



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

DİZ OSTEOARTROZ'UNDA İNFLAMASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KANTİTATİF BİR YÖNTEM OLARAK Tc-99m HIG SİNTİGRAFİSİNİN YERİ

Dr. İlknur Aykurt Karlıbel

88940
UZMANLIK TEZİ

BURSA - 1999

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	6
HASTALAR VE YÖNTEM	42
BULGULAR	50
TARTIŞMA	64
ÖZET	77
KAYNAKLAR	78

GİRİŞ VE AMAÇ

Nedeni ve patogenezi belirsiz, yavaş seyirli bir hastalık olan osteoartroz (OA), insanlarda en sık görülen eklem hastalığıdır (1,2,3). Genellikle yaşamın geç dönemlerinde ortaya çıkar ve başlıca, elleri ve ikinci sıklıkta da dizleri tutar (4). Klinik olarak ağrı, fonksiyon bozukluğu ve özellikle ileri yaşlarda ağırlık binen eklemlerin ilerleyici deformitesi ile karakterize olup, büyük sosyoekonomik öneme sahiptir (1,5). 65 yaşın üzerindeki kişilerin %18-33'nün diz OA'na ait radyografik kanıtlara sahip olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda daha yaygın olarak görülmekte ve 80 yaşından sonra bu oran %80'nin üzerine çıkmaktadır (6). Radyografik bulgulara sahip olan hastaların %20-60'ı semptom bildirmektedir (7, 3) ve %50 kadarı sakatlık rapor etmektedir (3).

OA'da erken histopatolojik değişiklikler; kondrosit klonal proliferasyonu, kırıkdağ matriks kaybı ve fibrilasyonudur. Bu değişiklikler, kırıkdağ dejenerasyonu olarak tanımlanan subkondral kemikte marjinal yeni kemik oluşumu ve skleroz ile birlikte giden ilerleyici bir kırıkdağ kaybı ile sonuçlanır (5). Kırıkdağ matriks kaybından proteolitik enzimler sorumlu tutulmaktadır. Kollajenaz, kollajenolitik enzimler ve nötral proteoglikanaz aktivitesi insan OA kırıkdağında artmış olup, enzimlerin seviyesi hastalığın şiddetiyle direkt olarak ilişkili bulunmuştur (1).

Araştırmalar OA’lu kıkırdaktaki histopatolojik özellikler üzerinde fikir birliği içinde olsalar da OA’daki sinovyal membrandaki inflamatuvar değişikliklerin varlığı, miktarı ve doğası ile ilgili büyük tartışmalar halen mevcuttur (5,8).

Önceleri sinovyumda inflamatuvar değişikliklerin yokluğu sıklıkla OA’un bir özelliği olarak kabul edilirken, son yapılan çalışmalar sinovyal membranda belirgin inflamatuvar değişiklikler olduğunu göstermiştir (5). Çok değişik yoğunluklarda olabilen sinovyal inflamasyon anatomik olarak kıkırdak yakınındaki bölgelere sınırlı olup (5), hastalığın erken dönemlerinde daha az sıklıkta görülür (9). OA’da inflamasyonun etyolojide primer rol oynadığı ileri sürülmesine rağmen, sinovyumda fibrile kıkırdak parçacıkları veya kristaller tarafından indüklenen sekonder fenomen olma olasılığı daha fazladır. Ayrıca hasarlanan kıkırdaktan salınan antijenlere karşı meydana gelen immün yanıtın rolü üzerinde durulmaktadır (9,10).

OA’da görülen sinovitin klinik bulguları genellikle orta derecededir ve sinovyal sıvıda inflamatuvar hücre düzeyi genellikle düşüktür. Bu  zellikler OA’u başta romatoid artrit (RA) olmak üzere ş pelenilen saf inflamatuvar artritlerden ayırır. Ancak OA’daki inflamatuvar değişikliklerin mikroskopik  zellikleri, RA gibi inflamatuvar eklem hastalıklarındaki kadar belirgindir ve klinik olarak farklı artritler arasında imm nohistopatolojik bir ayırım yapmak mümkün değildir (5,8,11).

Yapılan çalışmalarda kıkırdağın kollajenolitik aktivitesi ile sinovyal inflamasyonun histolojik dereceleri arasında ilişki saptanmıştır. Sinovyal inflamasyon, proteolitik enzimleri sekrete etmek için kondrositleri stimüle eden serbestleştirici faktör yoluyla sinovyumda şiddetli bir döngü başlatabilir ve bu da kıkırdağın ekstrasellüler matriksinin bozulmasına yol açar (1).

 nflamasyon, romatizmal hastalıkların sık görülen bir belirtisi olmakla birlikte, eklem inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler indirekt ve çoğu kez

de gözlemciye bağılı olarak eklem ağrısı ve şişliğin subjektif değerlendirilmesine dayanır (7,11,12,13). Bu nedenle, eklem tutulumunun değerlendirilmesinde magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve radyoizotop uptake'i gibi objektif testlerin geliştirilmesi için pek çok çaba sarf edilmiştir (11).

Geçmişte kullanılmış olan radioaktif maddelerden hiçbiri sinovitin değerlendirilmesinde tam olarak tatmin edici bulunmadığından bazı araştırmacılar Teknesyum(Tc)-99m ile işaretlenmiş albumin nanokolloidleri veya radyoaktif işaretli otolog lökositlerle eklem sintigrafisini gündeme getirmişlerdir (14). Yine de bu teknikler, rutin romatolojik uygulamada kesin bir yer bulamamışlardır (7).

Radyoaktif madde ile işaretlenmiş immunglobulin G (IgG) ile sintigrafi inflamasyonun lokalizasyonu ve değerlendirilmesi için güvenilir bir yöntem gibi görünmektedir (12). İndium(In)- 111 ve Tc99m ile işaretlenmiş, nonspesifik poliklonal insan IgG'si (Tc-99m HIG) ile yapılan önceki sintigrafik çalışmalar bu bileşiğin hem kemirgenlerde hem de insanlarda piyogenik enfeksiyon bölgelerinde biriktiğini göstermiştir (12,15,16). Daha sonra, Tc-99m IgG ile yapılan sintigrafinin ayrıca sıçanlarda kollajen ile oluşturulan artrit modelinde steril inflamasyonu lokalize ve kantifiye edebildiği gösterilmiştir (12,13,16). Aynı çalışmada Tc-99m IgG sintigrafik skorların eklem inflamasyonunun şiddeti için uygulanan klinik göstergeler ile bağıntı gösterdiği de saptanmıştır (12). Artrit ve artrit olmayan eklemler arasındaki ayırım ve aynı zamanda, artritin şiddeti ve inflamasyona ait klinik belirtiler arasındaki bağıntılar, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında IgG ile daha iyi gerçekleştirilmiştir (16,17,18,19,20,21,22).

Daha yakın bir zamanda hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, araştırmacıların RA'de sinovitin değerlendirilmesi için objektif bir test olarak radyoaktif işaretli insan nonspesifik IgG ile sintigrafiyi önermelerine neden olmuştur

(11,23). Bu yöntemin farklı derecelerdeki artrit aktivitesini gösterebildiği (13,23,24) ve RA'li hastalarda terapötik müdahaleden sonra bu aktivitedeki değişikliği yansıttığı rapor edilmiştir(7,13). Sinovit aktivitesinin belirlenmesinde ve yeni başlangıca sahip olan RA'li hastalardaki eklem yıkımının önceden tahmin edilmesinde Tc-99m HIG sintigrafisinin duyarlılığının klinik değerlendirmenin duyarlılığından daha yüksek olduğu belirtilmiştir(23).

OA önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaya rağmen, tek başına etkili bir tıbbi tedavi henüz mevcut değildir (3). Günümüzdeki tedavi yaklaşımları temelde semptomatiktir ve steroid olmayan antiinflamatuvar (NSAI) ilaçların tedavideki rolü tartışmalıdır(8). OA anormal artiküler kıkırdak biyokimyasının sonucu olsa da, yapılan son çalışmalarda erken OA'lu hastaların sinovyal membranında da belirgin inflamasyon olduğu(8,10), ve bunun artiküler kıkırdaktaki devamlı sitokin üretimine yanıt olarak meydana geldiği bildirilmiştir (8). Yine aynı yayında erken dönemde, eklem kıkırdağı hasarı ve operasyon ihtiyacının önlenmesi için sitokin üretimi ve inflamatuvar infiltratı düzenleyecek tedavi girişimlerinin gerekliliği vurgulanmıştır.

Randomize kontrollü çalışmalar, kortikosteroidlerin intraartiküler enjeksiyonlarının OA'da lokal inflamasyonu gerilettiğini göstermiştir (25,26,27). İntraartiküler uygulamadan sonra kısa sürede ağrı, duyarlılık ve effüzyonda azalma, fiziksel işlevlerde düzelme saptanmıştır (27,28). Bu durum kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisiyle açıklanmıştır. Son yayınlarda intraartiküler kortikosteroidlerin lumbrikan etkili sinovyal sürfaktanı arttırmak suretiyle de bu etkiye katkıda bulundukları bildirilmiştir (27). Daha önce yapılan çalışmalar steroid enjeksiyonuna yanıtı önceden tahmin edebilecek özellikleri bulmaya çalışmışsa da, klinik effüzyon haricinde bir parametre belirleyememişlerdir. Bir başka çalışmada ise tedavinin yönlendirilmesinde yeterli

prediktif değere sahip klinik parametre saptanamamıştır ve OA'da inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan yöntemler yetersiz kabul edilmiştir (26).

Biz de bu çalışmada diz OA'lu hastalarda sinovyal inflamasyonun aktivitesinin saptanmasında Tc99m HIG sintigrafisinin yerini belirlemeyi, intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu sonrası bu aktivitede oluşan değişikliklerin klinik ve radyolojik bulgular ile ilişkilerini incelemeyi ve bu yöntemin duyarlılık ve özgünlüğünü tartışmayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Osteoartroz (OA), diartrodial eklemlere lokalize, hyalin kıkırdak dejenerasyonu ve buna bağlı gelişen periartiküler kemik ve yumuşak doku değişiklikleri ile karakterize olan, gelişimi ve progresyonunda çok yönlü patogenetik mekanizmaların etkili olduğu heterojen ve multifaktöriyel bir hastalıktır (4). En erken belirtisi olan ağrı ve tutukluk ile başlarken, ambulasyon ve transfer gerektiren aktivitelerde zorlanmanın olduğu fiziksel disabilite ile sonuçlanır. Beklenen sağ kalım süresinin uzamasıyla önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (29).

EPİDEMİYOLOJİ

OA, insanoğlunun en sık rastlanan ve en eski eklem hastalığıdır. Epidemiyolojik araştırmalar OA'un toplumda uzun dönemde disabilite yaratan nedenler arasında ön sırada yer aldığını kanıtlamıştır (29). OA'un patolojik özelliklerinin prevalansını değerlendirmeyi amaçlayan otopsi çalışmalarında Stankovic ve arkadaşları, yaşamlarının 7. ve 8. dekatında ölen kadınların %70'inin, erkeklerin %60'ının dizlerinde kıkırdak erozyonları, subkondral reaksiyon ve osteofit olduğunu bulmuşlardır (30).

OA, 30 yaşın altındakilerde görülmezken, 79 yaşındaki insanların %90'ından daha fazlasında parmak eklemlerinde de görülür. Görülme sıklığı, el ve dizlerde 75 yaşına kadar artış gösterirken, daha ileri yaşlarda bu artış görülmez. İsviçre'de yapılan

araştırmalara göre genel toplum içindeki OA varlığı 50-70 yaş arasındaki insanlarda el, kalça ve dizlerde %5.8 oranındadır (31).

Kellgren ve Lawrence radyografik diz OA çalışmalarında prevalansı, 55-64 yaşlarındaki erkeklerde %29.8, kadınlarda %40.7 olarak bulmuştur (31). Kalça OA'nun prevalansında kadın/erkek oranı eşit kabul edilirken, diz OA'unda bu oran 1.5-4.0 arasındadır (30).

Epidemiyolojik çalışmalarda semptomatik veya semptomsuz radyografik diz OA'u prevalansı; 25-75 yaşları için %3.8, 45 yaş ve üzerindekiler için %14-30 arasındadır (32). Radyografik OA olan kadınlara %30'u, erkeklerin %21'i semptomatiktir (33).

Chingford  alışmalarında, Spector ve ark. 45-65 yaşındaki kadınlara %2.9'unda semptomatik radyografik diz OA'u bulmuşlardır. (34).

Framingham OA çalışmasında kadınlarda hastalığın ortaya çıkış hızı erkeklere göre 1.7 kat daha fazla olup, kadınlara arasında yıllık oluşum hızı radyografik olarak %2, semptomatik olarak % 1, ilerleme hızı ise % 4 olarak bulunmuştur (35).

OA ile ilgili risk faktörleri arasında ileri yaş, eklem travması, yüksek kemik mineral yoğunluğu, eklem instabilitesi ve hipermobilit , periferik nöropati, bazı spor dalları, bazı meslekler ve eklemde tekrar ve sık kullanımı sayılabilir. Bunların yanısıra farklı eklemler için değişik risk faktörleri etkili olabilir. Örneğin uzun dönem ağır yük kaldırma ve beyaz ırktan olma,  ift i olma bel omurgaları ve kalça OA'una, obezite ve diz üzerinde çalışma diz OA'una, kadın cinsiyet ve yoğun elişi el OA'una yönelik risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (36).

OSTEOARTROZUN SINIFLAMASI

OA'un patolojik ve radyolojik bulgularının bazı metabolik hastalıklar veya başka eklem patolojilerini izleyerek de ortaya çıkabildiği anlaşıldıktan sonra hastalığın primer (idiopatik) ve sekonder OA olarak sınıflandırılması uygun görülmüştür. Amerikan Romatizma Derneği'nin yaygın bir biçimde kabul gören sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir (37).

I.PRİMER(idiopatik)

A.Lokalize

El- ayak eklemleri
Diz
Kalça
Omurga
Diğer

B.Jeneralize

Üç veya daha fazla eklemdede

II.SEKONDER

Posttravmatik

Doğumsal / Gelişimsel

Lokalize

Kalça hastalıkları (Örnek: Pertes – Calve – Leg)

Mekanik ve lokal faktörler (Örnek: Şişmanlık, hipermobilite, valgus/varus)

Jeneralize

Kemik displazileri

Metabolik hastalıklar

Kalsiyum depolanma hastalıkları

Kalsiyum pirofosfat depolanma hastalığı

Hidroksiapatit artropatisi

Destruktif artropatiler

Diğer kemik ve eklem hastalıkları

Avasküler nekroz

Romatoid artrit

Paget hastalığı

Diğer hastalıklar

Endokrin

Nöropatik

Tablo1: OA'un sınıflaması

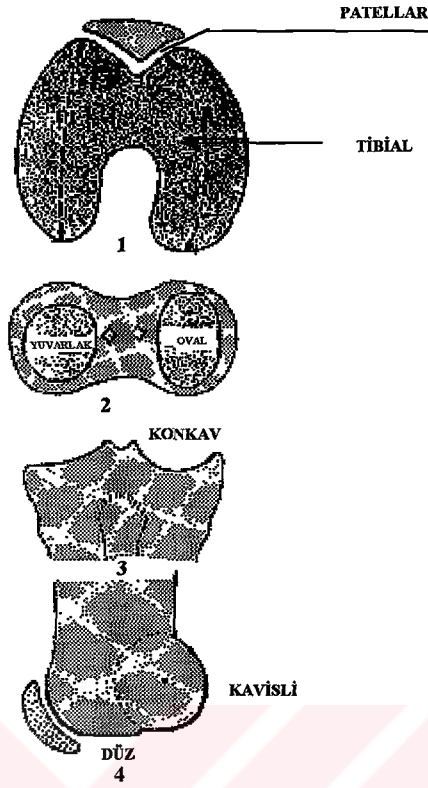
OA sınıflamasında ikinci aşama klinik tanı kriterlerinin belirlenmesidir. Klinik, laboratuvar ve radyolojik değişiklikler gözönüne alınarak Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından hazırlanan diz OA' u sınıflandırma kriterleri Tablo 2 de sunulmuştur (29).

Klinik	Klinik, laboratuvar ve radyolojik
1. Diz ağrısı (bir önceki ayın pek çok gününde) 2. Krepitasyon 3. Sabah tutukluğu < 30 dk. 4. Yaş > 38 5. Kemik büyümesi	1. Diz ağrısı 2. Osteofit 3. OA için tipik sinovyal sıvı 4. Yaş > 40 5. Sabah tutukluğu < 30 dk. 6. Krepitasyon
Gerekli kriterler 1, 2, 3 ve 4 1, 2 ve 5 1, 4 ve 5	Gerekli kriterler 1 ve 2 1, 3, 5 ve 6 1, 4, 5 ve 6

Tablo 2: ACR diz OA' u sınıflandırma kriterleri

DİZ EKLEMİNİN ANATOMİK YAPISI

Diz, sinovyal boşluk hacmi ve artiküler kıkırdak alanı yönünden insan vücudundaki en büyük eklem olup, distal femur, proksimal tibia ve vücudun en büyük sesamoid kemiği olan patella olmak üzere üç kemikten oluşan diartrodial (sinovyal) bir eklemdir (38,39). Eklemi oluşturan başlıca yapılar; kapsül, kıkırdak, menisküsler, bağlar ve sinovyal membrandır (40). Femur kondilleri ile tibial plato arasındaki eklemleşmede karşılıklı yüzeyler simetrik olmadığından stabil, uyumlu bir eklem oluşmaz (Şekil 1). Bu uyumu sağlayan fibrokartilajinöz yapıdaki menisküslerdir. Menisküsler, femur ve tibia arasındaki basıncın dengeli dağılımını, eklem stabilitesinin artmasını ve lumbrikasyonu kolaylaştırır (40).



Şekil 1: Diz eklemi yüzeyleri; 1) Femoral kondil yüzeyleri 2) Tibianın üst yüzeyi 3) Medial tibial eklem yüzeyi 4) Femurun yandan görünümü

Menisküsler, dış kenarları kalın ve dış bükümlü olan, içe doğru gittikçe incelen “C” harfi şeklindeki iki oluşumdur. Medial menisküs yarım daire şeklinde, 3.5cm uzunluğunda ve 10 mm kalınlığında olup, arka boynuzu ön boynuzundan oldukça geniştir. Ön boynuzu ön çapraz bağ önünde anterior interkondiler fossada tibial platoya yapışır. Menisküsün ön boynuzu transvers ligament sayesinde lateral menisküsün ön boynuzu ile bağlantı sağlar. Arkada medial menisküs, tibianın posterior interkondiler fossasına bağlanır. Medial menisküsün dış kenarı eklem kapsülü ve iç yan bağa sıkıca yapışmıştır. Bu bağlantılar ve komşuluklar nedeniyle medial menisküs tibia ve femurla birlikte hareket eder (39,40).

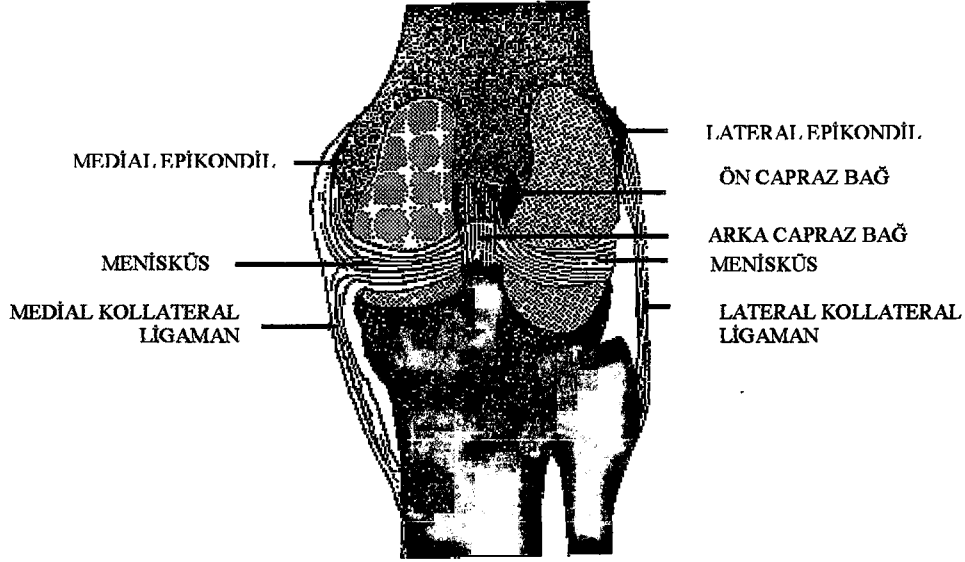
Lateral menisküs, tibia yüzeyinde medial menisküsten daha büyük bir alanı kaplamaktadır. Hemen hemen daire şeklinde olup 12-13 mm kalınlığındadır. Ön boynuz

ön çapraz bağın dış ve arka tarafında eminensia interkondilaris önüne yapışır. Arka boynuz medial menisküsün arka ucunda eminensia interkondilaris arkasına tutunur. Kapsüle anatomik bağlantısı olmadığından medial yapışma yeri etrafında rotasyon yapabilir ve mekanik zorlanmalara daha az maruz kalır (39,40).

Menisküslerin kendilerine özgü bir damar sistemleri vardır. Popliteal arterin bir kolu olan orta genikuler arter menisküsün çevresini dolaşır ve dış 1/3'ünü besleyen bir çok dallar gönderir. Menisküsün 2/3'ünü oluşturan orta ve iç kısımları ise damarsızdır. Bu nedenle menisküs yaralanmalarında dış 1/3 kendi başına iyileşirken, iç 2/3'de iyileşme gerçekleşmez.

