



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

RADYONÜKLİD SİNOVEKTOMİNİN KRONİK HEMOFİLİK SİNOVİTİS TEDAVİSİNDEKİ ÖNEMİ

Dr. Aygöl POLAT KELLE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özoğul SARGIN

ADANA 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Özoğul SARGIN'a ve Prof. Dr. Mustafa Kibar'a, uzmanlık eğitimime katkıları bulunan Prof. Dr. Zeynep YAPAR'a, Doç. Dr. Gülgün BÜYÜKDERELİ'ye, aynı amaç uğruna beraber çalıştığımız asistan doktor arkadaşlarıma, hastalar ve değerlendirilmesi konusunda yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Bülent ANTMENE'e, Doç. Dr. Kenan BIÇAKÇI'ya, Doç. Dr. İlgen ŞAŞMAZ'a, tüm iş arkadaşlarıma, tez çalışmam sırasında kızımla bir anne gibi ilgilenen eltim Zeynep KELLE ve ailesine, desteklerini benden esirgemeyen eşim Bayram KELLE'ye ve ailesine, Kara ailesine, kardeşlerime ve yanımda olmasa da her zaman yanımda hissettiğim ve hissedeceğim canım anneme sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hemofili	2
2.1.1. Hemofilide multidisipliner yaklaşımın önemi	3
2.1.2. Klinik Tablo	3
2.1.2.1. Hematom.....	4
2.1.2.2. Kırıklar	4
2.1.2.3. Pseudotümör	5
2.1.2.4. Periferik Sinir Kanamaları	6
2.1.2.5. Merkezi Sinir Sistemi Kanamalar	6
2.1.2.6. Hematüri	6
2.1.2.7. Retrofaringeal Kanama	6
2.1.2.8. Retroperitoneal Kanama	7
2.1.3. Laboratuvar Bulguları	7
2.1.4. Tedavi	8
2.2. Sinovyal Eklemler (oynar eklemler).....	9
2.2.1. Eklem Aralığı.....	9
2.2.2. Eklem Kıkırdığı.....	10
2.2.3. Eklem Kapsülü.....	11
2.2.4. Sinovyal Membran.....	11
2.3. Hemofilik Artropati	11
2.3.1. Klinik Tablo	12
2.3.1.1. Akut Hemartroz	12
2.3.1.2. Subakut veya kronik artrit.....	12
2.3.1.3. Son dönem hemofilik artropati	15
2.3.2. Fizyopatoloji	16
2.3.3. Tedavi	16
2.4. Radyolojik Bulgular	18
2.4.1. X-Ray grafi	19
2.4.2. Ultrasonografi	19
2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	20
2.5. Radyoaktif Sinovektomi	24
2.5.1. Radyoaktif sinovektomi tarihi	24
2.5.2. Uygulamalar.....	25
2.5.3. Enjeksiyon Tekniği	29
2.5.4. Kontraendikasyonlar	30
2.5.4.1. Erken Dönem Lokal Komplikasyonlar	30
2.5.4.2. Geç Dönem Lokal Komplikasyonlar	30
2.5.5. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	31

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışma Protokolu.....	32
3.2. Radyonüklid ve Dozaj	34
3.3. Radyonüklid Uygulama	34
3.4. Görüntüleme Metodu	36
3.5. Sintigrafik Görüntüleme	38
3.6. İstatistiksel analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Radyonüklid Sinovektomi Sonrası Kanamanın Değerlendirilmesi	41
4.2. Radyonüklid Sinovektomi Sonrası Ağrının Değerlendirilmesi	43
4.3. Radyolojik Değerlendirme.....	44
4.4. Eklem Dışı Radyonüklid Kaçağının Değerlendirilmesi	49
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER.....	62
ÖZGEÇMİŞ	63

