antigranülosit antikolar ile granülositler in vivo işaretlenebilmektedirler. Ancak uygulanma kolaylığına, hızla sonuç alınabilmesine ve inflamatuvar lezyonların yüksek özgüllük ile gösterilmesine olanak tanınmasına karşın, HAMA reaksiyonu gelişebilmesi riskini taşımaktadır^{36,41} . Joseph ve ark. 'ları BW 250/183 ile yapılan bir çalışmada hastaların %40 'ında HAMA reaksiyonu geliştiğini göstermişlerdir³⁶ .

Poliklonal Ig G ise in vitro hücre bağlama gibi herhangi bir laboratuvar çalışmasına gerek göstermez ve eğer homolog protein kullanıldıysa HAMA reaksiyonu gözlenmez. ^{99m}Tc -HIG i.v. enjeksiyondan sonra kan havuzunda uzun bir retansiyon gösterir. Bu, radyofarmasötüğün hedefte retansiyonunu sağlamak açısından bir avantaj oluştururken, lezyon çevresindeki zemin aktivitenin yüksek olmasına da neden olarak aynı zamanda bir dezavantaj oluşturur. ^{99m}Tc perteknetat 'ın fiziksel yarı ömrünün rölatif olarak kısa olması nedeniyle 24. saatten sonra efektif görüntüleme yapılamaz. İndium-111 'in fiziksel yarı ömrünün rölatif olarak uzun olması nedeniyle ^{111}In -HIG ile 24. saatten sonra da HIG akümüülasyonu izlenebilir⁴¹ . 10 mCi ^{99m}Tc -HIG verilerek yapılan çalışmada organların absorbe ettiği dozlar ve efektif doz eşdeğerleri inflamasyon tanısında kullanılan diğer metodlarla

karşılaştırıldığında oldukça düşük bulunmuştur. Tablo 7 'de inflamasyon görüntülenmesinde kullanılan radyofarmasötikler ve efektif doz eşdeğerleri verilmiştir ^{41,47}.

HIG 'nin infeksiyonlar dışında, ratlarda kollojen verilerek oluşturulan non- infeksiyöz artritte de tutulması ve uptake derecesinin artrit progresyonuna bağlı olması, bu radyofarmasötiğin RA 'li hastaların tanısında ve takibinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalarda aktif inflamasyon gösteren eklemlerde ağrı ve ödemin referans alındığı klinik skorlama sonuçları ile eklemdaki HIG uptake 'inin paralel olduğu, RA 'li hastalardaki aktif eklemlerin HIG uptake 'inin bu hastaların inaktif eklemlerine kıyasla fazla olduğu gösterilmiştir ⁴⁸.

Tablo7: İnflamasyon görüntülenmesinde kullanılan radyafarmasötikler ve efektif doz eşdeğerleri.

	Enjekte edilen aktivite (MBq)	Effektif doz mSv/MBq	ekivalanı mSv/tetik
^{99m} Tc-HIG	370	0.008	2.9
^{99m} Tc-HMPAO lökosit	185	0.015	2.8
^{99m} Tc-MDP	740	0.006	4.4
¹¹¹ In-lökosit	18.5	0.65	12.0
⁶⁷ Ga-sitrat	111.0	0.11	12.2

Çalışmamızda, aktif inflamasyon gösteren eklemlerdeki HIG tutulumunun vizüel olarak aktif inflamasyon olmayan eklemlerden daha fazla olduğu görülmüş ve kantitatif metotla kanıtlanmıştır. Aktif inflamasyon

olmayan eklemlerin ^{99m}Tc -HIG uptake 'inin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.. Önceki çalışmalarda inflamasyondaki HIG tutulumunu açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüş fakat bunların hiç birisi tam olarak kabul görmemiştir.