Diz eklemine önemli elemanlarından biri olan eklem kapsülü, diğer eklemlerde olduğu gibi tam bir fibröz kese oluşturmeyen kompleks bir yapıdır. Silindir şeklinde olup, gerilmeden 40 cc hava alabilecek hacmi vardır. Bazı bölümleri bağları oluşturmak üzere kalınlaşır. Sinovyal membran, kapsül iç yüzeyini ve menisküsler dışında intraartiküler yapıları örter (38,39).

Diz ekleminde ön ve arka çapraz bağ ile iç ve dış yan bağ olmak üzere dört adet aksesuar bağ bulunur (Şekil 2). Çapraz bağlar eklem içinde, yan bağlar ise eklem dışındadır. Yan bağlar kapsül ve çapraz bağlar ile birlikte varus ve valgus stabilitesini sağladığı gibi rotator stabiliteyi de sağlar ve özellikle tibianın dış rotasyonunu engeller (38). Dış yan bağ fibular kollateral ligaman olarak da adlandırılır ve femur lateral epikondilinden başlayıp fibulanın başına yapışır. İç yan bağ derin ve yüzeysel olmak üzere iki kısımdan oluşur. Derin kısım ayrıca üç parçaya ayrılır. Orta fibriller eklemi latero-medial harekete karşı stabilize eder ve eklemine girerek medial menisküse bağlanır. Ön lifler ise ekstansör mekanizmayı etkiler. Arka lifler, arkada popliteal kapsülün oluşumuna katkıda bulunur. Yüzeysel kısım ise iç yan bağın esas bölümünü oluşturur. Yukarıda medial femoral epikondile, aşağıda tibiaya bağlanır (40).

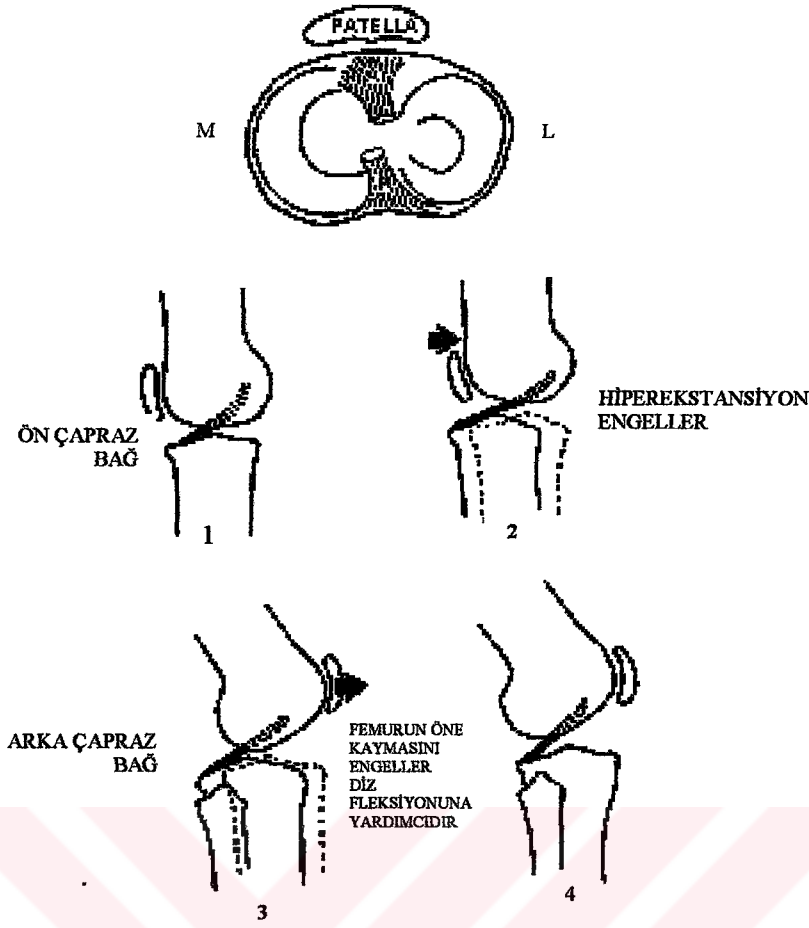


Şekil 2: Kapsüler ve kollateral ligamanlar

Diz tam ekstansiyondayken maksimum stabiliteye sahiptir. Zira bu esnada kollateral bağlar gergin durumdadır. Fleksiyona geçilir geçilmez yan bağlar gevşer ve latero-medial harekete ve tibianın femoral kondiller altında rotasyonuna izin verir (40).

Çapraz bağlar; dizin ön-arka yöndeki temel stabilizatörleridir. Yapışma yerleri ve gidiş yönleri nedeniyle eklemin sürünücü hareketini sınırlarlar. Aynı zamanda rotator stabiliteye de yardımcı olurlar ve tibianın iç rotasyonunun kontrolünü sağlarlar (38,40). Ön çapraz bağ anterior tibial platodan başlar ve yukarı arkaya doğru gidip lateral kondilin medial kısmına yapışır. Arka çapraz bağ ise tibianın posteriorundan yükselir ve medial femoral kondile yapışır. Ön çapraz bağ dizin hiperekstansiyonunu korurken arka çapraz bağ dizin fleksiyonunu mekanik olarak kontrol eder (40) (Şekil 3).

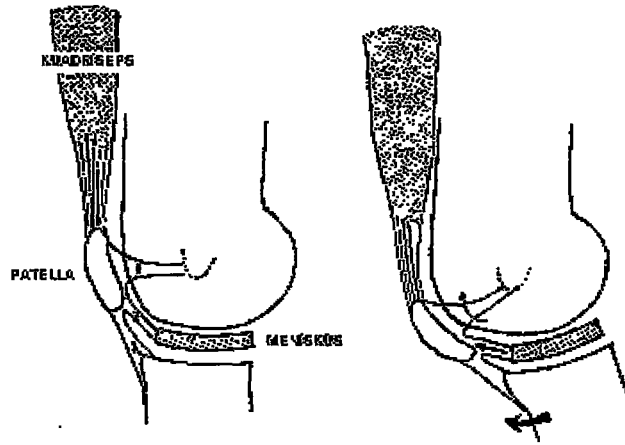
Diz eklemi kalçadan ve femur shaftından orijin alıp, eklemin altındaki kemiklere yapışan bir seri kas tarafından stabilize edilir ve hareketlerini de bu kaslar sağlar. Bu kas grupları genel olarak önde ekstansörler, arkada fleksörler, iç tarafta adduktorlar ve dış tarafta abduktörler olarak sınıflandırılırlar. Abduktör ve adduktorlar yalnız eklem fleksiyondayken dizin rotatorları olarak görev yapabilirler.



Şekil 3: Çapraz bağların fonksiyonları

Dizin stabilizasyonunda ve fonksiyonunda en önemli rolü oynayan ekstansör grup kaslara kuadriseps femoris adı verilir. Bu kasın; rektus femoris, vastus lateralis, vastus medialis ve vastus intermedius olmak üzere dört başı vardır. Rektus, anterior iliak spinöz çıkıntıdan orijinini alır, vastuslar ise femur shaftından başlar. Dört baştan gelen kaslar bir ortak tendonda birleşerek diz eklemini geçerler ve tibial tüberkülde patellar tendon adı altında sonlanırlar. Bu tendon içinde bulunan patellanın görevi ekstansör mekanizmaya kaldıraç görevi sağlamak ve femurla bir kayma yüzeyi sağlayarak sürtünmeyi en aza indirmektir.

Ekstansör mekanizma hem tibiayı femura doğru ekstansiyona getirir hem de menisküslerle ligamentöz bağlantılar yapar (40). Bu sayede menisküsler dizin hareketi esnasında kilitlenmeyi önleyecek şekilde pozisyon alabilir (Şekil 4).



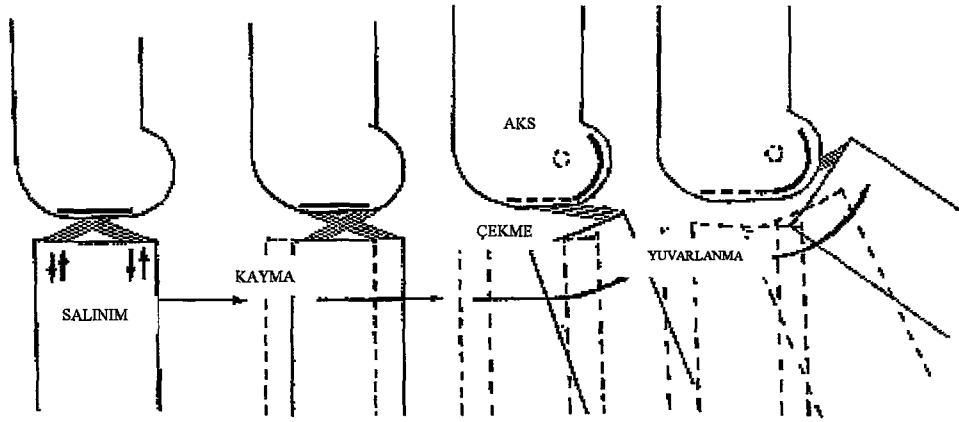
Şekil 4: Kuadriseps mekanizması

Dizin fleksörlerini medialde semimembranosus ve semitendinosus kasları, lateralde ise biceps femoris kasları oluşturur. Diz fleksiyondayken medial grup bacağı iç rotasyon, biceps ise dış rotasyon yaptırır. Tüm fleksörler iskiyal tüberküldeki ortak bölgeden orijin alırlar.

Ekstansör kasları femoral sinir innerve ederken bicepsin uzun başını siyatik sinirin peroneal dalı, diğer fleksör grup kasları ise tibial dalı innerve eder (40).

DİZİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

Diz fleksiyonu ve ekstansiyonu tibianın femur altında eş zamanlı rotasyon yaptığı kayıcı bir harekettir. Tibia diz fleksiyondayken iç rotasyon, ekstansiyondayken dış rotasyon yapar. Femoral başın konturunun ön yüzeyi düz, arka kısmı ise eğimli olduğundan fleksiyonun ilk 20 derecesinde tibial yüzey arkaya eğimli femoral kondil altına gelene kadar bir kayma hareketi yapar. Bundan sonra yuvarlanma ve rotasyon hareketi olurken başlangıçta gevşek olan arka çapraz bağ gerilerek fleksiyonu kontrol eder. Fleksiyon tamamlandığında bağ ve menisküslerin kısıtlayıcı etkileri ile eklem yüzeyinin temas noktasında hız vektörü femur yüzeyine yönelir. Eklem kompresyonu ve tibial impingement (sıkışma) oluşur (Şekil5). Fleksiyondan ekstansiyona geçişte ise olay ters yönde gelişir (40).



Şekil 5: Diz fleksiyon mekanizması

SİNOVYAL MEMBRAN

Fibröz kapsülün iç yüzü, sinovyal membranla kaplıdır. Eklem içi bağları ve tendonları örterek, kapsül içi kemiklerin üstünde kıvrılır. Eklem kıkırdağı ve menisküslerin santral kısmını örtmez. Sinovyal sıvı sekresyonundan da sorumlu olup, normalde düzgün yapıda, parlak, pembe renkli ve yüzeyinde villusları içeren bir yapıdır (41). Histolojik olarak; hücreden zengin intimal tabaka ve damardan zengin sub-intimal tabakadan oluşmuştur.

Barland ve arkadaşları iki tip sinovyal hücre tanımlamışlardır:

1-Tip A Hücreleri: Bu hücrelerin fagositik fonksiyon gördükleri ve öncülerinin makrofajlar olduğu sanılmaktadır. Genişlemiş golgi kompleksleri ve çok miktarda lizozomları vardır. Buna karşın granüler endoplazmik retikulumları azdır. Bu hücreler ayrıca nonspesifik esteraz aktivitesine de sahip olup, çok sayıda CD14 gibi makrofaj markırlarını, klas 2 major histokompatibilite proteinlerini ve Fc reseptörlerini içerirler.

2-Tip B Hücreleri: Mezenşimal orijinli olup, çok sayıda granüler endoplazmik retikulum ve nükleolusa sahiptirler. Fc reseptörleri ve makrofaj markırları azdır. Bu hücrelerin klasik fibroblastlara benzediği ve başlıca hyalüronik asit sentezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (41,42,43,44).

SİNOVYAL SIVI

Sinovyal tabakanın B hücreleri tarafından üretilen, dialize edilmiş bir kan plazmasıdır. Normal bir diz eklemünde 4 ml den daha az miktarda sinovyal sıvı bulunur. Normalde berrak, açık sarı renkli ve yapısında hyaluronik asit bulunmasından dolayı yapışkan özelliği olan bir sıvıdır. İçerdiği hyaluronik asit miktarı 0.3 gr/dl dir. Viskozitesi yüksek, pıhtısız olan sıvının ortalama pH değeri 7.8 ile hafif alkalidir. Toplam protein miktarı yaklaşık 1.8 gr/dl olup, bunun %60' ını albümin, %40'ını globulin oluşturur. Mikroskopik incelemede 1 mm³ sıvıdaki lökosit sayısı 150 den azdır. Polimorfonükleer lökositler %0-25, lenfositler %0-70, monositler %0-71 oranında bulunur. Hücrelerin hemen hepsi fagositik karakterdedir. Eklem yüzeylerinin kayganlığını sağlayan sinovyal sıvı, aynı zamanda damarsız eklem kıkırdağına besin maddeleri ve oksijen sağlar (42,43,45).

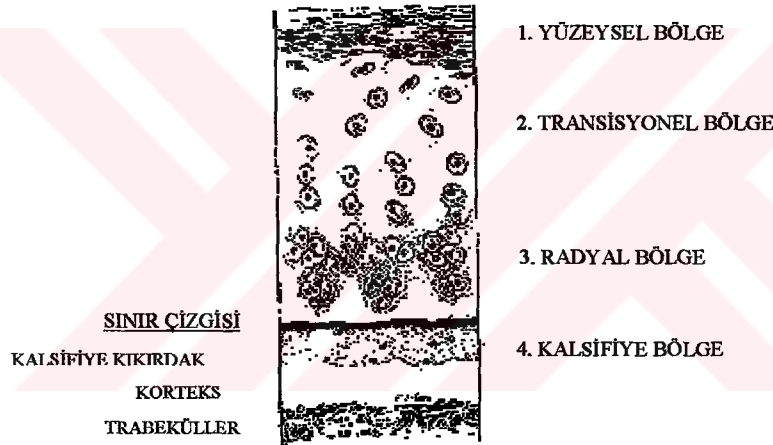
EKLEM KIKIRDAĞI

Patogenezi anlamak, eklem kıkırdağını tanımadan ve fonksiyonlarını anlamadan mümkün olamayacağından; mikroanatomik yapı ve bu yapıların fizyolojisini kısaca gözden geçirmek gerekmektedir (46).

Eklem kıkırdağı hyalin tipte olup, hücreler arası mesafeyi dolduran kollajen, proteoglikan ve hyalüronandan oluşan ekstrasellüler matriks ve kondrositler tarafından oluşturulan hücresel komponentten meydana gelmektedir. Kan damarı, lenf damarı ve sinir içermeyen, metabolizması düşük bir dokudur (41,46,47). Eklem kıkırdağının görevi, temas yüzeyi sağlamak, yük dağılımını düzenlemek, eklem lubrikasyonu ile sürtünme ve aşınmayı en aza indirmektir (47,48).

A. Hücresel komponent:

Kondrositler, eklem kıkırdığının %1 ile %10 arasındaki kısmını oluşturan, başlıca hücresel komponenttir (46). Bunlar kıkırdakta derinliğe göre morfolojik farklılık gösterirler. Yüzeyel bölgede kondrositler yüzeye paralel sıralanır, aralarında boşluk yoktur. Ara-transisyonel bölgede hücreler küre şeklinde olup, bol miktarda ve dağınık dizilmişlerdir. Derin–radial bölgede kondrositler vertikal olarak kaba kollajen fibriller içeren ve Proteoglikandan zengin bir matriks ile ayrılmış kolonlar halinde dizilmiştir. Alttaki kalsifiye bölge subkondral kemiğe komşu olup hücreler az sayıda ve küçüktür, matriks kalsiyum tuzları ile doymuştur (49) (Şekil 6).



Şekil 6: Eklem kıkırdığının yapısı

Kondrositler; fibriler matriks ve İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, Tümör nekrozis faktör α (TNF- α), Leukemia İnhibitör faktör (LIF) gibi sitokinlerin, ayrıca serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve pek çok proteolitik enzimin sentezi ve sürdürülmesinden sorumludur. Kollajen ağın çözülmesine yolaçan enzimleri (Metalloproteinazlar) salgılayan da fizyolojik fonksiyonların korunmasından sorumlu olan da kondrositlerdir.

Kondrositlerdeki homeostaz iki grupta toplanabilir: Anabolik ve katabolik programlar.

Anabolik program: Kıkırdak ekstrasellüler matriks formasyonu primer olarak Transforming Growth Faktör - β (TGF - β), İnsülin like Growth Factor – 1 (IGF-1), Fibroblast Growth Factor (FGF) gibi büyüme faktörlerince sağlanır. Başta TGF- β olmak üzere her üç büyüme faktörü kondrosit proliferasyonunu stimüle eder, Tip II ve IX kollajen sentezi ile proteoglikan yapımının artmasını sağlarlar.

Katabolik program: Proinflamatuvar stimuluslarca oluşturulur. Bu programda proteazlar, matriks sentez inhibisyonu ve kondrosit proliferasyonunun inhibisyonu söz konusudur. IL-1 kondrositlerdeki katabolik yanıtın esas modelidir. IL-1; stromelizin, kollajenaz, doku plazminojen aktivatörleri gibi proteazların salgılanmasını stimüle ederken, kondrositlerden Tip II kollajen ve proteoglikan salınımını inhibe eder. IL-1 ayrıca kondrosit proliferasyonunu, hipertrofisini ve ossifiye kıkırdak kalsifikasyonunu önler, Siklooksijenaz 2 (COX 2) gen indüksiyonu ile prostaglandin sentezini provoke eder. Kondrosit yıkımında önemli diğer elemanlar Nitrik Oksit (NO) ve TNF- β 'dır (46).

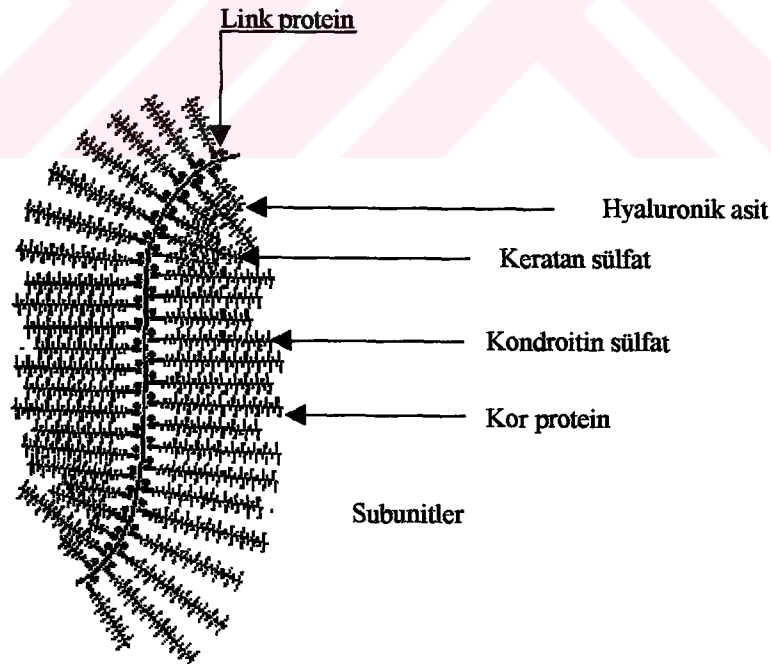
B. Matriks :

Kıkırdağın ekstrasellüler matriksinin %66–78'ini su oluşturur. Suyun az bir kısmı matriks komponentleri ile sıkıca sınırlanmış olmasına rağmen serbestçe sinovyal sıvı ile yer değiştirebilir. Kuru ağırlığının %5–6'sını inorganik kısım oluştururken kalan organik kısmın %48–62'sini Tip II kollajen, %22–38'ini proteoglikan, %5–15'ini matriks proteinleri, %5'den azını minör kollajenler, %1'den azını lipitler, %1'den azını kondronektin, %1'den azını hyalüronat ve diğer sakkaritler oluşturur (47).

Kıkırdak kollajeni başlıca Tip II kollajen liflerinden, az miktarda Tip IX, X, XI ve daha az olarak da Tip VI liflerden oluşur. Kollajen lifleri kıkırdağın üst kısımlarında yüzeye paralel olup, hem membranı sınırlar hemde kompresyonla olan zorlanmaları dağıtır. Orta kısımdaki lifler rastgele dağılmıştır. Bunlar gerilmeye karşı dayanıklıdır. Bazal tabakadaki lifler yüzeye diktir ve alttaki kalsifiye kemik içine doğru uzanırlar.

Eklem hareketi sırasında dokuyu stabilize ederler (47,48). Kollajen Tip II ve Tip XI ağ yapar; Tip IX ise bu ağı birbirine bağlayarak stabilitesini artırır. Proteoglikanlar bu kollajen ağın içini doldururlar ve oluşturdıkları agregan monomerleri bağlayıcı proteinlerle sağlamlaştırılır (46).

Proteoglikan subüniti, kondroitin 4 sülfat, kondroitin 6 sülfat ve keratan sülfat'dan oluşan glikozaminoglikan zincirinin kovalan bağla bağlandığı bir çekirdek proteininden oluşur. Bunların hyaluronik asit flamanına bağlanması ile proteoglikan agregatı meydana gelir. Proteoglikanlar (PG) hidrofilik yapıda olup, kompresyona karşı doku esnekliğini ve direncini sağlarlar. Elektron mikroskopta incelendiğinde çam ağacına benzer yapı gösterirler (47) (Şekil 7). Agregana ek olarak, kıkırdağın ekstrasellüler matriksinin sağlamlaştırılmasında rolleri olduğu düşünülen *decorin*, *biglycan*, *fibromodulin* gibi küçük PG'lar ile kartilaj matriks protein, kartilaj oligomerik matriks protein ve fibronektin gibi daha büyük proteinler de kondrositler tarafından sentez edilir (50).