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hemofili hastalarının laboratuvar bulguları	7
Tablo 2. Hemofili hastalarının plazma faktör düzeyine göre sınıflandırılması	7
Tablo 3. Radyoaktif sinovektomide kullanılan radyofarmasötikler ve özellikleri	27
Tablo 4. Hemofili hastasında ağrı skoru tablosu	33
Tablo 5. MRG Denver skortlama sistemini gösteren tablo	37
Tablo 6. Eklem dağılımını gösteren tablo	41
Tablo 7. Radyonüklid sinovektomi uygulanan hastalara ait bilgiler	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ekstremitelerde en sık karşılaşılan kas içi kanama odakları	4
Şekil 2. Eklem içi kanama ve sonrası gelişen artropati	5
Şekil 3. Hemofili hastasında psodotümür gelişebilecek lokalizasyonlar	5
Şekil 4. 13 yaşındaki bir hemofili hastasında dirsek eklemine izlenen efüzyonun görünümü (sarı oklar)	22
Şekil 5. 18 yaşında hemofili hastasının diz eklemine kistik lezyonların ve eklem aralığında daralmanın izlendiği MRG bulguları	23
Şekil 6. Dirsek eklem aralığında daralma, eklem kırırdağında destrüksiyon ve sinovyal hipertrofi bulguları içeren hemofili hastasının MRG bulguları	24
Şekil 7. (a) RS öcesi hasta hazırlığı (b) İşlem sırasında dirsek eklemine skopi altında görüntülenmesi	29
Şekil 8. Sol dizine Y-90 sinovektomi işlemi uygulanan hemofili hastası	35
Şekil 9. (a) Dirseğe Re-186 uygulanmasının şematik görünümü. (b) Dirsek eklemine Re 186 radyoaktif sinovektomi uygulanması.	35
Şekil 10. Atel ile dirsek eklemine immobilizasyonu	36
Şekil 11. Genç hemofilik bir hastada RS öncesi ve sonrası diz eklemine MRG’de kartilaj ve eklem dejenerasyonu bulguları.	38
Şekil 12. Sağ dizine Y-90 uygulanan hemofilik hasta. (a) RS sonrası 3.saat (b) RS sonrası 48. saat sintigrafik görüntüler	39
Şekil 13. Sağ ayak bileği eklemine Re-186 uygulanan hemofili hastası. (a) 3.saat (b) 48.saat görüntüler.	39
Şekil 14. Diz eklemine yönelik yapılan RS öncesi ve sonrası kanama sayılarının aylık dağılımı	42
Şekil 15. Dirsek ve ayak bileği eklemlerine ait RS öncesi ve sonrası kanama sayılarının aylık değişimi	43
Şekil 16. Hedef ekleme yönelik RS öncesi ve sonrası ağrı değişim grafiği	44
Şekil 17. Hemofilik hastada RS öncesi ve sonrası dirsek eklemine yönelik MRG bulguları	46
Şekil 18. Hemosiderin birikimi ve sinovyal hipertrofisi bulunan Dirsek eklemine RS öncesi ve sonrası MRG bulguları	47
Şekil 19. Ayak bileğinde, tibiotalar eklem lokalizasyonunda talus anterosuperior ve posterior kesimlerde hemosiderin birikimine bağlı hipointens alanlar ve sinovyal kalınlaşmalar içeren hemofili hastasının MRG bulguları. a.RS öncesi b. RS sonrası	47
Şekil 20. Radyonüklid sinovektomi uygulanan diz eklemlerinde tedavi öncesi ve sonrası MRG Denver skor dağılımını gösteren tablo.	48
Şekil 21. Radyonüklid sinovektomi uygulanan ayak bileği ve dirsek eklemlerinin tedavi öncesi ve sonrası Denver skor dağılımı.	49
Şekil 22. Sağ dirsek eklemine RS yapılan hastanın tedavi sonrası 3. ve 48. saat sintigrafik görüntüleri	50
Şekil 23. Radyonüklid sinovektomi uygulanan diz eklemlerinde tedavi öncesi ve sonrası dağılımı gösteren tablo.	50