Bu hipotezler şunlardır;

1. Bakteriler tarafından direkt tutulum : ^{99m}Tc -HIG 'in in vitro ve in vivo olarak bakterilere bağlandığı gösterilmiştir. Bu bağlanma özellikle gram pozitif bakterilerde daha belirgindir. Bakterilerin yüzeyindeki, Ig G 'nin Fc fraksiyonunu bağlayan protein A 'nın bu bağlanmada rolü olduğu ileri sürülmüştür⁴² . Fakat bu mekanizma steril inflamasyondaki HIG tutulumunu açıklamamaktadır.

2- İnflamatuvar hücrelerin Fc reseptörlerine bağlanma(non-antijen spesifik mekanizma) : İlk ileri sürülen hipotezlerden biri olmasına karşın (1) Otoradyografide radyoaktif işaretli HIG 'in inflamatuvar hücrelerde az miktarda bulunması⁴⁹ ; (2) Nötropenide uptake 'in iyi olması⁵⁰ ; (3) in vitro olarak Fc reseptör bağlanması olmayan immünglobülinlerin infeksiyon alanlarında lokalize olması⁵¹ ; (4) Ig G 'nin subgruplarının Fc reseptör bağlanmasında farklılıklar göstermesine karşın inflamasyon görüntülerinin benzer olması⁵² ; (5) Fc reseptörlerinin "deglycosylating Ig G " ile bağlanarak azaltıldığı durumlarda da Ig G 'nin lokalize olması⁵³ gibi nedenlerle Ig G lokalizasyonunda spesifik immünolojik mekanizmalar dışında, Fc fragmanının non-immünolojik fiziko-kimyasal özellikleri Ig G 'nin inflamatuvar hücrelerle veya diğer inflamasyon ürünleriyle bağlanmasına neden olabilir⁵⁴ . Bu nedenlerden dolayı,

“inflamatuvar hücrelerin Fc reseptörlerine bağlanma” Ig G lokalizasyonunu açıklayabilecek tek mekanizma olamaz.

3- Artmış vasküler permeabilite : Aynı zamanda bir kan havuzu ajanı olan HIG 'in tutulumunda vasküler geçirgenliğin artmasının rol aldığı ileri sürülmüş ve bakteriyel enfeksiyonlarda HSA ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda HIG görüntülerinde, lezyonların daha belirgin ve net olarak izlenmesi ve HIG tutulumunun zaman içerisinde artmasına karşın HSA 'nın azalması, vasküler geçirgenliğin değişmesi dışındaki faktörlerin de rolü olabileceğini göstermiştir⁵⁵. Biz de çalışmamızda steril inflamasyonda zaman içerisinde HIG uptake 'inin giderek artmasına karşılık HSA uptake 'inin azaldığını gösterdik. Bu bulgu, steril inflame alandan HSA wash out 'unun HIG 'e kıyasla daha hızlı olmasına ve/veya “artmış permeabilite” dışı faktörlerin rolüyle HIG 'in retansiyonunun uzamasına bağlanabilir.

RA için romatoid faktör veya immün kompleks presipitasyonu gibi spesifik mekanizmaların da IgG akümülyasyonunda ek bir role sahip olabileceği düşünülmektedir ⁵⁶. Ancak varyant RA olarak tanımlanan hastalıklardan psöriatik artrit, JRA ve Felty sendromu 'ndan oluşan hasta grubumuzda da HIG bulguları bakımından RA 'li hasta grubuna benzer sonuçlar alınmıştır ve bu hastaların hiçbirisinde romatoid faktör (+) değildi. Varyant RA 'li hastalarımızın sayısının az olmasına karşın bu gruptan elde edilen bulguların RF (+) olan RA 'li hastaların bulgularına benzemesi nedeniyle RF 'ün HIG akümülyasyonundaki rolünün sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, bir diğer önemli bulgu olarak inflame eklemlerdeki HIG akümülyasyonunun özellikle akümülyasyonun az olduğu eklemlerde,