Şekil 7: Proteoglikan agregatı

OA'UN ETYOPATOGENEZİ

OA eklem kıkırdığı ve onun altında yer alan kemiğin yavaş ilerleyen bozukluğudur (51). OA gelişimi üç safhada incelenebilir:

Başlangıç safhası: Kıkırdak yüzeyinde düzensizlik ve yüzeyel doku maddesinde kayıp meydana gelir. Proteoglikan konsantrasyonu düşer, doku tamir mekanizması tetiklenir, kondrosit metabolik aktivitesi artar. Bu alanlara alttaki kemik dokudan kapiller penetrasyon tipiktir. Kıkırdakta kalsifikasyon olur ve osteofit oluşumundan sorumlu tutulur.

Ara safha: Kıkırdak kaybı artar ve vertikal yarıklar meydana gelir, kıkırdak ile kemiğin birleştiği yere kadar ilerler (fibrilasyon). Fibrilasyon çevresinde kondrositler küme şeklinde toplanır.

Terminal safha: Doku tamiri azalır ve yıkım hızlanır. En önemli özellikleri eklem bazı bölgelerinde kıkırdığın tam kaybı, subkondral kemikte skleroz, kist formasyonu, eklem aralığında daralma ve osteofit gelişimidir (52).

OA'un etyopatogenezini açıklayan iki önemli teori mevcuttur:

1. Genetik ve metabolik hastalıklar, yaşlanma, inflamasyon gibi sebeplerle kıkırdakta meydana gelen bozukluklar, eklemler üzerine gelen normal yüklenmeler karşısında direkt olarak OA'a yol açabilmektedir. 1990'da Tip II prokollajen geniyle primer jeneralize OA'un ilişkisi ortaya konduktan sonra bu teorinin önemi artmıştır.

2. Normal olan eklem kıkırdak matriksi üzerinde travma, obezite, instabilite gibi çeşitli fiziksel kuvvetlerin etkisi OA'un oluşumunda majör rol oynamaktadır. Tekrarlayan mikrotravmalar veya tek bir olayla gelişen makrotravmalar ya direkt olarak matriksi etkilemekte ya da kondrositlerde bazı yıkıcı enzimlerin açığa çıkmasına sebep olmaktadır. Bu mekanizma OA'un progresyonunda anahtar rolü üstlenmektedir (51)(Şekil 8)

Normal bir eklemde kıkırdak matriks homeostazının dengede olduğu kabul edilir. Büyüme faktörleri anabolik programı stimüle ederken IL-1, IL-6, TNF α gibi sitokinler katabolik programı stimüle ederler. OA'lu eklemde bu mekanizma katabolik program lehine bozulmuştur (36, 51, 53).

OA kıkırdağında ortaya çıkan değışiklikler başlıca iki önemli matriks bileşenini etkiler: Proteoglikan ve Tip II kollajen.

Hastalığın şiddetine paralel olarak kıkırdak proteoglikanının progressif azalması söz konusudur. Belirli bir aşamada kondrositler proteoglikan eksilmesini tamamen kompanse edemez ve sonuçta net bir matriks kaybı olur. PG makromoleküllerine ait yapısal değışiklikler hyalüronik asit (HA) içeriğinde azalma, PG agregat ve monomerlerinin boyutunda azalma ve monomerlerin agregasyon özelliklerinde azalmayı içerir. Kondroitin sülfat içeriği ve zincir uzunluğu, keratan sülfat içeriği azalır (50,53).

OA kıkırdağında Tip II kollajen içeriği değışiklik göstermese de kıkırdağın su oranının arttığı ve kollajen liflerindeki yapısal değışiklikler nedeniyle kollajen lif ağında yer yer kopmalar olduğu görülür. Tip I kollajen gibi minör kollajen tiplerindeki artış, özellikle perisellüler alanda, kondrosit metabolizmasında bir değışiklik olduğunu düşündürmektedir (53,54).

Bu değışiklikler kıkırdağın fonksiyonel yapısının bozulmasına, esnekliğinin azalmasına ve onun mekanik streslere karşı dayanıksız olmasına yol açar ki sonuçta progresif kıkırdak lezyonları ortaya çıkar. Kıkırdak harabiyeti ilerlediği dönemde kıkırdak fragmanları eklem içine salınır ve sekonder sinovitle beraber bir eklem inflamasyon sürecini başlatır.

OA'da kıkırdak yıkımında hem mekanik hem de enzimatik faktörler rol oynar. OA patofizyolojisinde rol alan enzim aileleri metalloproteazlar, serinproteazlar ve tiolproteazlardır (53,54).

Kıkırdak yıkımında yer alan başlıca iki metalloproteaz kollajenaz ve stromelizindir. Kollajenaz, OA kıkırdağında kollajen ağının yıkımından sorumludur. Stromelizin bir yanda matriks makromoleküllerini bizzat indirgemek, diğer yandan ise kollajenaz grubundan prokollajenazı aktive etmek suretiyle OA patofizyolojisinde ikili bir yol oynamaktadır. Yapılan insan ve hayvan deneylerinde kollajenaz ve stromelizin düzeyinin OA'da sinovyal sıvıda arttığı ve lezyonların şiddetiyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Metalloproteazların biyolojik aktivitesi fizyolojik inhibitör ve aktivatörlerce kontrol edilir. İnsanlarda en az iki metalloproteaz inhibitörü vardır (TIMP-1 VE TIMP-2). OA kıkırdağında inhibitörlerin rölatif bir eksikliği dolayısıyla aktif metalloproteaz düzeyinde artış, buna bağlı olarak da matriks yıkımında bir artış sözkonusudur (53).

Tiolproteazlar (Katepsin B ve L) ve serinproteazlar (Plazminojen aktivatör/Plazmin) bazen metalloproteazları aktive eden faktör olarak, bazen de yapısı bozulmuş PG'ları bozan enzim olarak faaliyet gösterirler. TIMP'den başka diğer bir proteaz inhibitörü de plazminojen aktivatörünün inhibitörüdür. OA'da her ikisi de azalır (53,54).

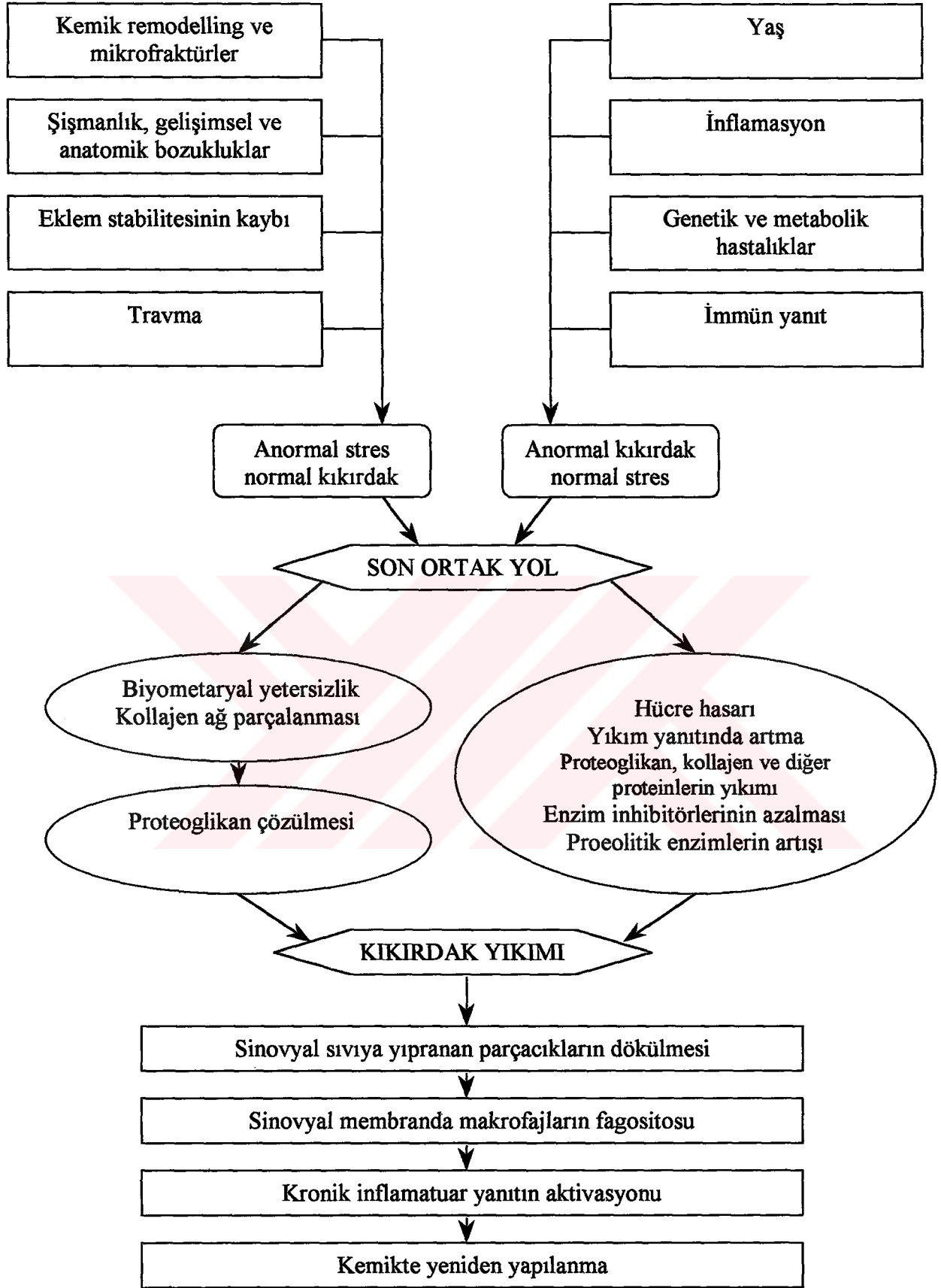
Yapılan çalışmalar sitokinlerin, kondrositlerce metalloproteazların sentezlenmesi ve salgılanmasını stimüle ettikleri, buna karşın doğal inhibitörlerin üretimini engellediklerini göstermiştir. Kıkırdak yıkımı ile ilgili enzim sisteminin büyük bölümünün sitokinler tarafından kontrol edildikleri zannedilmektedir (54).

Son çalışmalara göre IL-1 ve TNF α , bugün bilinen sitokinler arasında kıkırdak bozulması sürecini en çok etkileyenlerdir. IL-1 kıkırdakta Tip II kollajen sentezini

kondrositler aracılığıyla inhibe ederken kondrosit hücrelerinin fibroblastik farklılaşma belirteci olan Tip I kollajen aktivitesini teşvik eder. Kıkırdak yıkımında etkili olan enzimlerin sentezini uyaran IL-1 aynı zamanda PG sentezini baskılar. Eklem inflamasyonunda, kemik rezorbsiyonunda rol oynayan prostaglandin E2 de bu sitokin tarafından stimüle edilmektedir. OA'luların kondrositlerinde IL-1 reseptörlerinin oranı azdır; fakat bu reseptörlerin IL-1'e ilgisi normal kişilerdekinden daha fazladır. TNF- α kıkırdak yıkımında IL-1 ile ortak etkilere sahiptir; ancak bu etki IL-1'e göre on kat daha zayıftır (54).

IL-6'nın etkisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte TIMP sentezini stimüle ettiği düşünülmektedir. IL-6'nın sinovyanın B tipi hücrelerinde in vivo aktivasyonla immünolojik fenomende etkili olduğu ve inflamasyondaki rolünü akut faz proteinlerinin yoğunluğunu değiştirmek yoluyla gösterdiği sanılmaktadır (54).

Metalloproteaz aktivitesinin artması sonucu matriks degradasyonu tarzında kıkırdak yıkımı gelişmekte, bu arada PG ve kollajen fibrillerin yıkım ürünleri sinovyal sıvıya salınmaktadır. İleri derecede antijenik özelliği olan bu yıkım ürünlerinin sinovyal hücrelerce fagosite edilmesi ile sinovyal doku makrofajları aktive olur. Sinovyal sıvıda oluşan inflamatuvar reaksiyon sitokinlerin salınımını arttırmakta, bu da sinovyal sıvı hacmi ve içeriğindeki inflamatuvar mediatörlerin miktarının artmasına yolaçmaktadır. Bu esnada Fosfolipaz A2 (FL-A2) aktivite oranı da yükselmektedir. Sitokinler tarafından uyarılan FL-A2 araşidonik asidin kondrositlerden salgılanmasını artırır. Bu da Siklooksijenaz II (COX-2) hiperaktivasyonuna ve Prostaglandin E2 sekresyonunun artmasına yol açarak inflamasyonun alevlenmesi ve kemik rezorbsiyonunun stimülasyonuna sebep olur (46,54).



Şekil 8: OA'nın etyopatogenezi

OA İÇİN BİREYSEL RİSK FAKTÖRLERİ

OA için bireysel risk faktörleri; artan yaş, genetik, obezite, yüksek kemik mineral dansitesi, eklem hipermobilitesi ve instabilitesi, eklem travması, immobilizasyon, periferik nöropati ve tekrarlanan eklem zorlanmasıdır. Rölatif östrojen açığı da bir faktör olarak öne sürülmüştür; ancak bu tartışmalıdır. OA'un risk faktörleri tutulan eklem göre değişmektedir. Örneğin; çiftçilerde, uzun süre ağır yük taşıyanlarda, olasılıkla beyaz ırkta kalça OA'u; obezite ve sürekli dizi bükerek çalışmak diz OA'u, kadın cinsiyet ve yoğun el işi el OA'u ve madencilik de omurga OA'u sebebidir. Bazı çalışmalar sigaranın kilo kontrol edildikten sonra diz OA'unun gelişimini önlediğini göstermiştir. Sigara içmenin etkisi direkt olarak kıkırdak üzerine koruyucu veya indirekt olarak OA riskini azaltan osteoporozu arttırmak yoluyla olabilir(36).

OSTEOARTROZUN GENETİĞİ

Elli yıldan uzun bir süredir bazı OA formları için güçlü bir genetik komponentin olduğuna inanılmaktadır. 1941'de Stecher'in çalışmaları, Heberden nodüllerinin 64 etkilenen olgunun kız kardeşlerinde genel popülasyondan 3 kat daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Bu lezyonların güçlü bir dişi baskınlığıyla birlikte tek bir otozomal dominant gen ile edinildiği sonucuna varmışlardır (55,56) .

391 OA'lu olgu çalışmasında, çoğunluğu orta yaşlı kadınlar olan 120 hastada inflamasyon bulguları ve akut semptom başlangıcı ile karakterize poliartrit tanımlanmıştır. Bu hastaların %20 si benzer eklem hastalığı ile ilgili aile öyküsü vermiştir. Bu ve diğer çalışmalar, tek bir gen defektinden ziyade bir poligenik kalıtım şekli olduğunu ileri sürmüştür (55,56).

Kalıtsal olarak iletilen OA'un en sık görülen şekli primer jeneralize OA'dur. HLA-A1B8 ve HLA-B8 halo tipleri ve α -1 antitripsin izoform paternleriyle ilişkili bir genetik yatkınlık ileri sürülmüştür (55).

İkinci bir kalıtsal geçişli OA tipi ailesel kalsiyum pirofosfat depo hastalığı ile ilişkili olup, otozomal dominant geçiş gözlenmiştir. Kondrodisplazi ile ilişkili çeşitli ailesel OA formlarının da otozomal dominant kalıtım göstermesi söz konusudur (55,56).

Son zamanlarda, yapılan çalışmalarda kromozom 12 üzerinde tip II pro-kollajen (COL 2A1) geni ile OA gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. OA'lu ailelerde yapılan, bazı çalışmalarda COL 2A1'de mutasyon olduğu sonucuna varılırken, diğer çalışmalar COL 2A1'in hastalık lokusu olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte kollajen tip II deki mutasyonların bazı ailesel OA formlarında önemli olduğunu bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır (55,56).

Yapılan ikiz çalışmalarında, genetik faktörlerin etkisinin, bilinen çevresel faktörlerden bağımsız olarak %35-65 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu sık görülen, disabiliteye yol açan hastalığın patogenezinde yer alan gen veya genleri izole etmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (55,56).

OA'UN KLİNİK VE MUAYENE BULGULARI

OA yavaş ve sinsi seyirli bir hastalık olup, patolojik ve radyografik bulguya sahip olan pek çok eklem semptom vermeyebilir. Sıklıkla en erken bulgu ağrıdır (36,57,58).

Ağrı: Nadiren şiddetlidir. Ekleme lokalize olabilir yada yayılabilir. Başlangıçta aktiviteyle ortaya çıkan ağrı hastalık ilerledikçe istirahat ve uyurken de meydana gelir. Ağrı kıkırdak dışındaki intraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklanır, kıkırdaktan kaynaklanamaz; çünkü kıkırdakta sinir yoktur. Kondrositler ya da osteofitler tarafından periostun yükseltilmesi, subkondral kemikte mikrofraktürler,

kapsüler gerginlik, effüzyon ya da kemik deformiteleriyle periartiküler yapıların gerilmesi, müsküler değişiklikler ve periosteal sinir sonlanmalarının irritasyonu ile ağrı ortaya çıkar. Subkondral kemiğin vasküler konjesyonuna bağlı intraosseöz basınç artışı gece ağrısını açıklar. İstirahat ağrısının diğer bir sebebi de sinovittir. Kas spazmı, kapsüler ve perikapsüler kontraksiyonlar da intraartiküler basıncı arttırarak etki gösterirler (36,57,58).

Eklem katılığı: OA’da eklem katılığının en karakteristik bulgusu, inaktiviteden sonraki “gelling” fenomenidir. Kapsüler kalınlaşma ya da diğer periartiküler değişikliklerle oluşur. Süresi 15 dakikayı geçmez. Sinoviti olan olgularda bazen sabah katılığı süresi uzayabilmektedir.

Hareket kısıtlılığı: Genellikle ağrı ile birlikte. Hastalığın ileri dönemlerinde oluşan kapsüler kalınlaşma, kontraktürler, osteofitler ve eklem yüzeylerinin uyumsuzluğundan kaynaklanır. Yürüme ve günlük yaşam aktivitelerini etkiler, fonksiyon kaybına yol açar.

Krepitasyon: Sık görülen bulgulardandır. Eklem hareketi sırasında ses duyulur. Bunun sebebi kıkırdak kaybı ve eklem yüzeyinin düzensizliğidir.

Eklem şişliği: Eklem kenarlarındaki yumuşak doku, kıkırdak ve kemiğin proliferatif değişikliklerine bağlı olabilir. Bazen inflamasyon bulguları ile effüzyon ve sinovit saptanabilir. OA’daki sinovitin sebebi kıkırdak ekstrasellüler matriks ürünlerinin sinovyal sıvıya geçmesidir (57,58). OA’daki sinovit genelde ılımlı olmakla birlikte bazı durumlarda şiddetli olabilir ve histolojik olarak romatoid artrit gibi görülebilir (5,8,11,57,58).

Hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkan kıkırdak, kemik ve eklemi çevreleyen dokuların destrüksiyonu eklemde deformitelere ve instabiliteye yolaçar (57,58).

OA'DA LABORATUVAR

Özgül laboratuvar bulguları yoktur. Lökosit sayısı ve diğer rutin kan tetkikleri normal sınırlardadır. Primer OA'da eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) normal sınırlar içindedir; ancak bir çalışmada hastaların %9.6'sında 30 mm/saat üzerinde değerler saptanmıştır. Bu nedenle klinik bulgular OA ile uyumlu ise ESR'nda hafif yükselmeler dikkate alınmayabilir denmektedir (59). Genellikle CRP negatiftir; ancak yapılan bir çalışmada radyolojik olarak tanı konan erken OA'da kontrollere göre yüksek olarak saptanmıştır ve yüksek olanlarda ilerideki hastalığın progresini tahmin etmede kullanılabileceği belirtilmektedir (60). Volümde artış, viskozitede azalma, hafif pleositoz, sinovyal sıvı proteinlerinde önemsenmeyecek derecede bir artışla karakterize olan sinovyal sıvıda hafif inflamasyonun nonspesifik bulguları görülür ve mm³ de 2000'den daha az beyaz hücre vardır (36).

OA'lu eklemlerdeki moleküler değişikliklerin anlaşılmasındaki ilerlemeler bazı markırların belirlenmesine yol açmıştır. Markırlar eklem yapılarından, sinovyum, kıkırdak, kemikten kaynaklanabilir ve kan, sinovyal sıvı, idrar ve eklem dokusundan elde edilebilir (Tablo 3) (36).

KAYNAK	MARKIR	GÖSTERGE TİPİ
<i>Kıkırdak</i>	Kondroitin sülfat neoepitop (3B3,7D4,846)	Anabolik/hastalık aktivitesi
	Kollajen II C propeptid	Anabolik/hastalık aktivitesi
	Keratan sülfat	Katabolik/hastalık aktivitesi
	Kondroitin 6 Sülfat/4 Sülfat oranı	Katabolik/hastalık aktivitesi
	Agregan kor protein neoepitopları (BC3,BC14)	Katabolik/hastalık aktivitesi
	Kollajen Piridinolin Çapraz Bağı	Katabolik/hastalık aktivitesi
	Kartilaj Oligomerik Matriks Protein	Katabolik/prognostik
<i>Kemik</i>	Osteokalsin	Anabolik/hastalık aktivitesi
	Kemik Sialoprotein	Anabolik/Prognostik
	Kollajen Deoksipiridinolin Çapraz Bağı	Katabolik/hastalık aktivitesi
<i>Sinovyum</i>	Hyalüronik Asit	Anabolik/Prognostik
	Kollajen III n-Propeptid	Anabolik/hastalık aktivitesi

Tablo 3: OA'da tanı ve prognoz göstergeleri

OA'DA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

OA'da geçerli olan en önemli görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografi dir. OA'un en karakteristik bulgusu değişen derecede asimetrik eklem boşluğu kaybıdır. Eklem aralığı ile ilişkileri olmayan subkondral kistler ve skleroz, marjinal osteofitler diğer önemli radyografik bulgularıdır. Eklemi çevreleyen yumuşak dokulardaki dejeneratif değişikliklere bağlı subluksasyon ve deformiteler, intraartiküler serbest cisimler görülebilir.