KISALTMA LİSTESİ

Au-198	: Altın-198
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CMV	: Sitomegalovirüs
COX	: Siklooksijenaz
Dy-165	: Disprosiyum-165
Dy-165	: Dispiyum-165
Er-169	: Erbiyum- 169
GAG	: Glikozaminglikan
HAV	: Hepatitis A virusu
HBV	: Hepatitis B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HIV	: Human immunodeficiency virus
Ho-166	: Holmium-166
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
NSAİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
MSS	: Merkezi sinir sistem
VCJ	: Jacop-Creutsfeld virusu
TNF	: α tümör nekrozis faktör alfa
P-32	: Fosfor 32
Re-186	: Renyum 186
RS	: Radyonüklid sinovektomi
Sm-153	: Samaryum-153
USG	: Ultrasonografi
Y-90	: Yitriyum-90
β	: Beta

ÖZET

Radyonüklid Sinovektominin Kronik Hemofilik Sinovitis Tedavisindeki Önemi

Amaç: Bu çalışmada ki amacımız radyonüklid sinovektominin (RS) hemofili hastalarındaki kronik hemofilik sinovitis tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kronik hemofilik sinoviti ve rekküren eklem içi kanama şikayeti bulunan 24 hastanın 35 eklemi çalışmaya dahil edildi. Radyonüklid sinovektomi sonrası ortalama takip periyodu 14,6 (10–20) aydı. Rekküren kanama, hemofilik hastalarda kronik hemofilik sinovitise yol açabilir. Radyonüklid sinovektomi, kronik hemofilik sinovitis tedavisinde oldukça etkin bir tedavidir. Hastalarımızda RS uygulanmasında, diz eklemleri için Y-90'ı ve diğer eklemlerde ise Re-186'yı kullandık. Hastalarımızın tamamında RF öncesi ve sonrası faktör replasman tedavisi verildi

Uygulama öncesi ve sonrası hedef eklemden kanamanın sıklığı ve ağrı şiddeti hastaya soruldu. RS öncesi ve sonrası hedef eklemlerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) Denver skorlama kullanıldı. Denver MRG skorlama eklem efüzyonu, hemosiderin depozisyonu, sinovyal hiperplazi, kartilaj kaybı, kist ve erozyon bulgularını içermektedir. Ayrıca 17 hastadan tedavi sonrası radyonüklid kaçak tespiti, için sintigrafi çekildi.

Bulgular: Eklemlerin tamamında eklem içi kanama sayılarında ve ağrı şiddetinde önemli derecede azalma izlendi. MRG ile tedavi öncesi ve sonrası ortalama 14,6 aylık takip sonunda, dirsek ve ayak bileği gibi orta boy eklemlerde Denver skorunun bozulmadığı görüldü. Diz gibi büyük eklemlerde ise sınırda anlamlı olduğunu gördük. Tedavi sonrası 17 hastanın sintigrafik görüntülerinin görsel değerlendirilmesinde ise hedef eklem dışında sızıntıya ait patolojik bir aktivite tutulumu izlemedik.

Sonuç: Y-90 ve Re-186 ile radyonüklid sinevektomi, hemofili hastalarında güvenle kullanılabilecek etkin tedavi yöntemidir. Çalışmamızda, diz eklemlerinin sınırlı sayıda olması nedeniyle daha fazla hasta sayısı ile daha uzun takip yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemofilik sinovit, Radyonüklid Sinovektomi, Denver skorlama, Sintigrafi, Magnetik Rezonans Görüntüleme.

ABSTRACT

The Effectiveness Of Radiosynovectomy In Chronic Hemophilic Synovitis

Purpose: The aim of this study was to investigate the effectiveness and safe of radiosynovectomy (RS) in chronic hemophilic synovitis.

Material and Method: RS was performed on 35 joints (knee; n:20, elbow; n:11, ankle; n:3) 24 patients suffering from chronic hemophilic synovitis and recurrent hemarthroses. Mean follow-up period after the RS was 14,6 months (range:10-20). Reccurent bleeding can lead to chronic synovitis in hemophilic patients. Radiosynovectomy (RS) is an effective treatment option for chronic hemophilic synovitis. RS of the knee was performed using Y-90, all other joints, were treated with Re-186. In all cases, before and after RS, factor replacement therapy was given.