4. saat görüntülerinde optimum olarak izlendiği görülmüştür. Resim 4 'de sol el 5.PİF 'de izlenen patolojik akümülyasyon, 2.saat görüntüsünde şüpheli bir izlenim verirken 24.saat görüntüsünde izlenmemektedir, 4.saat görüntüsünde ise net olarak değerlendirilebilmektedir. HSA de HIG' e benzer şekilde inflame eklemlerde tutulmuş olmasına karşın Resim 5 'de gösterildiği gibi çalışma grubumuzda sadece bu hastada, minimal HIG akümülyasyonu izlenen sol el 5. PİF 'de HSA akümüle olmamıştır.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu da kemik sintigrafisinin inflamasyonun değerlendirilmesindeki yerinin literatür bulgularına benzer şekilde oldukça sınırlı olduğudur. Aktif inflame eklemler ile RA 'li hastalardaki aktif inflamasyon bulgusu olmayan eklemler ve kontrol grubunu oluşturan osteoartritli hastaların eklemlerinden elde edilen ^{99m}Tc -MDP REU_K oranları değerlendirildiğinde aktif inflamasyonun gösterilmesinde kemik sintigrafisinin rolü ile ilgili bir yorum yapılamamıştır. Çünkü, bazı eklem gruplarında inflame eklemler ile kontrol grubu REU_K değerleri arasında anlamlı fark izlenirken (MKF, el bileği, dirsek, diz), diğer eklemlerde bu fark izlenmemiştir. Bu bulgu el bileği, dirsek, MKF gibi eklemlerde dejeneratif değişikliklerin daha az olduğu şeklindeki bilgi ile uyumlu olarak, kontrol grubunda bu eklemlerde beklenen dejeneratif değişikliklere bağlı artmış osteoblastik aktivitenin olmaması nedeniyle REU_K değerinin rölatif olarak düşük olmasına bağlanabilir. İkinci bir yaklaşımda, rastlantısal olarak bizim hastalarımızdaki MKF, el bileği, dirsek ve diz eklemlerinde inflamasyonun şiddetine bağlı olarak ^{99m}Tc -MDP akümülyasyonunun fazla olmasıdır. Hangi yaklaşım doğru olursa olsun, ^{99m}Tc -MDP 'nin inflamasyon tanısındaki yeri özgüllüğünün çok düşük olması nedeniyle sınırlıdır.

İnaktif eklemlerde ve dejeneratif değişikliklerde artmış fosfat tutulumu ve reaktif kemik onarımına bağlı olarak kemik sintigrafisinde eklemlerde artmış MDP akümüasyonu izlenebilir. Resim 1 'de osteoartrit, resim 7 'de RA tanısı alan hastalarda aktif inflamasyon olmaksızın MDP akümüasyonunun artmış olması bu duruma örnek olarak verilebilir.