Ayrıca anatomik değişiklikler Bilgisayarlı tomografi(BT), Magnetik rezonans görüntüleme(MRG), ultrasonografi ile görüntülenebilir ve artroskopi ile vizüalize edilebilir. Kemik sintigrafisi subkondral kemikte artmış aktivite tutulumu ile onarım sürecini açıklar (61,62).

SİNOVYAL İNFLAMASYONDA SİNTİGRAFI

Radyolojik bulgular sinovyumdaki değişikliklerden ziyade kemikteki değişiklikleri yansıtır. OA'da inflamasyonu belirlemede laboratuvar tetkikleri yardımcı olmamaktadır. İnflamasyonu göstermek için objektif değerlendirme yöntemleri gereklidir. Bu yöntemlerden biri de eklem sintigrafisidir.

Sintigrafi tekniği ; radyoaktif bir elementle işaretli bir maddenin vücuda verilip, yaydığı gama ışınların bir gama kamerası ile toplanıp görüntülenmesine dayanır (63).

Eklem hastalıklarında ilk sintigrafik uygulamalar test ajanı eklem içine verilerek yapılmıştır. Ajanın kaybolma oranı, sinovyal inflamasyon parametresi olarak düşünülmüş ve kaybolma ne kadar hızlı ise inflamasyonun da o kadar şiddetli olduğuna inanılmıştır. Bu ajanlar arasında I-131-albumin, I-131-globulin, Na-24, Xe-133 sayılabilir. Ancak bu yöntem çok zaman alıcıdır ve birden fazla eklem tutulumunda uygulamaya uygun değildir. Bu nedenle I-131-albuminin intravenöz uygulaması gündeme gelmiş ve tüm eklemleri değerlendirebilme olanağı doğmuştur. Zamanla

uygulanan test ajanlarının sayısı artmış ve bazıları popüler olurken bazıları rutin uygulamaya girememiştir (63).

Bugün için bu radyofarmasötik ajanlar toplandıkları kompartmanlara göre üç grupta incelenebilir (63):

Vasküler kompartman: I-131-albumin, I-131-iodopamide, Tc-perteknetat, Tc-99m-albumin, Indium (In)-113m, Tc-99m-DTPA, Tc-99m-eritrositler.

Kemik kompartmanı: Sr-85, Sr-87m, F-18, Tc-99m-fosfat kompleksleri (MDP, HDP, HEDP, PPİ gibi)

İnflamatuvar alan kompartmanı: Ga-67-sitrat, In-111- ve Tc-99m- işaretli lökositler, Tc-99m-lipozomlar, In-111-klorid, Tc-99m-poliklonal human IgG, Tc-99m-monoklonal antikorlar, Tc-99m-CD4 spesifik antikorlar.

Sinovitte ; ister aseptik ister septik olsun kan akımında artma, interstisyel ödem ile birlikte vasküler havuzda genişleme mevcuttur. Vasküler kompartman ajanları bu özellikleri yansıtır.

Sinovya ve periartiküler kemik arasındaki anastomozlar nedeniyle periartiküler kemikte de artmış kan akımı vardır. Bunun sonucu olarak subkondral kemik hasarı olduğu zaman kemik kompartman ajanları sinovit alanında birikir ve artmış tutulum şeklinde saptanabilir.

İlk kez 1965 yılında Weiss ve arkadaşları tarafından I-131-albumin, sinoviti lokalize etmek için kullanılmıştır. 1967 yılında da Teknesyum perteknetat ilk defa eklem sintigrafisinde kullanılmış; ancak yüksek oranda yalancı negatif sonuçlar elde edilmiştir. Teknesyum perteknetatın muhtemelen organik kemik matriksi ve matür kollajene bağlanarak etki gösterdiği belirtilmektedir(63).

1970'lerin başında Submarinian ve arkadaşları Tc-99m-fosfonatları ilk olarak kemik sintigrafisinde kullanmıştır(64). İlk kullanılan fosfatlar tripolifosfatlardı

(TPP)(65). Daha sonraları profosfatlar (PPI), hidroksietilen difosfonat (HEDP), metilen difosfonat (MDP), hidroksimetilen difosfonat (HMDP) kullanılmıştır (64,65,66). Şu anda en çok kullanılan fosfonatlar Tc-99m-MDP ve HMDP'dir. Difosfonatlar oldukça stabildir ve hızla kandan temizlenir. Bunların kemikte hidroksiapatit kristallerine kemiabsorbsiyon ile lokalize olduğu düşünülmektedir. Tc-99m-fosfat kompleksleri ile yüksek hedef-background oranı saptanmıştır ve bu nedenle pratikte tercih sebebidir; ancak en büyük dezavantajı aktif sinovit için özgün olmamalarıdır. Eklemlerde artmış tutulum, sinovitle ilişkisiz olarak reaktif kemik tamiri nedeniyle subkondral kemikte artmış aktiviteyi yansıtabilir. Yani sinoviyadan çok kemikteki değişiklikleri yansıtır (67,68).

İnflamatuvar kompartman ajanlarının mekanizması ise tam bilinmemektedir. Bu amaçla kullanılan ve yararı gösterilen ajanlar arasında Galyum(Ga)-67-sitrat, Tc-99m-sitrat, In-111-klorid, In-111-işaretli lökositler, In-111-işaretli human IgG, Tc-99m-nanokolloidler, Tc-99m-işaretli lökositler, Tc-99m-lipozomlar sayılabilir (63). Mc Call ve arkadaşları 1993 yılında RA'li hastaların diz ekleminde Ga-67-sitratın iyi lokalize olduğunu göstermişlerdir (68). Yapılan bir diğer çalışmada ise RA'li hastalarda Tc-99m-sitratın Tc-99m-MDP'ye göre sinovyal yapıları daha iyi gösterdiği bulunmuştur (70). Aynı çalışmada deneysel artrit modelinde ise yine Tc-99m-sitrat, Ga-67-sitrata göre sinovyal yapıları daha iyi göstermiştir. 1986 yılında ise Uno ve arkadaşları tarafından In-111-işaretli lökositlerin aktif inflamasyonu olan RA'li eklemlerde toplandığı, ancak destrükte olup klinik bulgusu olmayanlarda toplanmadığı gösterilmiştir (68,71). In-111-HIG'in enfeksiyon ve inflamasyonu göstermedeki rolü 1988'de Fischman ve arkadaşları, 1989'da Rubin ve arkadaşları ve 1990'da Oyen ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (18).

Bütün bu inflamatuvar kompartman ajanlarının hiçbirisi kalıcı olmamış ve rutin kullanıma girememiştir. Bunun nedenleri şöyle özetlenebilir: İndium ve Galyum demir

bağlayan proteinlere büyük ilgi gösterirler. In-111 veya Ga-67'nin intravasküler transferrine bağlanıp sonra transferrin reseptörlerine fikse olduğu veya direk olarak sinovyal transferrine bağlandığı düşünülmektedir. Ga-67'nin dezavantajları arasında görüntü almadan önce 24 saatlik bir zaman geçmesi, konvansiyonel tanısal dozlarda sayım oranının düşük olması ve görüntü alınma zamanının uzun olması, yüksek kan radyoaktivitesi nedeniyle lezyonu kan backgrounddan ayırmada zorluk sayılabilir (63,68,72). Bunlara ilaveten Ga-67 sadece inflamasyon alanlarında değil tamir dokusu ve tümör alanlarında da toplanır ve özgün değildir (63).

In-111-klorid'in ise inflamatuvar alanda birikimi In-transferrin oluşumuna bağlıdır ve vücut pH' ında stabil değildir. İşaretli lökositler ise lökosit migrasyonunun fazla olduğu alanlarda ve özellikle de septik sinovitte fazla toplanırlar. İşaretli lökositlerde ise hedef-normal doku oranları çok yüksektir; ancak hücreleri işaretlemek oldukça zor ve zaman alıcıdır. Eğitimli personel gerekir, kontaminasyon riski vardır, maliyeti yüksektir ve her merkezde yapılamaz (63,68). Tc-99m işaretli albumin nanokolloidlerin ise artmış hiperemi sonucu sinoviyada toplandığı düşünülmektedir. Lipozomların sinovyal dokulardaki makrofajlar tarafından fagosite edildiği ve inflamasyonun derecesi arttıkça toplanan makrofaj sayısı da arttığından orantılı olarak radyoaktif tutulumun da arttığı düşünülmektedir (63).

Bu nedenlerle sinoviyuma daha özgün, aktif olan eklemi aktif olmayandan ayırabilen, daha kolay uygulanabilen, radyofarmosötik ajanlar üzerinde çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. IgG eklem sintigrafisinin sinovyal inflamasyonu saptama ve kantifiye etmede objektif bir yol sağlama potansiyeli vardır. IgG'nin işaretlenmesi In-111 ve Tc-99m ile gerçekleştirilebilir. Tc-99m'in kısa yarı ömrü, göreceli olarak basit işaretleme işlemi, düşük maliyet ve düşük radyasyona maruz kalma gibi üstünlükleri mevcuttur (12). Deneysel ve klinik çalışmalarda elde edilen bilgiler Tc-99m-poliklonal

human immünglobulin G sintigrafisinin (Tc-99m-HIG) bu amaçlar için uygun bir ajan olduğu yolundaki düşünceleri desteklemektedir.

İlk defa 1989 yılında Bredveld ve arkadaşları farelerde kollajen öncülü kronik artrit modelinde Tc-99m HIG ile Tc-99m-human serum albumini (HAS) ve Tc-99m-nanokolloidi karşılaştırmış ve Tc-99m-HIG'in inflamasyon şiddetini kantifiye etmede faydalı olduğunu göstermişlerdir (16).

Palermo ve arkadaşları kas-iskelet sistemi inflamasyonunda Tc-99m işaretli MDP, lökositler ve HIG'i karşılaştırmışlar; Tc-99m-HIG'in kas-iskelet sistemi inflamasyonunu saptamada en uygun yöntem olduğunu ileri sürmüşlerdir (17).

Jimenez ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında kas-iskelet sistemindeki inflamasyon bölgelerinde Tc-99m-HIG'in duyarlılığını diğer bölgelere göre oldukça yüksek bulmuşlardır (73).

İnflamatuvar lezyonlarda IgG birikiminin tam mekanizması bilinmemekle birlikte tutuluma birden fazla mekanizmanın katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Halen geçerli olan görüşe göre birincil mekanizma vasküler permeabilitedeki artışla birlikte ekstrasellüler boşluğa IgG akışının artması ve daha sonra da molekülün veya metabolitlerinin polimerizasyonu ya da başka bir mekanizma vasıtasıyla tutulumudur. Bazı durumlarda antikor tarafından antijen tanınmasını ve Ig'in Fc parçasının fagositlerin Fc reseptörlerine spesifik bağlanmasını destekleyen kanıtlar olmasına rağmen bu mekanizmalar, steril inflamatuvar lezyonlarda ve granülostopenik hastalarda IgG birikimini tek başlarına açıklayamamaktadırlar (12,17,68,73,74)

Erken fazda (en az ilk 20 dakikada) enjekte edilen radyo işaretli IgG'nin kan gölünü izlediği belirtilmiştir. En iyi görüntüleme süresi 6-8 saattir. Bundan sonra IgG lokalizasyonunda belirsiz bir artış olur ve ileri Tc99m yıkılışı ile görüntü kalitesi düşer. Tc99m IgG veya Tc99m taşıyan bir metabolit barsaklarla atılır. Bu yüzden inflamatuvar

barsak hastalıklarının tanısında bu parçacığın değeri azalır. Akut enfeksiyonlarda bu görüntüleme kronik enfeksiyona göre daha duyarlıdır ve Tc99m'in geri alımı inflamatuvar reaksiyonun derecesi ile bağıntılı görünmektedir (75).

Bu yöntemin olası riski intravenöz IgG kullanımına bağlı allerjik reaksiyonlarla ilgili olabilir. Bu yüzden IgG'e karşı antikorlu olan selektif IgA yetmezlikli hastalar ve 2 gr. veya daha fazla dozlarda intravenöz veya intramusküler insan Ig'i verilmesine bağlı ciddi sistemik reaksiyonu olmuş hastalarda kontrendikedir. Ancak bu reaksiyonlar oldukça nadir olup, immün yetmezliği olmayan hastaların %1'den azında görülmektedir. Bunun yanında infüzyonun kesilmesi ve gerekirse bir antihistaminik veya adrenal verilmesiyle kolaylıkla tedavi edilebilmektedir (76).

OA'UN TEDAVİSİ

OA tedavisi farmakolojik, farmakolojik olmayan ve cerrahi tedavi adı altında üç başlıkta incelenmektedir.

Farmakolojik olmayan tedavi: Hasta ve ailenin eğitimi OA tedavisinde ilk aşamadır. Hastaya ağrısını azaltacak ve yaşam kalitesini yükseltecek kendine bakım programları önerilmelidir. Kilo vermenin özellikle diz ve kalça OA'unda önemli bir yeri vardır. Ağrıyı gidermeye yönelik olarak yüzeysel ve derin ısı veren ajanlar, buz, TENS ve akupunktur ilaç tedavisine destek olarak sık kullanılan yöntemlerdir. ROM egzersizleri, özellikle kalça OA'unda kalça abduktör ve ekstansörlerinin, diz OA'unda kuadriseps'in güçlendirilmesi büyük önem taşır. Alt ekstremité OA'unda özellikle su içinde gerçekleştirilen aerobik kondüsyon artırıcı egzersiz programlarının ağrıyı azalttığı ve fonksiyonel durumu iyileştirdiği, depresyon ve anksiyeteyi azaltarak yaşam kalitesini yükselttiği belirtilmektedir. Hastanın durumuna göre instabiliteyi önlemek için splint, ekleme binen yükü azaltmak için baston, yük absorban etkili topuk yastıkçığı da kullanılabilir (36,77,78).

Farmakolojik tedavi: Topikal, oral ve intraartikular olarak uygulanır. Halen mevcut tedavi şekilleri arasında opioid olmayan analjezikler en ön sırayı almaktadır. Parasetamol bunların başında gelir. Parasetamole cevap yeterli olmadığında düşük doz bir steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAID), eğer hala yeterli cevap alınamıyorsa tam doz bir NSAID tavsiye edilmektedir. Ancak NSAID'ların yan etki potansiyeli yüksek olup, kıkırdak harabiyetini çabuklaştırdığını gösteren çalışmalar vardır. NSAID'lara cevap vermeyen veya tolere edemeyen hastalarda opioid analjezikler kullanılabilir. Semptomatik tedavide topikal jel ve kremler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda kapsaisin substans P'ye etkisi nedeniyle faydalı bulunmaktadır (36,77,78).

OA'da inflamatuvar epizodlar glukokortikoid enjeksiyonu için endikasyon teşkil eder. İntraartiküler uygulanan orgotein, aprotinin ve hyalüronik asit üzerinde çalışmalar sürmektedir (36,77,78).

OA tedavisinde esas amaç, kıkırdak yıkımını azaltmak ve matriks üretimini arttırmak olduğu için son zamanlarda çalışmalar kondroprotektif bileşikler üzerine yoğunlaştırılmıştır. Bunlar glikozaminoglikan polisülfat (Artreparon®), glikozaminoglikan peptid (Rumalon®), sodyum pentosan polisülfat (Cartrofen®) dır. Bu konuda ayrıca tetrasiklin ve gen tedavisi üzerinde de çalışmalar devam etmektedir (36,77,78).

Cerrahi tedavi: Ciddi semptomatik OA'ı olan ve konservatif tedaviye cevap vermeyip, günlük yaşam aktivitelerinde önemli ölçüde ilerleyici kısıtlanması olan hastalar cerrahi endikasyon teşkil eder. Değişik endikasyonlarda uygulanan cerrahi işlemler; artroskopik yıkama, eklem debridmanı, kemik dekompresyonu, osteotomi ve artroplastiyi içerir (77).

OA'DA İNTRAARTİKÜLER STEROİD TEDAVİSİ

İlk kez Thorn 1950 yılında bir eklem içine hidrokortizon uygulamıştır. Bu tedavi ilkesi, intraartiküler enjeksiyon konusunda 1951'de 300, 1961'de 100.000'nin üzerinde

ve 1985’de 400.000’den fazla yayın yapan Hollander tarafından geliştirilmiştir (79). Hollander yaptığı bir çalışmada yirmi yıllık birdönemde, tekrarlayan enjeksiyon uygulanan 231 hastanın % 87’sinde semptomların tamamen gerilediğini göstermiştir.

Etkileri:

İntraartiküler kortikosteroidlerin etki mekanizması hakkında yeterli bilgi yoktur. Yapılan çalışmalarda intraartiküler glukokortikoid kullanımından sonra inflamasyonlu eklemden eritem, şişlik, sıcaklık ve duyarlılıkta azalma tespit edilmiştir (80). Aynı zamanda sinovyal sıvı hacminde de bir azalma söz konusudur. Çeşitli gözlemler bunun kortikosteroidin sinovyal kan damarları üzerindeki direkt etkisi ya da prostaglandin, histamin gibi vasküler geçirgenlik medyatörleri üzerindeki etkileri vasıtasıyla sinovyal kan akımını azaltmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (81). İntraartiküler kortikosteroid uygulanan hastaların ağrılarındaki azalma ve fiziksel fonksiyonlardaki düzelmenin antiinflamatuvar etkinin sonucu olduğu düşünülmekle birlikte, son yayınlarda lumbrikan etkili sinovyal sürfaktan salgılamasını arttırmak yoluyla da etkili olduğu bildirilmiştir (27,82). İntraartiküler kortikosteroidlerle hyalüronik asit sentezinin baskılandığını ileri süren çalışmalar da vardır (81). Bir çalışmada sinovyal sıvı komplemanlarında geçici bir azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (80). Toplam lökosit sayısı, polimorfonükleer lökosit sayısı ve asit fosfataz seviyesinde önemli derecedeki azalma en önemli etkileridir (83).

Kortikosteroidler kıkırdak kollajenolitik enzim sentezini azaltırlar (36,38,84). Bunu iki muhtemel yoldan gerçekleştirdikleri düşünülmektedir: İlki hücrel reseptör düzeyindeki etkiyle direkt olarak kondrositik enzim sentezini azaltmak, diğer yol ise inflame sinovyumdan kondrosit aktive eden faktörlerin sentezi ve/veya serbestleştirilmesini inhibe etmektir (1). Enzim seviyesindeki azalma en belirgin olarak kollajenazda görülmüştür. Metalloproteinazların doku inhibitörlerinde bu azalma daha

düşük düzeyde bulunmuştur. Bu durum kortikosteroidlerin kıkırdak yıkımını önlemede yetersiz kalmasına katkıda bulunabilir. Kortikosteroidler aynı zamanda sitokin üretimini baskılamak yoluyla da bu enzimlerin seviyesinde azalmaya yol açabilirler (84). Bunun yanında hayvan deneylerinde gerek mekanik gerekse kimyasal olarak oluşturulan kıkırdak hasarı sonrasında kortikosteroidlerin osteofit oluşumu ve fibrilasyonu azalttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (85,86).

İntraartiküler steroid tedavisi enjeksiyon yapılan eklemden lokal etkiler gösterdiği gibi uzak eklemlerde de sistemik etkilere sahiptir. Bu etkinin başlıca adrenal fonksiyonun geçici olarak baskılanmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (79,87,88). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada RA'de intraartiküler uygulamadan 28 gün sonra endojen kortizol düzeyleri tedavi öncesindeki değerlerine geri döndükleri halde eritrosit sedimentasyon hızı baskılanmış durumda kalmıştır. Yine aynı çalışmada tedaviden sonra 24 saat içinde en üst seviyeye ulaşan osteokalsin düzeylerinin iki hafta içinde tedavi öncesi değerlere geri döndüğü gözlenmiş ve intraartiküler kortikosteroid tedavisinin iskelet metabolizması üzerinde geçici bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür (88).

Komplikasyonları:

İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonunda enfeksiyon önemli bir risk olarak gösterilmekle birlikte günümüzde koşulların iyileştirilmesiyle bu risk en aza inmiştir. İlk yıllarda kristal sinoviti sık gözlenirken bugün kristalleri küçük modern preparatların kullanılmasıyla daha nadir görülmektedir (79).

Rosenberg kıkırdak hasarı gelişiminin genellikle kortikosteroid tedavisinin dozuna ve süresine bağlı olduğunu ve belirli bir kritik doz aşılıncaya kadar bunun ortaya çıkmadığını ileri sürmüştür (88). Dixon ve Graber inflamasyonun ortadan kaldırılmasının, bir kıkırdak hasarını, enjeksiyonun teorik olarak neden olacağından

daha yüksek oranda engelleyeceğini belirtmişlerdir (79). İnsan kıkırdak explantları ve primat modelleri kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar, kıkırdak üzerinde uzun dönemde zararlı etkileri göstermemiştir. Yıllarca büyük sayıdaki intrasinovyal enjeksiyonlara rağmen insanlarda glukokortikoid kaynaklı artropati çok az bildirilmiştir (88).

Özellikle fluorlu preparatların kullanılmasıyla enjeksiyon yerinde lokal deri atrofisi ve yağ nekrozu görülebilir (87).

1958’de Chandler ve Wright intraartikular kortikosteroid enjeksiyonları sonucu kalça ekleminde bir aseptik kemik nekrozu olgusu yayınlamışlardır. Bu komplikasyondan çok yüksek dozların ve sık enjeksiyonların sorumlu olabileceği düşünülmüştür (79,87).

Özellikle yüksek doz kortikosteroidlerin küçük eklemlere enjeksiyonundan sonra kapsül çevresi kalsifikasyonları bildirilmiştir. Bu kalsifikasyonlar asemptomatik kalabilir ve kendiliğinden rezorbe olabilir. Buna sebep olarak materyelin ponksiyon yerinden dışarıya çıkarak çevre dokuya yayılması gösterilmiştir. Enjeksiyondan sonra anafilaktik şoka kadar gidebilen allerjik reaksiyonlar çok nadir görülen diğer bir komplikasyonudur (79,87).

Kontrendikasyonları (87):

Mutlak kontrendikasyonları

İnfeksiyöz artritler

Bakteriyemi

Periartiküler sellülit ya da ülserasyon

Osteokondral fraktür

Eklemler protezi

Eklemler cerrahisinden birkaç gün önce

Osteomiyelitli bölgenin yakınına

Bakteriyel endokardit

Kontrol edilemeyen kanama ya da pıhtılaşma bozukluğu

Göreceli kontrendikasyonları

Antikoagülan tedavi

Eklem instabilitesi

Kuru eklem

Kontrolsüz diabetes mellitus

Hemartrozis

Dekubitus ülserleri

Tekrarlanan enjeksiyonlara cevabın olmayışı

Kalça eklemi

Pek çok araştırmacı kristal reaksiyonlarından ve sekonder artrozdan korunmada el ve ayak parmağı gibi küçük eklemler için sulu eriyiklerin tercih edilmesi gerektiği kanısındadırlar. Bu tür preparatlar tablo 4’de gösterilmiştir.

	Prednizolon asetat	Triamsinolon asetonid	Triamsinolon heksasetonid	Deksametason asetat
Büyük eklemler	50 mg	40 – 20 mg	20 – 10 mg	8 – 4 mg
Orta eklemler	25 mg	20 – 10 mg	10 – 5 mg	4 – 2 mg
Küçük eklemler	25 – 10 mg	10 – 5 mg	5 – 2 mg	2 – 1 mg

Tablo 4: İntraartiküler enjeksiyonlar için preparatlar ve dozları

Bütün kortikosteroidlerde farmakodinami aynıdır ve bu lokal tedavi için de geçerlidir. Ancak preparatlar kinetikleri yönünden önemli farklar gösterirler. Etkinin başlaması ve süresi için ester türü, kristal şekli ve büyüklüğü ve galenik form önemlidir. Örneğin esterleşmemiş bir preparat olan Triamsinolon hemen etki gösterirken,

esterleşmiş preparatta etki hidrolizden sonra ortaya çıkar. Amaç, eklemde uzun süren etki ve genel hormonal etkilerin azlığı olduğundan, eklem içinde uzun süre kalan (Tablo 5) ve en az rezorbe olan (Tablo 6) preparat en uygun olanıdır. Ortalama klinik etkinlik süreleri Tablo 7’de verilmiştir

Triamsinolon diasetat	1.3 gün
Metilprednizolon asetat	2.6 gün
Betametason asetat / fosfat	2.8 gün
Triamsinolon asetonid	3.8 gün
Triamsinolonheksasetonid	6.0 gün

Tablo 5: Değişik preparatların eklem içinde ortalama kalma süreleri
(Derendorf ve ark. göre)

Triamsinolondiasetat	% 90
Metilprednisolonasetat	%60
Betametasonasetat / fosfat	% 75
Triamsinolonasetonid	%65
Triamsinolonheksasetonid	% 38

Tablo 6: İntraartiküler uygulamadan üç gün sonra eklemden rezorbe olan ortalama miktarlar (Derendorf ve ark. göre)

	mg	Gün
Hidrokortison asetat	37.5	6.0
Prednisolon asetat	30.0	7.8
Deksametason asetat	5.0	7.6
Triamsinolon asetonid	30.0	14.2
Triamsinolon heksasetonid	20.0	21.2

Tablo 7: İntraartiküler uygulanan kortikosteroidlerin ortalama etki süreleri
(Hollander ve ark. göre)

Triamsinolonheksasetonid'in kinetik açıdan intraartiküler tedavi için en uygun preparat olduğu görülmektedir. Bu preparat, kristallerinin çok küçük olması nedeniyle en az oranda kristal sinovitlerine neden olur (79) ve çocuklarda da artrit tedavisinde güvenilir kabul edilmektedir (79,89,90,91).



HASTALAR VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı polikliniğine Haziran 1998 – Şubat 1999 tarihleri arasında dizlerinde ağrı ve şişlik yakınmasıyla başvuran, yapılan klinik, laboratuvar ve radyografik tetkikler sonucunda Amerikan Romatizma Derneği tarafından belirlenen kriterlere göre bilateral diz osteoartrozu tanımına uyan 25 olgu çalışmaya alındı.

Bunun için, tüm hastalarda ayrıntılı öyküyü takiben sistemik ve romatolojik muayene yapıldı. Hastalardan yaş, cins, ağırlık, boy, meslek, travma öyküsü, hastalık süresi, diğer hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ile ilgili bilgiler öğrenildi. Tüm hastalarda çalışmanın başlangıcında hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı , rutin biyokimyasal incelemeler, tam idrar tetkiki, CRP, RF, immünglobulinler (IgM, IgG, IgA), serum kompleman düzeyleri (C3c, C4), otoantikolar (ANA,AMA,ASMA,Anti-n DNA) incelendi; ön-arka, yan diz radyografileri değerlendirildi.. Enfeksiyöz artrit, romatoid artrit, gut artrit, sero (-) spondiloartrit tanısı alan ve sistemik hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldılar.

Klinik olarak sinovit tespit edilen diz hasta grubu, sinoviti olmayan karşı diz ise kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastalara çalışma protokolü ile ilgili bilgi verilip onayları alındı.

Klinik Değerlendirme : Ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyon WOMAC (The Western Ontario McMaster Universities) Osteoartroz İndeks'ine göre son bir haftalık durum sorgulanarak değerlendirildi. WOMAC OA indeksinde yeralan tüm parametreler Likert skalası kullanılarak puanlandırıldı (92). Buna göre ağrı, sertlik ve fonksiyonel kapasite için hastaların aşağıdaki skaladan kendilerine en uygun olanı seçerek belirtmeleri istendi:

Ağrı için;

- 1: Ağrı yok
- 2: Hafif ağrı
- 3: Orta derecede ağrı
- 4: Şiddetli ağrı
- 5: Çok şiddetli ağrı

Sertlik için;

- 1: Sertlik yok
- 2: Hafif sertlik
- 3: Orta derecede sertlik
- 4: Şiddetli sertlik
- 5: Çok şiddetli sertlik

Fonksiyonel kapasite için;

- 1: Zorluk çekmiyorum
- 2: Hafif derecede zorlanıyorum
- 3: Orta derecede zorlanıyorum
- 4: Fazla zorlanıyorum
- 5: Çok fazla zorlanıyorum

Hastaların ağrı bölümünü oluşturan 5 parametrenin toplamı **AĞRI-TOPLAM** puanı, sertlik bölümünü oluşturan 2 parametrenin toplamı **TOPLAM SERTLİK** puanı, fiziksel işlev bölümünü oluşturan 17 parametrenin toplamı fiziksel işlev (**Fİ**) puanı olarak değerlendirildi.

Lokal ısı artışı; var ya da yok şeklinde değerlendirildi (26).

Eklem duyarlılığı; 0–3 nokta skalasına göre değerlendirildi (26).

0 : Duyarlılık yok

1 : Duyarlı

2 : Hasta ürker

3 : Hasta bacağını çeker

Eklem effüzyonu; 0–3 nokta skalasına göre değerlendirildi (26).

0 : Effüzyon yok

1 : (+) şişlik

2 : Orta derecede effüzyon

3 : Gergin effüzyon varlığı

Eklem hareket açıklığı; fleksiyon ve ekstansiyon dereceleri goniometre ile ölçülerek belirlendi.

Düz bir zeminde 15m’lik mesafeyi **yürüme süresi**, standart bir sandalyede 10 defa oturup kalkma süresi (**OKS**), 12 basamaklı, 17cm. yüksekliğinde, 23cm eninde merdiveni **çıkma** ve **inme süresi** kronometre kullanılarak saniye cinsinden tespit edildi. Her defasında iki kez tekrarlanarak kısa olanı değerlendirmeye alındı (93).

Radyolojik Değerlendirme: Ayakta çekilen ön-arka ve yan diz radyografilerinden Kellgren ve Lawrence ölçütlerine göre diz OA'unun derecelendirilmesi yapıldı (94).

Evre 0 : Normal

Evre 1 : Eklem aralığında şüpheli daralma ve osteofit olasılığı

Evre 2 : Kesin osteofit, eklem aralığında daralma olmaması veya şüpheli olması

Evre 3 : Orta derecede osteofit, kesin daralma, bir miktar skleroz, olası deformite

Evre 4 : Geniş osteofit, belirgin daralma, şiddetli skleroz, kesin deformite

Sintigrafik Değerlendirme : Sintigrafik görüntüleme intraartiküler enjeksiyondan hemen önce ve 3 hafta sonra gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz 25 OA'lu hastaya üreticinin talimatlarına uygun olarak hazırlanan Tc-99m Poliklonal human immunglobulin G (Technescan HIG, Mallinckrodt Medical, Holland)'den 15 mCi (555 MBq) intravenöz olarak uygulandı. Enjeksiyondan 4 saat sonra ön, sağ yan ve sol yan projeksiyonlardan gama kamera (Starcam 3200 XRT, General Electric, Milwaukee, WI, USA) ile her iki diz için planar görüntüleme yapıldı (Şekil 9, 10). Görüntüler, bir Nükleer Tıp Uzmanı doktor tarafından hastaların klinik ve laboratuvar bulguları bilinmeden vizüel olarak değerlendirildi ve sonuçta 0 ile 3 arasında skorlandı (7).

0 : Tutulum yok

1 : Minimal aktivite artışı

2 : Orta derecede aktivite artışı (Çevre intravasküler aktiviteden az)

3 : Belirgin aktivite artışı (Çevre intravasküler aktiviteye eşit veya daha fazla)

Radyofarmosötiğe bağlı yan etki gözlenmedi.



Şekil 9: Tedavi öncesi Tc99m HIG sintigrafisi ile her iki dizdeki tutulumun anterior, sağ ve sol yan projeksiyonlarda görüntülenmesi



Şekil 10: Tedavi sonrası her iki dizde Tc99m HIG sintigrafisi ile anterior, sağ ve sol yan projeksiyonlarda alınan görüntüler.

İntra artiküler enjeksiyon : Bilateral diz OA’u olan 25 olgunun sinovit saptanan dizine intraartiküler enjeksiyon uygulandı. Hasta sırtüstü yatar pozisyondayken medial eklem aralığından, aseptik koşullarda, enjektör iğnesi ile girildi ve öncelikle aspire edilebilen en büyük miktarda sıvı eklemden uzaklaştırıldı. Elde edilen effüzyon miktarı (EFFMİK) kaydedildi.

İkinci aşamada iğne yerinde bırakılarak enjektör değiştirildi ve 1 ml Triamsinolon asetonid (40 mg/ml ; Kenacort-A enjektabl süspansiyon) içeren enjektör iğneye takılarak eklem boşluğuna verildi.

Hastalar tedavi öncesi ve tedaviden 3 hafta sonra klinik ve sintigrafik parametrelerle değerlendirildi.

İstatiksel değerlendirme : İstatiksel testler Statistical Package for Social Sciences. (SPSS) 6.5 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunda değerlendirilen parametrelerin tedavi öncesi, tedavi sonrası değerleri ve başlangıca göre değişim oranlarının grup içi ve gruplararası karşılaştırılması, Mann Whitney U Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı. Isı artışının tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki karşılaştırması Mc Nemar testi ile yapıldı.

Tc99m HIG sintigrafisi ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik parametreler ve radyografi arasındaki korelasyonlar, Pearson korelasyon matrisi ile değerlendirildi.

HIG sintigrafisinin ağrı, şişlik, ısı artışı ve duyarlılık için sensitivite, spesifisite, (+) ve (–) prediktif değerleri belirlendi.

A) AĞRI

- | | |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1. Düz zemin üzerinde yürümekle ağrı | (Ağrı-yürüme) |
| 2. Merdiven inip çıkmakla ağrı | (Ağrı-merdiven) |
| 3. Gece yatakta ağrı | (Ağrı-gece) |
| 4. Oturmak veya uzanmakla ağrı | (Ağrı-oturma) |
| 5. Ayakta durmakla ağrı | (Ağrı-ayakta) |

B) SERTLİK

- | | |
|--|------------------|
| 1. Sabah ilk yürüme sırasında sertlik | (Sabah sertliği) |
| 2. Gün içinde oturma, uzanma veya dinlenme sonrası sertlik | (Tutukluk) |

C) FİZİKSEL İŞLEV (Fİ)

1. Merdiven inme
2. Merdiven çıkma
3. Otururken ayağa kalkma
4. Ayakta durma
5. Yere eğilme (çömelme)
6. Düz zeminde yürüme
7. Arabaya binme-inme
8. Alışveriş yapma
9. Çorap giyme
10. Yataktan kalkma
11. Çorap çıkartma
12. Yatakta uzanma
13. Banyo küvetine girme-çıkma
14. Oturma
15. Tuvalete girme-çıkma
16. Ağır ev işleri
17. Hafif ev işleri

Tablo 8:WOMAC Osteoartroz İndeksi

BULGULAR

ACR kriterlerine göre OA tanımına uyan bilateral gonartrozlu 25 kişiden 50 diz çalışmaya alındı. Toplam olarak ağrısı olan 50 dizden 25'inde şişlik ve ısı artışı mevcuttu. Hastaların klinik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Hastaların yaşları 49–79 arasında (58.76 ± 7.40) değişmekte olup, 5'i erkek (%20), 20'si kadındı (% 80). Hastaların boyları 150–175 cm arasında (160.04 ± 6.93), ağırlıkları 64–107 kg arasında (78.08 ± 11.20), BMI ise 25–41 arasında (30.44 ± 3.53) değişmekteydi. Hastaların her iki dizindeki ağrı süresi 1 yıl ile 15 yıl (5.06 ± 3.75), bir dizindeki şişlik süresi ise 5 gün ile 150 gün arasındaydı (5.06 ± 3.75). Sinovit tespit edilen 25 eklemde 13'ünde sağ diz (% 52), 12'sinde sol diz (% 48) tutulumu mevcut idi.

	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Dağılım Aralığı
YAŞ (yıl)	58.76 ± 7.40	49–79
AĞIRLIK (kg)	78.08 ± 11.20	64 –107
BOY (cm)	160.04 ± 6.93	150 –175
BMI (kg / m ²)	30.44 ± 3.53	25.96 – 41.33
AĞRI SÜRESİ (yıl)	5.06 ± 3.75	1–15
ŞİŞLİK SÜRESİ (gün)	45.40 ± 40.07	5–150

Tablo 8: Hastaların klinik özellikleri

Hastaların radyolojik evrelemesi ise Tablo 9’da gösterildiği gibiydi.

		Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
RADYOLOJİK EVRELEME <i>Kellgren-Lawrence</i>	1	7	6
	2	13	15
	3	4	3
	4	1	1

Tablo 9: Hastaların radyolojik evreleri

OA’lu hastalarda Tc99m HIG sintigrafisi ile anterior, sağ ve sol lateral görüntülerde 4. saat sonunda tutulum olan eklemlerde uygun görüntüler elde edilirken, normal eklemlerde sadece background aktivitesi saptandı.

Ağrılı 50 dizden 31’inde sintigrafik tutulum saptanırken (%62) (doğru pozitif), sintigrafik tutulum olduğu halde ağrısı olmayan (yanlış pozitif) ve ağrısı olmayıp da sintigrafik tutulumu da olmayan (doğru negatif) diz yoktu. Ağrısı olduğu halde sintigrafik tutulumu olmayan 19 diz mevcuttu (yanlış negatif).

Şişlik ve ısı artışı olan toplam 25 eklemde 25’inde de değişik derecelerde sintigrafik tutulum saptanırken (%100) (doğru pozitif), şişlik ve ısı artışı olmayan 25 eklemde 6’sında (%24) sintigrafik olarak tutulum saptandı (yanlış pozitif). Sintigrafik tutulum olmayıp şişlik ve ısı artışı da olmayanların sayısı 19 idi (%76) (doğru negatif). Şişliği olduğu halde sintigrafik tutulumu olmayan yoktu (yanlış negatif) (Tablo 10).

Duyarlılığı olan toplam 28 eklemde 27’inde sintigrafik tutulumu olanların sayısı 27 idi (%96) (doğru pozitif). Duyarlılığı olduğu halde sintigrafik tutulumu olmayan 1 (%0.3) (yanlış negatiflik), sintigrafik tutulum olmayıp duyarlılığı da olmayan 18 (%64) (doğru negatif), duyarlılığı olduğu halde sintigrafik tutulumu olmayan 4 (%14) eklem mevcuttu (yanlış pozitif) (Tablo 11).

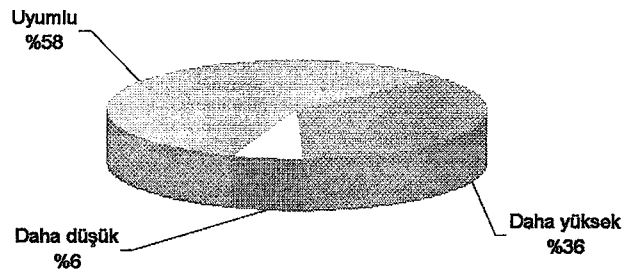
		ŞİŞLİK ve ISI ARTIŞI	
		Var	Yok
SİNTİGRAFI	Var	25	6
	Yok	0	19

Tablo 10: Dizlerde şişlik ve ısı artışına göre sintigrafik tutulumların dağılımı

		DUYARLILIK	
		Var	Yok
SİNTİGRAFI	Var	27	4
	Yok	1	18

Tablo 11: Dizlerde duyarlılığa göre sintigrafik tutulumların dağılımı

Toplam 50 hastanın 29'unda (%58) şişlik skorlarıyla sintigrafik skorları uyumlu olup, 18 hastada (%36) sintigrafik skor, şişlik skorundan yüksek, 3 hastada (%6) ise düşük idi (Şekil 11).



Şekil 11: Sintigrafı ile klinik eklem skorları arasındaki uyumluluk

Tedavi öncesi değerlendirildiğinde, çalışma grubunda tüm klinik ve sintigrafik parametreler kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklıyken ($p<0.001$) radyografi her iki grupta da benzerdi ($p=1$) (Tablo12).

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
AĞRI-YÜRÜME	3.56 ± 0.82	1.20 ± 0.40	< 0.001
AĞRI-MERDİVEN	4.36 ± 0.70	1.52 ± 0.71	< 0.001
AĞRI-GECE	3.16 ± 0.62	1.12 ± 0.33	< 0.001
AĞRI-OTURMA	2.92 ± 0.57	1.00 ± 0.00	< 0.001
AĞRI-AYAKTA	3.36 ± 0.86	1.20 ± 0.40	< 0.001
AĞRI-TOPLAM	17.36 ± 3.21	6.04 ± 1.67	< 0.001
DUYARLILIK	1.84 ± 0.47	0.12 ± 0.33	< 0.001
SİSLİK	1.88 ± 0.83	0	< 0.001
RADYOGRAFİ	1.96 ± 0.78	1.96 ± 0.73	$= 1$
HIG	2.36 ± 0.70	0.32 ± 0.62	< 0.001

Tablo 12: Çalışma ve kontrol grubunda kullanılan parametrelerin tedavi öncesi ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

İntraartiküler steroid enjeksiyonu uygulanan 25 hastanın 2'si kontrole gelmedi, 3'ü ise klinik muayene kontrolü yapıldığı halde kontrol sintigrafileri kaybolduğu için değerlendirmeye alınamadı. Tedavi sonrası klinik olarak değerlendirilen 23 hastanın çalışma grubunu oluşturan dizlerinde tüm parametrelerde anlamlı düzelme saptanırken ($p<0.001$), kontrol grubunu oluşturan dizlerinde anlamlı düzelme yoktu ($p>0.05$) (Tablo13). Çalışma grubunda ısı artışı bulguları için McNemar testi ile yapılan değerlendirmede anlamlı derecede düzelme saptandı ($p=0,0001$)(Tablo14).