SONUÇ

^{99m}Tc -HIG sintigrafisi RA ve varyant RA hastalarında aktif inflamasyon olan eklemler ile aktif inflamasyon olmayan eklemlerin ayırt edilmesinde oldukça efektif bir yöntemdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aktif inflamasyon göstermeyen eklemlerdeki HIG tutulumunda belirgin bir fark izlenmemesine karşın bu bulgu HIG 'in RA 'li hastaların daha önce aktifken inaktifleşen eklemlerinde tutulmadığının bir göstergesi değildir. Bunun değerlendirilebilmesi için ayrı bir çalışmayla daha önce aktif inflamasyon olduğu kesin olarak bilinen eklemlerde kantitasyon yapılması gerekir. Kemik sintigrafisi aktif inflame eklem, aktif inflamasyon göstermeyen eklem ve dejeneratif değişiklik gösteren eklem ayırıcı tanısında değerli bulunmamıştır. Olgu sayısı az olmasına rağmen RF (-) olan varyant RA 'li hastalardaki HIG uptake 'inin RF (+) olan RA 'li hastalara benzemesi RF 'ün HIG akümüülasyonundaki rolünün sorgulanması gerektiğini gösterdi. Aktif inflame eklemlerde yapılan HIG ve HSA 'nın retansiyon paterni, bize HSA 'dan farklı olarak HIG tutulumunun artmış vasküler permeabilitenin yanısıra immüno kompleks oluşumu, molekülün fizikokimyasal özellikleri gibi başka faktörlere de bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Poliklonal human Ig G, inflamasyon ve infeksiyonun görüntülenmesinde önemli bir ajandır ve çeşitli hastalıkların tanısındaki değeri araştırılmaktadır. Bu ajanın RA ve varyantlarındaki inflamasyonun saptanmasındaki rolünü araştırmak amacıyla RA ve varyant RA 'li 21 hasta ile kontrol grubunu oluşturan osteoartrit 'li 10 hasta çalışma grubuna alınmıştır. Çalışmamızda ^{99m}Tc -HİG 'nin RA tanısındaki yeri ^{99m}Tc -MDP ile karşılaştırılarak araştırılmış ve HİG tutulumunda, vasküler permeabilite artışı dışı faktörlerin rolünü ortaya çıkarmak amacıyla da bir kan havuzu ajanı olan ^{99m}Tc -HSA ile de çalışma yapılmıştır. RF 'ün ^{99m}Tc -HİG akümüasyonu üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla RF(-) olan varyant RA 'li hastalar da çalışma grubuna alınmıştır. Tüm eklemler üzerine ve referans bölgelere çizilen ilgi alanlarından elde edilen değerler kullanılarak kantitatif değerlendirme yapılmıştır. ^{99m}Tc -HİG 'nin aktif inflamasyonun değerlendirilmesinde ^{99m}Tc -MDP den üstün olduğunu ve ^{99m}Tc -HİG 'nin akümüasyonunda artmış vasküler permeabilitenin yanısıra molekülün fizikokimyasal özellikleri, immünespesifik mekanizmalar gibi faktörlerin rolü olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Arıncı K, Elhan A:Eklemeler. Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1985, 7-22 .
2. Odar İV: Anatomi-Eklemeler. Ankara, 1980, 23-38.
3. Bole GG: Rheumatic diseases. In Sodeman WA, Sodeman TM(eds.): Pathologic physiology;Mechanisms of disease. Philadelphia, Igaku-Shoin/Saunders, 1985, 485-514.
4. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Pathologic basis of disease.The musculoskeletal system. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989, 1346-1363.
5. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Pathologic basis of disease. Inflammation and repair. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989, 39-86.
6. Lipsky PE: Rheumatoid Arthritis. In Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al.(eds.). Harrison 's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Book Company, 1987, 1423-1428.
7. Arnett FC : Rheumatoid Arthritis. In Wyngarden JB, smith LH, Benneth JC (eds.) Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, 1508-1515.
8. Maini RN: Autoimmunity in rheumatoid arthritis. An approach via a study of B lymphocytes. Rheum Dis Clin North Am 13:319, 1987.
9. van der Lubbe PAHM, Arndt JW, Calame W: Measurement of synovial inflammation in rheumatoid arthritis with Tc-99m labeled human polyclonal immunoglobulin G. Eur J Nucl Med 18:119,1991.