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
AĞRI-YÜRÜME	3.56 ± 0.82	1.43 ± 0.58	<0.001
AĞRI-MERDİVEN	4.36 ± 0.70	1.73 ± 0.75	<0.001
AĞRI-GECE	3.16 ± 0.62	1.21 ± 0.51	<0.001
AĞRI-OTURMA	2.92 ± 0.57	1.08 ± 0.28	<0.001
AĞRI-AYAKTA	3.36 ± 0.86	1.39 ± 0.58	<0.001
AĞRI-TOPLAM	17.36 ± 3.21	6.86 ± 2.41	<0.001
SABAH SERTLİĞİ	3.48 ± 1.00	1.74 ± 0.75	<0.001
TUTUKLUK	2.64 ± 0.17	1.43 ± 0.73	<0.001
TOPLAM SERTLİK	6.12 ± 1.81	3.17 ± 0.29	<0.001
Fİ	58.64 ± 12.18	27.38 ± 11.39	<0.001
DUYARLILIK	1.84 ± 0.47	0.13 ± 0.34	<0.001
ŞİŞLİK	1.88 ± 0.83	0.26 ± 0.54	<0.001
FLEKSİYON	119.40 ± 13.02	136.30 ± 7.72	<0.001
EKSTANSİYON	-1.80 ± 2.84	-0.87 ± 1.94	= 0.05
YÜRÜME SÜRESİ	15.57 ± 2.03	13.28 ± 2.03	<0.001
İNME SÜRESİ	12.73 ± 2.03	10.98 ± 2.24	<0.001
CIKMA SÜRESİ	11.94 ± 2.26	10.11 ± 2.17	<0.001
OKS	27.42 ± 3.69	24.68 ± 4.22	<0.001
HİG	2.36 ± 0.70	0.95 ± 1.05	<0.001

Tablo 13: Çalışma grubunda kullanılan parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

		TEDAVİ SONRASI	
		Var	Yok
TEDAVİ ÖNCESİ	Var	3	20
	Yok	1	19

Tablo 14: Tedavi öncesi ve sonrasında çalışma grubundaki dizlerde ısı artışı bulguları

Tedavi sonrası bulgular değerlendirildiğinde, çalışma grubu ile kontrol grubu arasında duyarlılık, ısı artışı ve şişlik açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Diğer bir deyişle, çalışma grubunun tedavi sonrası değerleri kontrol grubunun değerleri ile benzerlik gösterecek kadar düzelmişti. Toplam ağrı skoru ve düz zeminde yürümekle

AĞRI- VEN	1.73 ± 0.75	1.40 ± 0.59	AD
AĞRI-GECE	1.21 ± 0.51	1.10 ± 0.30	AD
AĞRI-OTURMA	1.08 ± 0.28	1.00 ± 0.00	AD
AĞRI-AYAKTA	1.39 ± 0.58	1.20 ± 0.41	AD
AĞRI-TOPLAM	6.86 ± 2.41	5.80 ± 1.43	< 0.05
DUYARLILIK	0.13 ± 0.34	0.10 ± 0.30	AD
SİSLİK	0.26 ± 0.54	0.05 ± 0.22	AD
HIG	0.95 ± 1.05	0.35 ± 0.67	< 0.05

AD= Anlamlı Değil

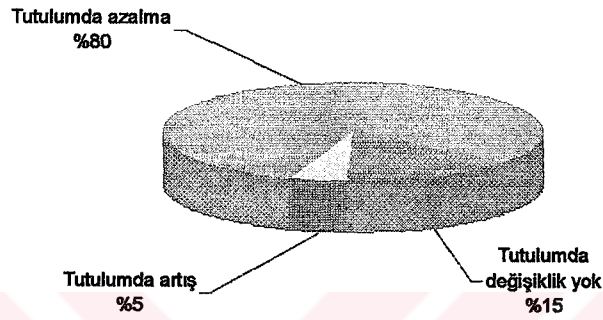
Tablo 15: Çalışma ve kontrol grubunda kullanılan parametrelerin tedavi sonrası ortalama ve standart sapma değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Tedavi sonrasında, klinik ve sintigrafik bulgulara tedavi öncesine göre oluşan değişim oranları dikkate alındığında, çalışma grubunda tüm parametrelerde kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazla değişim olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo16).

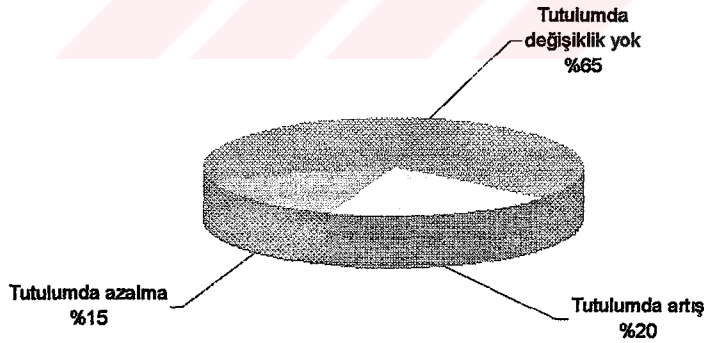
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
AĞRI-YÜRÜME	-2.13 ± 0.91	-0.10 ± 0.30	< 0.001
AĞRI-MERDİVEN	-2.60 ± 1.03	-0.10 ± 0.44	< 0.001
AĞRI-GECE	-1.91 ± 0.79	-0.02 ± 0.03	< 0.001
AĞRI-OTURMA	-1.78 ± 0.59	0.00	< 0.001
AĞRI-AYAKTA	-1.95 ± 0.92	0.00	< 0.001
AĞRI-TOPLAM	-10.39 ± 3.81	-0.20 ± 0.69	< 0.001
DUYARLILIK	-1.78 ± 0.51	0	< 0.001
SİSLİK	-1.65 ± 0.64	0	< 0.001
HIG	-1.35 ± 1.13	0.05 ± 0.60	< 0.001

Tablo 16: Çalışma ve kontrol grubunda kullanılan parametrelerin başlangıca göre değişim ortalamalarının karşılaştırılması. (-) 'lik düzelme anlamındadır.

Hastaların tedavi öncesi ve steroid enjeksiyonundan üç hafta sonraki kontrollerinde saptanan sintigrafik bulgular incelendiğinde, çalışma grubunda (n=20), 16 kişide tutulumda azalma (%80), 1 kişide artma (% 5) saptanırken, 3 kişide değişiklik gözlenmedi (% 15) (Şekil 12). Kontrol grubunda ise(n=20), 3 kişide tutulumda azalma (%15), 4 kişide artma (%20) olurken, 13 kişide değişiklik yoktu (% 65) (Şekil 13).



Şekil 12: Çalışma grubunda tedavi sonrası sintigrafik tutulumdaki değişimler



Şekil 13: Kontrol grubunda tedavi ile sintigrafik tutulumdaki değişimler

Hastaların klinik, sintigrafik ve radyografik skorlamalarının tedavi öncesi ve sonrası bulguları Tablo 17’de gösterilmiştir.

No	Toplam Ağrı		Isı Artışı		Duyarlılık		Şişlik		HIG		Rady.
	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	
1	12	7	1	1	1	0	1	0	1	2	1
2	16	11	1	0	2	0	3	1	2	2	3
3	19	7	1	0	2	0	3	1	3	0	4
4	19	5	1	0	2	0	3	0	3	1	2
5	22	8	1	0	2	0	3	1	3	3	2
6	23	8	1	1	2	1	3	1	3	-	2
7	22	10	1	0	2	0	1	0	3	2	2
8	19	5	1	0	2	0	1	0	3	0	2
9	18	10	1	0	2	0	2	0	3	3	2
10	19	5	1	0	1	0	1	0	3	0	2
11	20	5	1	0	2	0	3	0	3	-	3
12	21	-	1	-	1	-	2	-	3	-	2
13	19	6	1	0	2	0	2	0	3	2	2
14	19	5	1	0	2	0	2	0	3	0	2
15	16	14	1	1	2	1	3	2	2	1	1
16	16	5	1	0	1	0	1	0	2	0	2
17	16	-	1	-	1	-	1	-	2	-	1
18	17	7	1	0	3	0	1	0	2	1	1
19	15	8	1	0	2	0	1	0	2	1	2
20	17	5	1	0	2	0	2	0	2	0	1
21	17	6	1	0	2	0	1	0	2	0	3
22	16	5	1	0	2	1	2	0	2	1	3
23	14	5	1	0	2	0	2	0	2	-	1
24	11	5	1	0	2	0	1	0	1	0	1
25	11	6	1	0	2	0	2	0	1	0	2
1	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1
2	9	10	0	1	0	1	0	1	1	2	2
3	9	7	0	0	0	0	0	0	1	0	4
4	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2
5	6	6	0	0	1	1	0	0	0	1	2
6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	-	2
7	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2
8	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2
9	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2
10	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2
11	6	6	0	0	0	0	0	0	0	-	3
12	6	-	0	-	0	-	0	-	0	-	2
13	9	7	0	0	1	0	0	0	2	1	2
14	6	6	0	0	0	0	0	0	1	0	2
15	9	9	0	0	0	0	0	0	1	2	1
16	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2
17	7	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1
18	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1
19	6	6	0	0	0	0	0	0	0	1	2
20	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1
21	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0	3
22	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	3
23	10	5	0	0	1	1	0	0	2	-	1
24	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2
25	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2

Tablo 17: Tüm hastaların toplam ağrı, lokal ısı artışı, duyarlılık, şişlik, sintigrafik skorları ve radyolojik evrelemelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri.

* İlk 25 hasta çalışma grubunu, son 25 hasta kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Tedavi öncesi tüm OA'lu hastaların toplam ağrı skorlarıyla effüzyon miktarı dışındaki klinik parametreler arasında pozitif korelasyon saptanırken ($p<0,001$) radyografi ile korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Şişlik skorlarıyla effüzyon miktarı ve diğer klinik parametreler arasında değişen anlamlılık düzeylerinde pozitif korelasyon mevcutken, radyografi ile arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tc99m HIG sintigrafisi de effüzyon miktarı dışında tüm klinik parametrelerle pozitif korelasyon gösteriyordu ($p<0.001$). Radyografi ile sintigrafik tutulum arasında ise korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo20).

	Korelasyon Katsayısı	p
TOPLAM SERTLİK	0.6729	< 0.001
Fİ	0.8583	< 0.001
DUYARLILIK	0.8607	< 0.001
ISI ARTIŞI	0.9142	< 0.001
ŞİŞLİK	0.8468	< 0.001
EFFMIK	0.3802	AD
RADYOGRAFİ	0.1102	AD
HIG	0.9613	< 0.001

AD= Anlamlı Değil

Tablo 18: Hastaların tedavi öncesinde toplam ağrı skoru ile diğer klinik, radyografik ve sintigrafik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri

	Korelasyon Katsayısı	p
AĞRI-TOPLAM	0.8468	< 0.001
TOPLAM SERTLİK	0.4523	< 0.05
Fİ	0.4926	< 0.05
DUYARLILIK	0.8210	< 0.001
ISI ARTIŞI	0.8523	< 0.001
EFFMIK	0.9324	< 0.001
RADYOGRAFI	0.1378	AD
HİG	0.7945	< 0.001

AD= Anlamlı Değil

Tablo 19: Hastaların tedavi öncesinde şişlik skoru ile diğer klinik, radyografik ve sintigrafik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri

	Korelasyon Katsayısı	p
AĞRI-TOPLAM	0.9613	<0,001
TOPLAM SERTLİK	0.6550	<0,001
Fİ	0.9100	<0,001
ŞİŞLİK	0.7945	<0,001
DUYARLILIK	0.8249	<0,001
ISI ARTIŞI	0.8429	<0,001
EFFMIK	0.3737	AD
RADYOGRAFI	0.1214	AD

AD= Anlamlı Değil

Tablo 20: Hastaların tedavi öncesinde sintigrafi skoru ile diğer klinik ve radyografik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri

Tedavi sonrası hastaların toplam ağrı skorlarıyla diğer klinik parametreler arasında değişen anlamlılık düzeylerinde pozitif korelasyon saptanırken, radyografi ile korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo21).

Şişlik skorlarıyla radyografi arasında korelasyon saptanmazken ($p>0.05$) diğer klinik ve sintigrafik parametreler arasında değişen anlamlılık düzeylerinde pozitif korelasyon vardı (Tablo22).

Tc99m HIG sintigrafisi ile duyarlılık ve radyografi arasında korelasyon saptanmazken ($p>0.05$) diğer klinik parametrelerle değişen anlamlılık düzeylerinde pozitif korelasyon mevcut idi (Tablo 23).

	Korelasyon Katsayısı	p
TOPLAM SERTLİK	0.9048	< 0.001
Fİ	0.8650	< 0.001
DUYARLILIK	0.3949	< 0.01
ISI ARTIŞI	0.5287	< 0.001
ŞİŞLİK	0.7282	< 0.001
RADYOGRAFİ	0.1150	AD
HIG	0.6807	< 0.001

AD= Anlamlı Değil

Tablo 21: Hastaların tedavi sonrası toplam ağrı skoru ile diğer klinik, radyografik ve sintigrafik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri

	Korelasyon Katsayısı	p
AĞRI-TOPLAM	0.7282	< 0.001
TOPLAM SERTLİK	0.5365	< 0.01
Fİ	0.4862	< 0.05
DUYARLILIK	0.5406	< 0.001
ISI ARTIŞI	0.6271	< 0.001
RADYOGRAFİ	0.1399	AD
HIG	0.3327	< 0.05

AD= Anlamlı Değil

Tablo 22: Hastaların tedavi sonrasında şişlik ile diğer klinik, radyografik ve sintigrafik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri

	Korelasyon Katsayısı	p
AĞRI-TOPLAM	0.6807	< 0.001
TOPLAM SERTLİK	0.5272	< 0.05
FI	0.6029	< 0.01
ŞİŞLİK	0.3327	< 0.05
DUYARLILIK	0.2199	AD
ISI ARTIŞI	0.3182	< 0.05
RADYOGRAFİ	- 0.0355	AD

AD= Anlamlı Değil

Tablo 23: Hastaların tedavi sonrasında sintigrafi ile diğer klinik ve radyografik parametreler arasındaki korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyleri

Çalışma grubunda tedavi sonrasında, sintigrafik parametrelerdeki başlangıca göre değişim oranları ile klinik parametrelerdeki değişim oranları arasındaki korelasyon analiz sonuçları Tablo 24’te gösterilmiştir. Gece ağrısı ve oturma sırasında ağrı dışındaki ağrı altgrupları, toplam ağrı skoru, fiziksel işlev skoru, merdiven inip çıkma ve oturup kalkma sürelerinin değişim oranı, sintigrafi skorundaki değişim oranı ile değişen anlamlılık düzeylerinde pozitif korelasyon gösteriyordu.

	Korelasyon Katsayısı	p
AĞRI-YÜRÜME	0.4731	< 0.05
AĞRI-MERDİVEN	0.7262	< 0.001
AĞRI-GECE	0.3257	AD
AĞRI-OTURMA	0.3998	AD
AĞRI-AYAKTA	0.6448	< 0.01
AĞRI-TOPLAM	0.5996	< 0.01
SABAH SERTLİĞİ	0.3200	AD
TUTUKLUK	0.0503	AD
TOPLAM SERTLİK	0.2048	AD
FI	0.6260	< 0.01
DUYARLILIK	0.0354	AD
ISI ARTIŞI	0.4062	AD
ŞİŞLİK	0.0115	AD
FLEKSİYON	- 0.2132	AD
EKSTANSİYON	- 0.2557	AD
YÜRÜME SÜRESİ	0.3240	AD
İNME SÜRESİ	0.5237	< 0.05
ÇIKMA SÜRESİ	0.6396	< 0.01
OXS	0.5016	< 0.05

Tablo 24: Çalışma grubunda sintigrafide başlangıca göre değişim ile klinik parametrelerdeki başlangıca göre değişim arasındaki korelasyon katsayıları ve anlamlılık düzeyi

Çalışmamızda duyarlılık (=sensitivite); eklem şişliği (effüzyonu) veya ağrı veya eklemden duyarlılık veya ısı artışı varlığında sintigrafik olarak pozitif tutulum olması şeklinde tanımlandı(12). Tc99mHIG sintigrafisinin duyarlılığı şişlik ve ısı artışı olan eklemleri saptamada en yüksek (%100), ağırlı eklemleri saptamada ise en düşük (%62) değerdedi (Tablo 25).

Özgünlük (=spesifisite) ise eklemden şişlik veya ağrı veya duyarlılık veya ısı artışı yokluğunda sintigrafik tutulum olmaması şeklinde tanımlandı(12). Tc99m HIG sintigrafisinin ağırlı eklemleri saptamada özgünlüğü yoktu. Buna karşın şiş ve ısı artışı

olan eklemleri saptamada %76, duyarlı eklemleri saptamada %81 özgünlüğü vardı (Tablo 25).

Pozitif prediktif değer Tc99m HIG sintigrafisi pozitif olan eklemler içinde ağrı veya şişlik veya ısı artışı veya duyarlılık olan eklemlerin yüzdesi şeklinde tanımlandı(12). Pozitif prediktif değer ağrı için %100, eklemde duyarlılık için %87, ısı artışı ve şişlik için ise %80 idi (Tablo 25).

Negatif prediktif değer ise Tc99m HIG sintigrafisi negatif olan eklemler içinde ağrı veya şişlik veya ısı artışı veya duyarlılık olmayan eklemlerin yüzdesi şeklinde tanımlandı (12). Negatif prediktif değer şişlik ve ısı artışında %100 , duyarlılık için %94 idi. Tc99m HIG sintigrafisi ağrı için negatif prediktif değere sahip değildi (Tablo 25).

	Duyarlılık %	Özgünlük %	+prediktif değer (%)	- prediktif değer (%)
Ağrı	62	0	100	0
Şişlik	100	76	80	100
Isı	100	76	80	100
Eklemde Duyarlılık	96	81	87	94

Tablo 25: Hastalarda klinik parametrelere göre Tc99m HIG sintigrafisinin duyarlılık, özgünlük, (+) ve (-) prediktif değerleri

TARTIŞMA

Artiküler kıkırdığın ilerleyici hasarıyla seyreden OA (1), sakatlığın en önemli nedenleri arasında yer almakta olup beklenen yaşam süresinin artışı ile daha da önem kazanmaktadır (29). Nedeni ve patogenezi henüz kesinlik kazanamamış olan OA'da (1,2,3) sinovyal membranın kronik inflamasyonu, sıklıkla görülmekte ve kıkırdak hasarında önemli rol oynamaktadır (1). Bir çok çalışma OA'lu hastaların sinovyal membranlarındaki inflamatuvar değişikliklerin, yerine göre, RA gibi inflamatuvar artrit olan hastalarda görülenlerden farklı olmadığını ortaya koymuştur (5,8,11).

İnflamasyon, romatizmal hastalıkların sık görülen bir belirtisidir ve artrit aktivitesi klinisyenlerin tedavi stratejisini belirlemede dominant klinik değişkendir. OA'da ve diğer inflamatuvar eklem hastalıklarında eklem inflamasyonunu değerlendirmek ve eklem aktivitesini göstermek için kullanılan yöntemler yetersizdir (7,11,12,13,22,23,26,74). Günümüzde halen eklem ağrısı ve şişliğinin subjektif skorlaması kullanılmaktadır (7,11,12,13,23). Bu nedenle eklem tutulumunun değerlendirilmesinde MRG ve radyoizotop uptake'i gibi objektif testlerin geliştirilmesi için pek çok çaba harcanmıştır (11).

1950'li yıllardan beri bu amaçla pek çok radyofarmasötik ajan kullanılmıştır. Tc-perteknetat ve Tc-fosfonatlar bu amaçla en sık kullanılan ajanlardır. Ancak bunlar genelde vasküler havuzu ve kemikteki olayları yansıtır. Özgünlük düşüktür, çünkü tüm

artiküler ve periartiküler hastalıklarda kan akımı artacağından artmış tutulum saptanabilir. Artmış tutulum kemik remodelling'i nedeniyle olabilir ki bu şişlik ve akut sinovit ile ilişkili değildir (7,13,63,65). Bu yüzden daha özgün olarak sinovyal inflamasyonu yansıtacak ajanlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu amaçla Ga-67-sitrat, In-111-klorid , In-111 veya Tc-99m işaretli lökositler , Tc99m işaretli lipozomlar ve Tc99m-nanokolloidler kullanılmıştır(63). In-111-HIG'in enfeksiyon ve inflamasyonu göstermedeki rolü farelerde ve insanlarda gösterilmiştir (95,96). Ancak bunların hiçbiri uygulama zorlukları ve diğer nedenlerden ötürü rutin kullanıma girememiştir.

Buschombe ve arkadaşları 1990 yılında Tc99m HIG'in enfeksiyondaki rolünü göstermişlerdir (97).Palermo ve arkadaşları kas-iskelet sistemi inflamasyonunda Tc99m işaretli MDP, lökositler ve HIG 'i karşılaştırmışlar ve HIG'in kas-iskelet sistemi inflamasyonunu saptamada en uygun yöntem olduğunu belirtmişlerdir(17). Jimenez ve arkadaşları kas-iskelet sistemindeki inflamasyon bölgelerinde Tc99m HIG'in duyarlılığını diğer bölgelere göre oldukça yüksek bulmuşlardır.(72)

Son yıllarda Tc99m HIG sintigrafisi sinovyal inflamasyonu iyi göstermesi ve uygulama kolaylığı nedeniyle uygun bir yöntem olarak önem kazanmaktadır. İlk defa 1989 yılında Bredveld ve arkadaşları farelerde kollajen öncülü kronik artrit modelinde Tc99m HIG sintigrafisi ile Tc99m insan serum albumini (HSA) ve Tc99m nanokolloidi karşılaştırmış ve Tc99m HIG sintigrafisinin inflamasyon şiddetini ölçmede faydalı olduğunu göstermişlerdir (16). 1991 yılında Vander Lubbe ve arkadaşları 8 RA'lı hastada klinik bulgular ile sintigrafik bulgular arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (15). Ancak görüldüğü gibi bu çalışmada olgu sayısı düşüktür.

1995 yılında Jamar ve arkadaşları 34 RA'lı hastada Tc99m HIG sintigrafisi skorları ile klinik skorlar arasında yüksek korelasyon saptamışlardır (11). Yine aynı çalışmada OA dahil olmak üzere diğer değişik inflamatuvar, RA dışı artritlerde de

Tc99m HIG'in sinovyal tutulumu gözlenmiş ve sinovyal görüntülemenin inflamasyonun kaynağından çok inflamatuvar fenomene daha fazla bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden Tc99m HIG sintigrafisi ile görüntülemenin her zaman klinik bilgi ve serolojik sonuçlarla birlikte yorumlanması gereği üzerinde durulmuştur.

Biz de çalışmamızda Jamar'ın çalışmasıyla uyumlu olarak Tc99m HIG sintigrafi skorları ile effüzyon miktarı haricindeki tüm klinik skorların tedavi öncesi değerleri arasında yüksek korelasyon saptadık. Ayrıca 50 OA'lu dizden çalışma grubuna dahil edilen sinovitli dizler klinik olarak kontrol grubundan anlamlı derecede daha şiddetli klinik bulgular sergilerken, sintigrafik bulgular da aynı yönde anlamlı farklılık gösteriyordu. Bu sonuç bize Tc99m HIG sintigrafisinin, klinik olarak tespit edilen eklem inflamasyonunu gösterebildiğini ispatlamaktadır.

Jamar ve arkadaşlarının çalışmalarında klinik ve sintigrafik eklem skorları arasında %61 oranında uyumlu skorlar gözlenirken, %31'inde sintigrafik skor klinik skordan daha yüksek, %8'inde ise daha düşük bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %58, %36, %6 olup, Jamar'ın sonuçlarıyla benzerdir. Bu sonuçlar bize Tc99m HIG sintigrafisinin inflamasyonun şiddetini de kantitatif olarak gösterebileceği görüşünü destekler niteliktedir.

1993 yılında De Bois ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada 30 RA'li hastada Tc99m HIG sintigrafisi ile hem şişlik, hem de ağrı skorları arasında korelasyon bulunmuştur (12). Ancak şişlik ile olan korelasyonun ağrı ile olan korelasyondan daha fazla olduğu saptanması nedeniyle şişliğin Tc99m HIG için esas prediktif faktör olduğunu ifade etmişler ve şişliğin inflamasyonun bir göstergesi iken, ağrının daha çok eklem destrüksiyonunu gösterdiğini belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda hem ağrı, hem de şişlik ile sintigrafi arasında yüksek korelasyon saptadık. De Bois in çalışmasının tersine, ağrı ile olan korelasyon şişlik ile olandan daha fazla

idi.Bunun sebebi; De Bois'in çalışmasında ağrı üç nokta skalasına göre değerlendirilmişken, bizim ağrıyı beş ölçekten oluşan inflamasyonun ağrıya yansıdığı daha ayrıntılı parametreler ile değerlendirmemiz olabilir.

Bilindiği gibi OA'da inflamasyon, tek başına bir ağrı sebebi değildir. Subkondral kemikte intraossöz basıncın artması, osteofitler tarafından periostun yükselmesi, subkondral kemikte mikrofraktürler, kapsüler gerginlik, deformiteler, müsküler değişiklikler ve periosteal sinir sonlanmalarının irritasyonu gibi ağrıya yol açan pek çok faktör mevcuttur.(36,57,58) OA'da eklem şişliği de tek başına inflamasyonla açıklanamaz, çünkü eklem kenarlarındaki yumuşak doku, kırıldak ve kemiğin proliferatif değişiklikleri de eklem şişliğinin bir sebebi olabilir (57,58).

Biz çalışmamızda eklem şişliğini effüzyona göre değerlendirdik ve klinik olarak saptadığımız effüzyon derecesi ile elde ettiğimiz effüzyon miktarı arasında pozitif korelasyon olduğunu gördük. Bu yüzden inflamasyon göstergesi olarak, şişliğin, Tc99m HIG sintigrafisi için esas prediktif faktör olduğunu düşündük.

Çalışmamızda effüzyon miktarı ile sintigrafik tutulum arasında bir korelasyon saptayamadık.Bu sonuç bize sinovyal sıvının kendisinin tek başına HIG birikimini tayin etmediğini belirtmektedir. Jamar ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında RA, PsA, OA gibi hasta gruplarında HIG sintigrafisi ile tutulum saptarken, şiddetli kondropati ve hidrartrozisi olan hastaların eklemlerinde tutulum olmadığını görmüşler ve aynı sonuca varmışlardır (11).

Çalışmamızda De Bois'in çalışmasıyla uyumlu olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası ayrı ayrı değerlendirildiğinde radyografik skorlarla ne klinik ne de sintigrafik skorlar arasında korelasyon saptanmamıştır (12). Ayrıca çalışma ve kontrol grubu arasında sintigrafik skorlar anlamlı farklılık sergilerken radyografik skorlar benzerdi.

Buradan yola çıkarak OA'da Tc99m HIG sintigrafik tutulumunun, dolayısıyla eklem inflamasyonunun anatomik değişikliklerden bağımsız olduğu sonucuna varabiliriz.

Yapılan bir çalışmada aktif sinoviti olan RA'li hastalardaki Tc99m HIG sintigrafi skorları aktif olmayanlara göre istatistiksel olarak farklı iken kemik kompartman ajanı olan Tc99m HDP sintigrafisinde böyle bir fark saptanamamış; RA'li hastalarda erezyon olan ve olmayan grup arasında Tc99m HIG sintigrafisi ile fark saptanırken Tc99m HDP sintigrafisi ile fark tespit edilememiştir. Ayrıca RA'li hastalarda Tc99m HIG sintigrafik tutulumu OA'lu hastalardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla iken Tc99m HDP sintigrafisiyle her iki grup hasta arasında fark saptanamamıştır. Bu nedenle yazarlar Tc99m HIG sintigrafisinin destrüksiyondan ziyade inflamasyonu gösterdiğini ve bunun da muhtemelen tutulum mekanizmalarından kaynaklandığını belirtmişlerdir (71). Difosfonatların kemikteki absorpsiyonu periartiküler kemikteki kan akımının artmasına sekonderdir veya yeni kemik oluşumuyla ilgilidir. Difosfonat bileşiklerinin uptake'inin osteoblastların lokal aktiviteleriyle ilgisi olduğu rapor edilmiş; aynı zamanda, metabolik kemik hastalığı ve kemik metastazı gibi, kemik turnover'nın arttığı durumlarda da bu söz konusu olmuştur (71). Yine yapılan bir diğer çalışmada Tc99m HIG sintigrafisinin RA'li hastalarda sinoviti tespit ve ölçümünde objektif bir yöntem olduğu ve aktif inflamasyonu olan eklemleri olmayanlardan ayırdığı, Tc99m DPD'nin ise ayıramadığı saptanmıştır (98).

Pons'un çalışmasında klinik olarak bulgu veren eklemlerin %86'sında ve klinik bulgu vermeyen eklemlerin ise %5'inde Tc99m HIG sintigrafisi ile tutulum saptanmıştır (24). Bu çalışmada ayrıca klinik olarak bulgu vermeyen eklemlerde aktif olanlara göre anlamlı derecede düşük tutulum oranları tespit edilmiş, ancak kantitatif oranlar klinik olarak hafif, orta veya şiddetli etkilenen eklemler arasında fark

göstermemiştir. Bu nedenle klinik tutulumun derecelendirmesinde yararlı olmadığını belirtmişlerdir.

Jamar ve arkadaşları klinik bulgusu olan eklemlerin %88'i ve klinik bulgusu olmayanların %17'sinde Tc99m HIG ile tutulum saptamışlardır. Ancak bu çalışmaya klinik olarak muayenesi zor olan eklemler de dahil edilmiştir (11).

Liberatore ve arkadaşlarının çalışmalarında 20 RA'li hastada, klinik bulgu olan tüm eklemlerde (%100) Tc99m HIG sintigrafisi ile tutulum saptanırken, klinik bulgu olmayan eklemlerin %8'inde tutulum saptanmıştır (99). Liberatore yanlış pozitif sonuçları, klinik muayenenin erken lezyonları saptayamayabileceği şeklinde değerlendirmiş ve inflamasyonun klinik bulgu vermeden erken evrede olabileceğini bildirerek, hastalığın başlangıç fazında Tc99m HIG sintigrafisinin diğer tanı yöntemlerine göre daha üstün olduğunu ileri sürmüştür.

Bizim çalışmamızda ise ağrısı olan toplam 50 eklemin 31'inde (%62) sintigrafik tutulum saptanırken ağrısı olmadığı halde tutulum olan eklem yoktu. Şişlik olan 25 eklemin tamamında (%100) tutulum varken şişlik olmayan 25 eklemin 6'sında (%24) tutulum saptandı. Görüldüğü gibi ağrı ve şişlik olan eklemlerin büyük kısmında sintigrafik tutulum saptanmıştır. Ancak ağrısı olan eklemlerde Tc99m HIG sintigrafisi ile tutulum yüzdeleri Liberatore ve Pons'un çalışmaları ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Liberatore'nin hastaları erken evrede RA'li hastalar olup eklemde inflamasyon ön planda, destrüktif lezyon geri plandadır. Bizim hastalarımız ise destrüktif lezyonları ön planda olan OA'li hastalardır; ağrılı eklemlerde sintigrafik tutulum oranları bu yüzden düşük saptanmış olabilir.

Klinik olarak şişlik olmayan eklemlerin %24'ünde sintigrafik tutulum saptanması yanlış pozitif sonuç değilse, Tc99m HIG sintigrafisinin klinik olarak saptanamayan eklem inflamasyonunu tahmin edebileceğini düşündürmektedir. Nitekim

OA'da klinik bulgu yokken histolojik olarak sinovyal inflamasyon saptanan çalışmalar vardır (8) Yapılan çalışmalarda Tc99m HIG sintigrafisinin histolojik olarak belgelenen sinovit aktivitesinin belirlenmesinde muayeneden daha duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiş (7,13,22), klinik açıdan belirgin olmayan diz eklemi şişliğinde Tc99m HIG sintigrafi duyarlılığı % 83 olarak bulunmuştur (22). Bizim çalışmamızda başlangıçta eklem şişliği olmayıp Tc99m HIG sintigrafisi ile tutulum saptanan bir hastada kontrolde klinik aktif sinovit tespit edilmiş olup Tc99m HIG sintigrafik skorunda da artış gözlenmiştir (Kontrol grubunda 2 nolu hasta). Bu sonuç da sintigrafinin klinik muayeneden daha duyarlı bir yöntem olabileceği ve sinovyal inflamasyonu, klinik ortaya çıkmadan gösterebileceği görüşünü desteklemektedir. Bu bulgular ışığında Tc99m HIG sintigrafisinin ileri histolojik çalışmalarla birlikte değerlendirilmeyi hakettiği kanısındayız.

Yapılan bir çalışmada Tc99m HIG sintigrafisi ile tutulumu olan birkaç hastada sinovitin histolojik bulgusuna rastlanmamış ve bunun kör biyopsi tekniği ve diz eklemine farklı bölgelerindeki sinovyal membran inflamasyonundaki lokal farklılıklara bağlı örnekleme hatasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (22). Bu doğru bir yorumsa Tc99m HIG sintigrafisi histolojik muayeneye bile üstün olabilir.

De Bois'in yaptığı bir çalışmada Tc99m HIG sintigrafisinin duyarlılığı histolojik incelemede diz eklemi sinovit aktivitesini saptamada %85 olarak bulunmuştur. RA'li ve OA'lu hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise bu oranlar sırasıyla %90 ve %71 olmuştur. Tüm diz eklemlerinde histolojik belirlenen sinovit aktivitesinin saptanmasında eklem şişliği duyarlılığı %65, RA'li ve OA'lu hastalarda ise %60 ve %43 bulunmuştur. Diz eklem şişliği varlığında, tüm hasta grubunda sinovit aktivitesinin saptanmasında sintigrafinin duyarlılığı %91 olmuştur. Bu çalışmada hem sintigrafi hem

eklem şişliğinin özgünlüğü sinovit saptanmasında duyarlılıktan dikkate değer ölçüde düşük bulunmuştur (22).

Bir başka çalışmada artraljili bir hastada RA'in önceden tahmin edilmesinde RF'e ait duyarlılık ve pozitif prediktif değerler sırasıyla %100 ve %50 ; özgünlük ve negatif prediktif değerler ise %79 ve %100 olarak bulunmuştur. Tc99m HIG sintigrafisine ait duyarlılık ve pozitif prediktif değerlerin her ikisi de %88, özgünlük ve negatif prediktif değerleri ise %97 olmuştur. Buradan yola çıkarak Tc99m HIG sintigrafisinin artraljili hastalarda RA gelişimini önceden tahmin edebildiği ve bu anlamda RF'e üstün olduğu sonucuna varmışlardır (23).

Başka bir çalışmada ise artrit aktivitesinin saptanmasında Tc99m HIG sintigrafisi %77'lik bir pozitif prediktif değere, %91'lik negatif prediktif değere ve %85'lik doğruluğa sahip olarak bulunmuştur (11).

Bizim çalışmamızda ise sintigrafi, ağırlı eklemlerde sinoviti tespit etmede %62'lik duyarlılığa sahipken özgünlüğe sahip değildi ve pozitif prediktif değer %100 idi. Bunun sebebi OA'de inflamasyon dışında ağrıya sebep olabilecek pek çok faktörün bulunması olabilir. Şiş eklemlerde sinoviti tespit etmede ise duyarlılık %100 ve özgünlük %76 idi. Pozitif ve negatif prediktif değerler ise sırasıyla %80 ve %100 idi. Çalışmamızda De Bois ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyumlu olarak sintigrafinin duyarlılığı sinovit saptanmasında özgünlükten daha düşük olmuştur. Klinik bulgular subjektiftir ve histolojik bulgular gibi objektif değerlerle karşılaştırma yapılmadığından elde edilen duyarlılık ve özgünlük değerlerinin önemini kısıtlamaktadır.

De Bois ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yapılan bir çalışmada 19 RA'li hasta 26 haftalık parenteral altın tedavisinden önce ve sonra klinik laboratuvar ve Tc99m HIG sintigrafisi ile değerlendirilmiş, tedaviden önceki ve sonraki değerler

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ve bu fark Tc99m HIG sintigrafisinde klinik ve laboratuvara göre daha fazla bulunmuştur (13).

De Bois tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise 7 RA'li hastada dize intraartiküler steroid enjeksiyonu yapılmadan önce ve 14 ay sonra eklem aktivitesi klinik, histolojik ve Tc99m HIG sintigrafisi ile değerlendirilmiş ve her üç yöntemde de aktivitede azalma tespit edilmiştir. Buna dayanarak Tc99m HIG sintigrafisinin hastaların bireysel değişikliklerini iyi yansıttığı ileri sürülmüştür (7).

İntraartiküler steroid enjeksiyonu, sinoviti olan OA'lu hastalar için kullanılması önerilen bir tedavi seçeneğidir (26). Pek çok çalışmada steroid enjeksiyonu ile OA'da kısa süreli önemli bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir(3,26). İntraartiküler steroidlerin, literatürde oldukça nadir olarak bildirilen yan etkileri olsa da steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların önemli yan etkileri göz önüne alındığında semptomatik OA'da kullanılması konusundaki endişeler yersiz olabilir. Nitekim büyük olgu sayıları ile yapılan uzun dönemli çalışmalarda kıkırdak üzerinde yan etkileri gözlenmemiştir (26,88).

Deneyisel OA modellerinde düşük dozdaki steroidlerin kıkırdak lezyonlarını ve osteofit boyutunu, şiddetini ve progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (85,86).

İntraartiküler steroidlerin muhtemelen kıkırdak yıkımında rol oynayan bir metalloproteaz olan "stromelizin"nin sentezini baskılaması yoluyla kondroprotektif bir etki gösterdiğini belirten yeni kanıtlar mevcuttur (3,36,38,84).

İntraartiküler steroidler kan akımında azalmaya yol açarak hızlı ortaya çıkan bir antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Ağrıda azalma, eklem hareketlerinde rahatlama sağlayarak fonksiyonel kapasiteyi artırır(80,81). OA'de azalmış olan sinovyal sürfaktanı da artırarak lubrikasyonu kolaylaştırır ve artiküler "gelling"i geriletir(27,82).

Biz de çalışmamızda 50 OA'li dizden klinik olarak sinovit tespit edilen 25'ine intraartiküler triamsinolon asetonid uygulaması sonrası inflamasyonun klinik bulguları olan ağrı, şişlik, ısı artışı ve duyarlılıkta gerilemeyle birlikte sabah tutukluğu, fonksiyonel kapasitede düzelme ve tüm bunlara paralel olarak da sintigrafik tutulumda düzelme gözlemledik. Kontrol grubunda ise hiçbir parametrede anlamlı düzelme yoktu. Sonuçlarımız De Bois'in yaptığı iki çalışmayla da uyumluydu(7,13).

Çalışmamızda tedavi sonrası bulgular değerlendirildiğinde, çalışma grubu ile kontrol grubu arasında duyarlılık, ısı artışı ve şişlik açısından anlamlı farklılık yoktu. Toplam ağrı skorunda tedavi öncesine göre her iki grup arasında anlamlı farklılık olmasına rağmen ağrının alt gruplarını oluşturan diğer parametreler dikkate alındığında çoğunda anlamlı farklılık yoktu. Sintigrafik skorlarda ise tedavi sonrası her iki grup arasında tedavi öncesine göre daha düşük düzeyde olmakla birlikte anlamlı farklılık mevcuttu. Diğer bir deyişle , çalışma grubunun tedavi sonrası değerleri kontrol grubunun değerleri ile benzerlik gösterecek kadar düzelmişti.

Çalışma grubunda tedavi ile klinik parametrelerde %100 iyileşme saptanırken sintigrafik parametrelerde ise %80 iyileşme saptadık. Görüldüğü gibi klinik iyileşme sintigrafik iyileşmeden daha yüksek olmuştur. Sintigrafik iyileşme ile klinik iyileşme arasındaki korelasyonlara baktığımızda sintigrafik iyileşme ile toplam ağrı ve fonksiyonel kapasitedeki iyileşme arasında pozitif korelasyon mevcutken, diğer klinik parametrelerdeki iyileşme ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu da bize klinik iyileşmenin sintigrafik iyileşmeden daha yüksek olduğunu gösteriyor. Bunun sebebi; sabah sertliği, şişlik, duyarlılık, ısı artışı gibi inflamasyonu gösteren subjektif klinik bulgular tamamen iyileşmiş görünürken, belki de hafif düzeyde inflamasyon devam ettiğinden sintigrafik, ağrı ve fonksiyonel kapasitede aynı oranda iyileşme olmaması olabilir.

De Bois'in çalışmasında intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu uygulanan dizlerde tedavi öncesi sintigrafik tutulum gösterenlerin tümünde tedavi sonrası sintigrafi sonuçlarında azalma görülürken, enjeksiyon yapılmayan karşı dizlerde klinik ve sintigrafik skorlar açısından değişiklik gözlenmemiştir (7).

Bizim çalışmamızda tedavi sonrası çalışma grubunda 3 hastanın (%15) sintigrafik tutulumunda değişiklik olmadı. Bu hastaların birinde şişlik azalmakla birlikte devam ediyordu. Diğer iki hastada tekrarlayan effüzyon öyküsü mevcuttu. Bu iki hastanın birinde hafif şişlik tespit edilirken, diğerinde tüm klinik parametrelerde iyileşme mevcuttu. Bu iki hastada sinovitin kronikleşerek sinovyal hipertrofi gelişmiş olabileceği ve bu nedenle tek enjeksiyonun yetersiz kalmış olabileceği düşüncesindeyiz.

Tc99m HIG tutulumunda tedavi öncesine göre artış saptanan hastada ise tedavi sonrası klinik parametrelerden ısı artışı devam ediyordu (1no'lu hasta). Bu hastada da yine tedavinin yetersiz kalmış olabileceğini düşündük.

Kontrol grubunun %65'inde ne tedavi öncesi ne de tedavi sonrası sintigrafik tutulum olmazken, sintigrafik tutulum olan 6 hastanın 3'ünde tedavi sonrası tutulumda azalma saptadık. Bu hastaların ikisinde toplam ağrı skorlarında azalma olmakla birlikte birinde ağrı puanı değişmedi. Kontrol grubundaki sintigrafik tutulum yanlış negatiflik değilse, bu sonuç intraartiküler steroid enjeksiyonunun sistemik etkisiyle açıklanabilir. İntraartiküler steroid tedavisi enjeksiyon yapılan eklemden lokal etkiler gösterdiği gibi uzak eklemlerde de sistemik etkilere sahiptir. Bu etkinin başlıca adrenal fonksiyonun geçici olarak baskılanmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (79,87,88).

Klinik bulgu olmadan sintigrafik tutulumun olmasının yanlış negatiflik olarak mı değerlendirileceği yoksa sintigrafinin başlangıç aşamasındaki inflamasyonu kliniğe göre daha hassas olarak değerlendirebildiğinin mi kabul edileceği konusu tartışmalıdır (11,12,22,23). Çalışmamızda sintigrafik tutulumda tedavi öncesine göre artış saptanan 4

hastadan birinde tedavi sonrası kontrolde belirgin şişlik ve ısı artışıyla birlikte ağrı puanında ve sintigrafik tutulumda belirgin artış saptadık (kontrol grubundaki 2 no'lu hasta). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak klinik bulgusu olmayanlarda saptanan sintigrafik tutulum düşük düzeyde idi (11,12,22,23).

Önceden yapılan çalışmalarda OA'da intraartiküler steroid enjeksiyonuna yanıtın önceden belirlenmesinde bir role sahip olup olmadıklarını belirlemek amacıyla effüzyon, lokal ısı artışı, sinovyal kalınlaşma, duyarlılık, anksiyete skoru, depresyon skoru, Healt Assessment Questionnaire (HAQ) skoru, alt ekstremitte HAQ skoru, eklem hareket açıklığı, kuadriseps kuvveti değerlendirilmiş; ancak bunların hiçbiri hasta yanıtının önemli “prediktör” ü olarak görülmemiştir.(3,26) Bu çalışmaların birinde OA'da lokal inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan yöntemler yetersiz bulunmuştur (26). Çalışmamız OA'daki inflamasyonda intraartiküler steroid enjeksiyonu için, IgG ile işaretlenmiş sintigrafinin prediktif faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Sinovit aktivite tayininde giderek daha fazla önem kazanmakta olan Tc99m HIG sintigrafisinde kullanılan nonspesifik IgG'nin inflamasyon alanında nasıl biriktiği konusu hala kesinlik kazanmamıştır. Öne sürülen mekanizmalar arasında ise artmış vasküler permeabilite sonucu plazma proteinlerinin kapiller yataktan eksüdasyonu ve interstisyel depolanma (95,96), bakterilere bağlanma (100), molekülün intakt Fc kısmının inflamasyon alanındaki hücrelerde (özellikle monositler) Fc reseptörüne bağlanması (74,101,102) sayılabilir.