10. Swezey RL: Rehabilitation in Arthritis and Allied Conditions. In Kottke FJ, Lehmann JF (eds.): Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation, Philadelphia, W.B. Saunders, 1990, 679-716.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 31:315, 1988.
12. Michet CJ, Conn DL: Psoriatic arthritis. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S (eds.): Textbook of Rheumatology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1989, 1053-1063.
13. Hoffer PB: Gallium:mechanisms. *J Nucl Med* 21:282,1980.
14. Tzen KY, Oster ZH, Wagner HN, et al: Role of iron binding proteins and enhanced capillary permeability on the accumulation of gallium-67. *J Nucl Med* 21:31,1980.
15. Hoffer PB, Neumann RD: Gallium and infection. In Gottschalk A, Hoffer PB, Potdchen EJ (eds.): Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988,1111-1122.
16. Schreiber G, Weiner R, Bushberg J, et al: The effect of low molecular weight compounds in the transfer of Ga-67 from lactoferrin to ferritin. *J Nucl Med* 24: 42,1983.
17. Hoffer PB, Huberty J, Samuel A: Use of affinity chromatographic method to determine relative binding of Ga-67 to lactoferrin and transferrin in tear fluid. *J Nucl Med* 19:732, 1978.
18. Saha G.B: Fundamentals of Nuclear Pharmacy. New York, Springer-Verlag, 1984, 197-264.
19. McCall IW, Sheppard H, Haddaway M, et al: Gallium -67 scanning in rheumatoid arthritis. *Br J Radiol* 56:241, 1983.

20. Johnson D.G, Coleman R.E: Detection of inflammatory disease using radiolabeled cells. In Gottschalk A, Hoffer PB, Potdchen EJ (eds.): Diagnostic Nuclear Medicine. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988,1125-1136.
21. Burleson RL, Johnson MC, Head H: Scintigraphic demonstration of experimental abscesses with intravenous Ga-67 citrate and Ga-67 labeled blood leukocytes. *Ann Surg* 178:446, 1973.
22. English D, Andersen BE: Labeling of phagocytes from human blood with ^{99m}Tc sulfur colloid. *J Nucl Med* 16:5, 1975.
23. Mc Afee JG, Thakur MC: Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med* 17:480, 1976.
24. Kowalsky RJ, Perry JR: Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice, Connecticut, Appleton & Lange 1987, 379-409.
25. Goodwin DA: Clinical use of In-111 leukocyte imaging. *Clin Nucl Med* 8:36,1983.
26. Raptopoulis V, Doherty PW, Goss TP, et al: Acute osteomyelitis: advantage of white cell scans in early detection. *AJR* 139:1077,1982.
27. Stein DT, Gray GN, Gregory PB, et al: Location of activity of ulcerative and Crohn 's colitis by In-111 leukocyte scan:a prospective comparison study. *Gastroenterology* 84:388, 1983.
28. Erick MP, Henke CE, Forstrom LA, et al: Use of In-111 labeled leukocytes in evaluation of renal transplant rejection: a preliminary report. *Clin Nucl Med* 4:24, 1974.
29. Wang TST, Oluwole S, Fawwaz RA, et al: Cellular basis for accumulation of In-111 labeled leukocytes and platelets in rejecting cardiac allografts. *J Nucl Med* 23:993, 1982.

30. Datz FL, Morton K: New radiopharmaceuticals for detecting infection. *Invest Radiol* 28:356, 1993.
31. Peters AM, Danpure HJ, Osman S, et al: Clinical experience with Tc-99m-hexamethylpropylene-amineoxime for labeling leukocytes and imaging inflammation. *Lancet* 2:946, 1986.
32. Kelbaek H, Linde J, Nielsen SL: Evaluation of a new leukocyte labeling procedure with ^{99m}Tc-HMPAO. *Eur J Nucl Med* 14:621, 1988.
33. McAfee JG: What is the best method for imaging focal infection? *J Nucl Med* 31:413, 1990.
34. Peters AM: Imaging inflammation. Current role of labeled autologous leukocytes. *J Nucl Med* 33:65, 1992.
35. Lind P, Langsteger W, Koltringer P: Immunoscintigraphy of inflammatory processes with Tc-99m labeled monoclonal antigranulocyte antibody (MAb 250/183). *J Nucl Med* 31:417, 1990.
36. Joseph K, Hoffken H, Bosslet K, et al: In vivo labeling of granulocytes with Tc-99m anti-NCA monoclonal antibodies for imaging inflammation. *Eur J Nucl Med* 14:367-373, 1988.
37. Rubin RH, Nedelman M, Wilkinson R, et al: Imaging of localized bacterial infection with radiolabeled immunoglobulin preparations. *J Nucl Med* 27:915, 1986(A).
38. Rubin RH, Fischman AJ, Needleman M, et al: Radiolabeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin in the detection of focal inflammation by scintigraphy: comparison with Gallium-67 citrate and Tc-99m labeled albumin. *J Nucl Med* 30:285, 1989.