Bizim sonuçlarımız Tc99m HIG sintigrafisinin eklem inflamasyonunu saptayabildiğini, bireysel değişiklikleri yansıtabildiğini ve inflamasyonu saptamada klinikten daha duyarlı bir yöntem olduğunu; fakat özgün olmadığını göstermektedir. Yine çalışmamız, Tc99m HIG sintigrafik tutulumunun anatomik değişikliklere bağlı

olmayıp eklem inflamasyonuna bağlı olduğunu ve tedaviye cevabı klinik değişkenlerden daha güvenilir olarak değerlendirebildiğini göstermiştir.

Bu teknik, tedaviye verilen cevabın ve yeni tedavi rejimlerinin değerlendirilmesinde büyük öneme sahip olabilir. Buyüzden hem artrit araştırmaları, hem hasta yaklaşımı için imkanların aydınlatılmasına yönelik ileri incelemeyi hak etmektedir.



ÖZET

Bu çalışmada eklem inflamasyonunu saptamada ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde Tc99mHIG sintigrafisinin yerini belirleyip, sintigrafik tutulumun anatomik değişikliklerle ilişkisini, duyarlılık ve özgünlüğünü tartışmayı amaçladık.

U.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine her iki dizinde ağrı yakınmasıyla başvuran ve OA tanısı alan 25 hastada 50 dizi değerlendirdik. Klinik olarak sinovit tespit ettiğimiz dizi çalışma grubu, sinovit olmayan karşı dizi kontrol grubu olarak aldık ve sinovitli dize intraartiküler triamsinolon asetonid uyguladık. Hastaların başlangıçta ve enjeksiyondan üç hafta sonra klinik muayenelerini yaptık; radyografik ve sintigrafik çekimlerini gerçekleştirdik.

Sonuçlarımız, Tc99mHIG sintigrafisinin eklem inflamasyonunu saptayabildiğini, bireysel değişiklikleri yansıtabildiğini ve inflamasyonu saptamada klinikten daha duyarlı bir yöntem olduğunu; fakat özgün olmadığını göstermekte olup Tc99mHIG sitigrafik tutulumunun anatomik değişikliklere bağlı olmayıp eklem inflamasyonuna bağlı olduğunu, tedaviye verilen cevabı klinik değişkenlerden daha güvenilir değerlendirebildiğini gösterdi.

Bu çalışmanın sonunda artraljiye sahip, fakat artrite ait klinik kanıtların bulunmadığı hastalardaki hafif inflamasyonu belirlemede Tc99mHIG sintigrafisinin duyarlı bir yöntem olduğunu ve artriti moniterize etmek için noninvaziv, objektif bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşündük.

KAYNAKLAR

1. Pelletier J P, Pelletier J M, Mnaymneh L G, Howell D S, Woessner J F; Role of synovial membrane inflammation in cartilage matrix breakdown in the pond-nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 28: 554-561, 1985
2. Pelletier J P, Pelletier J M; Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the pond-nuki dog model of osteoarthritis *Arthritis Rheum* 32 (2): 181-193, 1989
3. Gaffney K, Ledingham J, Perry J D; Intra-articular triamcinalone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response *Ann Rheum Dis* 54: 379-381, 1995
4. Solomon L; Clinical Features of Osteoarthritis. In: Kelly WN, Harris ED; Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1383-1393, 1997
5. Lindblad S, Hedfors E; Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 30 (10): 1081-1088, 1987
6. Van Saase J L C M, Van Romunde L K S, Cats A, Vandenbroucke J P, Valkenburg H A; Epidemiology of osteoarthritis : Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other population. *Ann Rheum Dis*; 48: 271-280, 1989

7. De Bois M H W, Arndt J W, Tak P P, Kluin P M, Van der Velde E A, Pauwels E K J, Breedveld F C; Tc99m-labelled polyclonal human immunoglobulin G scintigraphy before and after intra-articular knee injection of triamcinalone hexacetonide in patients with rheumatoid arthritis. *Nuclear Medicine Commun.*14: 883-887, 1993
8. Smith M D, Triantafillou S, Parker A, Youssef P P, Coleman M; Synovial Membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 24: 365-371, 1997
9. Pinals R S; Mechanisms of joint destruction, pain and disability in osteoarthritis. *Drugs* 52 suppl.3:14-20, 1996
10. Myers S L, Flusser D, Brandt K D, Hieck D A; Prevalance of cartilage shards in synovium and their asociation with sinovitis in patients with early and endstage osteoarthritis. *J Rheumatol* 19: 1247-1251, 1992
11. Jamar F, Manicourt D-H, Leners N, Berghe Marc V, Beckers C; Evaluation of disease activity in Rheumatoid Arthritis and other Arthritides using Tc 99m labeled nonspecific human Immunoglobulin. *J Rheumatol*; 22:850-4, 1995
12. Bois de M.H.W., Arndt Jan-W, Van der Velde Edo A., Van der Lubbe Peter A.H.M., Westedt M.L, Pauwels Ernest K.J., Breedveld F.C.: Tc -99m Human Immunoglobulin Scintigraphy – A reliable method to detect joint activity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*; 19:1371-6, 1992
13. Bois de M.H.W., Westedt M.L, Arndt Jan-W, Wiarda K.S., Van der Velde Edo A., Pauwels Ernest K.J., Breedveld F.C.: Tc -99m labelled polyclonal human Ig G scintigraphy before and 26 weeks after initiatiion of parenteral gold treatment in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*; 22:1461-5, 1995

14. Uno K, Masui N, Nohira, et al: Indium-111 leukocyte imaging in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Nucl Med*; 27:339-44, 1986
15. Van der Lubbe Peter A.H.M., Arndt Jan W, Calame W., Ferreira T.C., Pauwels Ernest K.J., Breedveld F.C.; Measurement of synovial inflammation in Rheumatoid Arthritis with Tc-99m labelled human polyclonal immunoglobulin G. *Eur J Nucl Med*; 18:119-123, 1991.
16. Breedveld F.C., Van Kroonenburgh M.J.P.G., Camps J.A.J., Feitsma H.I.J., Markusse H.M., Pauwels E.K.J.; Imaging of inflammatory arthritis with Tc-99m-labelled IgG; *J Nucl Med* 30:2017-2021, 1989.
17. Palermo F, Boccaletto F, Paolin A, Carniato A, Zoli P, Giusto F, Turra S; Comparison of Tc99m MDP, Tc99m WBC and Tc99m HIG in musculoskeletal inflammation. *Journal Nuc Med* 39:516-521, 1998
18. Berna L, Torres G, Diez C, Estorch M, Duncker D M, Carrio I; Tc99m human polyclonal immunoglobulin G studies and conventional bone scans to detect active joint inflammation in chronic rheumatoid arthritis. *Eur J Nuc Med* 19:173-176, 1992
19. Datz F L; Radionuclide imaging of joint inflammation in the '90s. *Journal Nuc Med* 31 (5): 684-687, 1990
20. Rubin R H, Fischman A J, Nedleman M, Wilkingson R, Callahan R J, Khaw B, Hansen W P, Kramer P B, Strauss H W; Radiolabelled, nonspecific, polyclonal human immunoglobulin in the detection of focal inflammation by scintigraphy: Comparison with Ga-67 citrate and Tc99m labeled albumin. *Journal Nuc Med* 30: 385-389, 1989

21. McAfee J G, Gange G, Subramanian G, Schneider R F; The localization of In-111-leucocytes, Ga-67-polyclonal Ig G and other radioactive agents in acute focal inflammatory lesions. *Journal Nuc Med* 32: 2126-2131,1991
22. De Bois M H W, Arndt J W, Tak P P, Kluin P M, Pauwels E K J, Breedveld F.C.; Joint scintigraphy for quantification of synovitis with Tc99m-labelled human immunoglobulin G compared to histological examination. *Clinical Experimental Rheum.*13: 155-159, 1995
23. Bois de M.H.W., Arndt J.W., Speyer I., Pauwels E.K.J., Breedveld F.C.: Tc99m labelled human Immunoglobulin Scintigraphy predicts reumatoid arthritis in patients with arthralgia. *Scand J Rheumatol*; 25;155-8, 1996.
24. Pons F, Moya F, Herranz R,Sola M, Del Olmo J A, Pierra C, Gomez JM, Setoain J;Detection and quantitative analysis of Joint activity inflammation with Tc99m-polyclonal human immunoglobulin G. *Nuclear Medicine Commun* 14: 225-231, 1993
25. Scott D L, Shipley M, Dawson A, Edwards S, Symmons D P M, Woolf A D; The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: strategies for improving clinical effectiveness. *British J Rheumatol* 37: 546-554, 1998
26. Jones A, Doherty M; Intra-articular corticosteroids are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. *Ann Rheum Dis* 55: 829-832, 1996
27. Hills B A, Ethell M T, Hodgson D R; Release of lubricating synovial surfactant by intra-articular steroid. *British J Rheumatol* 37: 649-652, 1998
28. Brandt K D;Management of osteoarthritis In: Kelly WN, Harris ED; Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology*. Phladelphia: WB Saunders Company, 1394-1403, 1997

29. Aydın R; Osteoartritte siniflama kriterleri. Hipokrat Lokomotor 2:12-16,1997
30. Dieppe P. Osteoarthritis: Introduction In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. London: Mosby, 7.2,1-6, 1994
31. Peterson I F; Occurrence of osteoarthritis of the peripheral joints in European populations. Ann Rheum Dis 55: 659-664, 1996
32. Spector T, Hart D; How serious is knee osteoarthritis? Ann Rheum Dis 51: 1105-1106, 1992
33. Felso D T, Naimark A, Anderson J; The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham osteoarthritis study. Arth Rheum.30(8): 914-918, 1987
34. Spector T, Hart D, Leedham G M; The prevalence of knee and hand osteoarthritis in the general population using different clinical criteria: The Chingford study. Arth Rheum 34: 171, 1991
35. Felson D T, Zhang Y, Hannan M T, Naimark A, Weissman B N, Aliabadi P, Levy D; The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham osteoarthritis study. Arthritis Rheum 38(10): 1500-1505, 1995
36. Kraus V B, MD, PhD; Pathogenesis and treatment of osteoarthritis Medical Clinics North America 81(1): 85-111, 1997
37. Altman RD; The classification of osteoarthritis. J Rheumatol (suppl43)22: 42-43, 1995
38. Graham GP & Fairclough JA: Joint Pain: the Knee. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. London: Mosby, 5.12,1-14, 1994
39. Gill D M, Corbacio E J, Lauchle L E. In: Engle R P (eds)Anatomy of the knee; Knee Ligament Rehabilitation.New York: Churchill Livingstone, 1-16, 1991
40. Calliet R; Knee pain and disability. Philadelphia: F. A. Davis Co.; 1-30, 1990
41. Kalaycı Ş; Histoloji kitabı, Uludağ Üni. Basımevi Bursa, 150-169, 1986

42. Sledge CB. Biology of the joint. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders company, 1-21, 1993
43. Junqueira L C, Carneiro J, Kelley R O; Bone; Basic Histology. Appleton & Lange,170-195, 1992
44. Firestein GS; Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Synovitis and Pannus. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. London: Mosby, 3.12,1-29, 1994
45. McCarty D J; Synovial fluid.In: McCarty D J, Koopman WJ (eds). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lea and Febiger, 63-84, 1993
46. Aksoy C; Osteoartritin etyopatogenezinde yeni görüşler.Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 1(özel sayı): 55-59, 1998
47. Brandt KD, Mankin HJ Pathogenesis of osteoarthritis In: Kelly WN, Harris ED; Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1355-1373, 1993
48. Poole A R; Cartilage in health and disease. In: McCarty DJ,Koopman WJ (eds); Arthritis and Allied Conditions . Philadelphia : Lea and Febiger 279-334, 1993
49. Kuettner K, Thoner E,Aydelott M.; Articular cartilage structure and chondrocyte metabolism. In: Muir H, Hirohata K, Shichikawa K,(eds). Mechanisms of articular cartilage damage and repair in osteoarthritis.Proceeding of the 6th Seagel Congress of Rheumatology, Tokyo, 1988
50. Thonar MA, Shinmer M, Lohmanders S; Body fluid markers of cartilage changes in osteoarthritis,Rheumatic Dis. Clinics of North America 19(13): 635-658, 1993
51. Aydın R; Osteoartritin etyopatogenezi.Hipokrat Lokomotor 1(2): 4-11, 1997

52. Gedikoğlu Ö; The etiopatogenesis of osteoarthritis. Hacettepe Medical Journal 19(3): 133-140, 1986
53. Pelletier JP, Dibattista JA, Roughley P; Cytokines and inflammation in cartilage degradation. Rheumatic Dis. Clinics of North America 19(3): 545-568, 1993
54. Duruöz MT;Poiraudau S; Cartilage erosion and joint inflammation in arthrosis. The Journal of Rheumatology & Medical Rehabilitation 9(2): 94-99, 1998
55. Cicuttini F M, Spector T D; Genetics of Osteoarthritis. Ann Rheum Dis.55: 665-676, 1996
56. Prockop D J, Kokko L A, Mclain D A, Williams C; Can mutated genes cause common osteoarthritis. British J Rheumatol 36: 827-830, 1997
57. Dieppe P. Osteoarthritis: Clinical features and diagnostic problems. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. London: Mosby, 7.4,1-15, 1994
58. Solomon L. Clinical features of osteoarthritis; In: Kelly WN, Harris ED; Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1383-1393, 1997
59. Baum J, Swillich SH, Morris Z; Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Mccarty DJ; Koopman WJ(eds); Arthritis and Allied Conditions. Phledelpia : Lea and Febiger 841-853, 1993
60. Spector TD, Hart DJ, nandra D,et al.; Low- level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. Arthritis Rheum 40(4)723-727
61. Preidler KW, Resnick D; Imaging of osteoarthritis.Radiologic Clinics of North Amerika 34(2): 259-271
62. Champion G Watt I.OA Imaging and laboratory investigations. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. London: Mosby, 7.5,1-14, 1994

63. Rosenthal L; Nuclear medicine techniques in arthritis. *Rheum. Dis Clin North America* 17(3): 585-594, 1991
64. Submarinian G, McAfee JG, Blair RJ; Tc99m MDP a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med* 16(8): 744-755, 1975
65. Sherman J, Esdaile J; Hawkins D; Predictive value of joint scintigrams. *Arthritis Rheum* 25(1): 83-86, 1982
66. Olsen N, Halberg P, Halskov O, et al.; Scintimetric assessment of synovitis activity during treatment with disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 47: 995-1000, 1988
67. Delaloye B, Delaloye-bischof A, Udczak R; Clinical comparison Tc99m HMDP and Tc99m MDP. A multicenter study. *Eur J Nucl Med* 11: 182-185, 1985
68. Tumeh SS; Scintigraphy in the evaluation of arthropathy 34(2): 215-231, 1996
69. McCall IW, Shepperd H, Haddaway M; Gallium 67 scanning in rheumatoid arthritis. *Br J Radiol* 56: 241-243, 1983
70. Ercan MT, Aras T, Ünlenen E; Tc99m Citrate versus Ga67 Citrate for the scintigraphic visualization of inflammatory lesions. *Nucl Med Biol* 20(7): 881-887, 1993
71. Uno K, Matsui N, Nohira K; In111 leucocyte imaging in patients with rheumatoid arthritis. *J Nucl Med* 27: 339-344, 1986
72. De Bois MHW, Arndt JW, Van Der Velde EA, Pauvels EKJ, Breedveld FC; Joint scintigraphy for quantification of synovitis with Tc99m labelled human immunoglobulin G compared to late phase scintigraphy with Tc99m labelled diphosphonate. *Br J Rheumatol* 33: 67-73, 1994

73. Jimenez-Heffernan A, Villanueva JI, Moral A, Rebollo A, Gonzalez FM, Urena M, Lopez- Ruiz JM, Llamas-Elvira JM, Mateo A; Detection of inflammation/infection with human polyclonal immunoglobulin G labelled with Tc99m. Br J Radiology 67:770-774, 1994
74. 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
75. Goh A S W, Aw S E, Sundram F X, Ang E S, Goh S K, Leong K H; Imaging of focal inflammation with Tc99m-labelled human polyclonal immunoglobulin G. Nuclear Medicine Commun 11: 843-856, 1990
76. Serafini AN, Garty I, Vargas Cuba R, Friedman A, Rauh DA, Neptune M, Landress L, Sfakianakis GN; Clinical evaluation of a scintigraphic method for diagnosing inflammations/infections using In111 labelled nonspecific Human IgG. J Nucl Med 32: 2227-2232, 1991
77. Oral A; Osteoartrit tedavisinde güncel yaklaşımlar. Hipokrat Lokomotor 1(2): 23-29, 1997
78. Dieppe P. Osteoarthritis: Management. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. London: Mosby, 7.8,1-8, 1994
79. Doğan S. (çeviri; eds); Kortizon Tedavisi. Başkent ofset, 188-197, 1993
80. Owen DS. Diagnostic tests and procedures. In: Kelly WN, Harris ED; Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 545-556, 1993
81. Myers SL; Suppression of hyaluronik acid synthesis in sinovial organ kültürs by corticosteroid suspensions. Arthritis Rheum 28(11): 1275-1282, 1985

82. Hills B A, Thomas K; Joint stiffness and articular gelling: Inhibition of the fusion of articular surfaces by surfactant. *British J Rheumatol* 37: 532-538, 1998
83. Jones AKP, Al-Janabi MA, Slanki K, Sobnack R, Greenwood A, Doyle DV, Bitton KE, Huskisson EC. In vivo leucocyte migration in arthritis. *Arthritis Rheum* 34(3): 270-275, 1991
84. Frestein GS, Paine MM, Littman BH; Gene expression (collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement, and HLA-DR) in Rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium : Quantitative analysis and effect of intraarticular corticosteroids. *Arthritis Rheum* 34(9): 1094-1105, 1991
85. Williams JM, Brandt KD; Triamcinalone hexacetonide protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced articular cartilage damage. *Arthritis Rheum* 28(11): 1267-1274, 1985
86. Pelletier JP, Pelletier JM; Protective effect of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation pond-nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 32(2): 181-193, 1989
87. Gray RG, Gottlieb NL; Basic science and pathology: Intra-articular corticosteroids. *Clinical Orthopedics* 177: 253-263, 1983
88. Emkey RD, Lindsay R, Lyssy J, Weisberg JS, Dempster DW, Shen V. The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers of bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39(2): 277-282, 1996
89. Sparling M, Malleson P, Wood B, Petty R; Radiographic followup of joints injected with triamcinolone hexacetonide for the management of childhood arthritis. *Arthritis Rheum* 33(6): 821-826, 1990

90. Allen RC, GrossKR, Laxer RM, Malleson PN, Beauchamp RD, Petty RE; Intraarticular triamcinalone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. *Athritis Rheum*29(8): 997-1001, 1986
91. Huppertz H, Tschamler A, Horvitz AE, Schwab OK; Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: Efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr* 127: 317-321, 1995
92. Bellamy N: How do we measure osteoarthritis? *Ann Rheum Dis.* 56: 444-452, 1997
93. Lankhorst GJ, Van de Stadt RJ, Van der Korst JK; The relationship of functional capacity, pain and isometric and isokinetic torque in osteoarthritis of the knee. *Scand J Rehab Med* 17:167-172,1985
94. Hart DJ, Spector TD; Radiographic criteria for epidemiologic studies of osteoarthritis. *J Rheumatol* 22(suppl 43): 46-48, 1995
95. Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA, et al; Detection of acute inflammation with In111 labelled nonspecific polyclonal immunoglobulin G. *Semin Nuc Med* 18:335-344, 1988
96. Oyen WJG, Claessens RAMJ, Van Horn RJ; Scintigraphic detection of bone and joint infections with In 111 labelled nonspecific polyclonal human immunoglobulin. *J Nuc Med* 31: 403-412, 1990
97. Buscombe JR, Lui D, Ensing G; Tc99m human immunoglobulin (HIG)-first results of a new agent for the localization of infection and inflammation. *Eur J Nucl Med* 16:649-655, 1990
98. Berna L., Torres G., Diez C., Estorch M., Martinez-Duncker D., Carrio I; Tcnetium-99m human polyclonal immunoglobulin G studies and conventional

bone scans to detect active joint inflammation in chronic reumatoid arthritis.
Eur J Nucl Med; 19:1173-176, 1992.

99. Liberatore M., Clamente M., Lurilli A.P., Zorzin L., Marini M., Di Rocco E., Colella A.C.; Scintigraphic evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis: a compresion of Tc-99m human non-specific immunoglobulins, leucocytes and albumin nanocolloids. Eur J Nucl Med; 19:853-857, 1992.
100. Calame W, Feitsma HIJ, Ensing GJ; Binding of Tc99m labelled polyclonal human immunoglobulin to bacteria as a mechanizm for scintigraphic detection of infection. Eur J Nucl Med 18: 396-400, 1991
101. Rubin RH, Fischman AJ, Callahan RJ; In111labelled nonspecific immunoglobulin scanning in the detection of local infection. N Engl J Med 321: 935-940, 1989
102. Saptagino A, Becker W, Wolf F; Tc99m labelled polyclonal human immunoglobulin for localization of inflamatory sites-early in vitro-results. Nucl Medicine 29:54-58, 1990

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında Tc99m HIG sintigrafi çekimlerini gerçekleştiren Nükleer Tıp personeline ve sintigrafi sonuçlarını değerlendiren Yard. Doç. Dr. Tayyar Akbunar'a teşekkür ederim.

Dr. İlknur Aykurt Karlıbel

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**