39. Rubin RH, Fischman AJ, Callahan RJ, et al: In-111 labeled nonspecific immunoglobulin scanning in the detection of focal infection. N Engl J Med 321: 935,1989.
40. Saptogino A, Becker W, Wolf F: Tc-99m labeled polyclonal human immunoglobulin for localization of inflammatory sites- Early in vitro results. Nucl Med 29:54, 1990.
41. Saptogino A, Becker W, Wolf F: Biokinetics and estimation of dose from Tc- 99m labelled polyclonal human immunoglobulin(HIG). Nucl Med 30:18, 1991.
42. Calame W, Feitsma HIJ, Ensing GJ, et al: Binding of Tc-99m labelled polyclonal human immunoglobulin to bacteria as a mechanism for scintigraphic detection of infection. Eur J Nucl Med 18:396, 1991.
43. Fischman AJ, Pike MC, Kroon D, et al: Imaging focal sites of bacterial infection in rats with In-111 labeled chemotactic peptide analogs. J Nucl Med 32:483, 1991.
44. Williams BD, O 'Sullivan MM, Saggi GS, et al: Imaging in rheumatoid arthritis using liposomes labeled with technetium. Br Med J 293: 1143, 1986(A).
45. Smbloğlu K, Smbloğlu V: Biyoistatistik. Ankara, Hatipoğlu yayınları, 1990, 58-121.
46. De Bois MHW, Arndt JW, Tak PP, et al: Tc-99m labeled polyclonal human immunoglobulin G scintigraphy before and after intra-articular knee injection of triamcinolone hexacetonide in patients with rheumatoid arthritis. Nucl Med Comm 14:883,1993.

47. Johannson L, Mattson S, Nosslin B: Effective dose equivalent from radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 9:485, 1984.
48. Pons F, Moya F, Herranz R: Detection and quantitative analysis of joint activity inflammation with Tc-99m polyclonal human immunoglobulin G. *Nucl Med Comm* 14:225, 1993.
49. Morrel EM, Tompkins RG, Fischman AJ, et al: Autoradiographic method for quantitation of radiolabeled proteins in tissues using using indium-111. *J Nucl Med* 30:1538, 1989.
50. Corstens FHM, Oyen WJG, Becker WS: Radioimmunoconjugates in the detection of infection and inflammation. *Sem Nucl Med* 23:148, 1993.
51. Oyen WJG, Claessens RAMJ, van der Meer JWM, et al: Biodistribution and kinetics of radiolabeled proteins in rats with focal infection. *J Nucl Med* 33:388, 1992.
52. Fischman AJ, Rubin RH, White JA, et al: Localization of Fc and Fab fragments of nonspecific polyclonal Ig G at focal sites of inflammation. *J Nucl Med* 31:1119, 1990.
53. Gardner P, Oster ZH: Rubor, dolor, calor, tumor and radionuclide scans. *N Engl J Med* 321:970, 1989.
54. Datz FL: Radionuclide imaging of joint inflammation in the 90s. *J Nucl Med* 31:684, 1990.
55. Buscombe JR, Lui D, Ensing G, et al: Tc-99m human immunoglobulin(HIG)-first results of a new agent for the localization of infection and inflammation. *Eur J Nucl Med* 16:649, 1990.

56. Berna L, Torres G, Diez C, et al: 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, 1992.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KÜLTÜR VE
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