Before and after RS, hemorrhage frequency, severity pain in target joint was asked. Magnetic rezonance imaging (MRI) evaluation of hemophilic arthropathy, joint were scored using 'Denver' scoring scheme both prior and following RS. Denver MRI scale includes joint effusion, synovial hypertrophy, haemosiderin deposition, erosion, cysts and cartilage loss. Also in the 17 of the 24 patients, scintigraphy were performed fort the detection of radyonuclide leakage.

Result: Both the frequency of the reccurent intraarticular bleedings and joint pain score were decreased after RS. After a mean observation period of 14,6 months, there were no any joints with worsened Denver score. The differances in the Denver scores, elbow and ankle joints was not significant. But knee joints significance was borderline. We are not detected radyonuclide leakage in the visual evaluation of the 17 patients scinigraphy after the RS.

Conclusion: RS with Y-90 and Re-186 was safe and effective in chronic hemophilic synovitis. Our investigation was limited to a small number of knee joints, therefore further studies are needed to confirm our results.

Key Words: Hemophilic synovitis, Radiosynovectomy, Denver score, scintigraphy, Magnetic rezonance imaging .

1. GİRİŞ

Hemofili; kanın pıhtılaşmasını sağlayan faktör adı verilen proteinlerin eksikliği veya yokluğu sonucu oluşan ömür boyu süren, başta iskelet sistemi olmak üzere tüm vücudu etkileyen kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur.¹

Hemofili hastalığında erken çocukluk yaşlarında başlayan ve yineleyen eklem içi kanamalar ileri yaşlarda ciddi eklem sakatlıklarıyla karşımıza çıkmaktadır. Özellikle faktör düzeyi <%1 olan ağır hemofili A ve B hastalarının en önemli kronik sorunu “kronik hemofilik artropati” şeklinde adlandırılan kalıcı eklem patolojisi. Hemofili hastalarındaki eklem patolojilerinin tam olarak önlenmesinin tek yolu uzun süreli primer faktör uygulamasıdır.

Episodik olarak yani kanama olduktan sonra yapılan faktör uygulamalarının eklem patolojisinin gelişmesini yeterince önleyemediği açıkça gösterilmiştir.²⁻⁴ Çocukluk çağında kronik sinovit ve eklem hasarı gelişmiş ve hedef eklemi olan hemofili hastalarında eklem içi radyoizotop madde uygulaması ile çok başarılı uzun dönem takipli çalışmalar bildirilmektedir. Çocuğun yaşı kaç olursa olsun hedef eklemden tekrarlayan sık eklem içi kanamaları ve kronik sinovit ile birlikte sinovya hipertrofisi olan hemofilili hastalarda radyonüklid sinovektomi rahatlıkla uygulanabilmektedir.³

Günümüzde magnetik rezonans görüntüleme (MRG) hem eklem hasarının belirlenmesi ve hemofilik artropatinin doğru bir şekilde evrenmesinde, hem radyonüklid sinovektomi (RS) endikasyonu konabilmesi ve hem de tedaviye cevabın izlenebilmesi için rutin olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma da multidisipliner bir yaklaşım ile prospektif olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji bilim dalında takip edilen hemofili hastalarına içinde anabilim dalımızın da temsil edildiği hemofili konseyince endikasyonu konarak “radyonüklid sinovektomi” yapılan hastalarla ilgili uygulamamız ve bunların sonuçları tartışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofili

Hemofili; kanın pıhtılaşma sisteminde rol alan Faktör VIII ve IX' un kalıtsal olarak yokluğu, eksikliği veya işlevinin bozuk olması sonucu ortaya çıkan, genetik geçiş gösteren, ömür boyu süren, kronik, komplike bir pıhtılaşma bozukluğudur. Hemofili MÖ 10.000 yıllarından beri nesilden nesile iletilerek bugünlere ulaşmıştır. Tüm dünyada ve tüm ırklarda eşit oranda görülebilen bu hastalığın toplumdaki prevalansının yaklaşık 10.000/1 olduğu bildirilmektedir.^{3,4}

Hemofili hastalarına ait ilk bilgiler M.S. II. yüzyılda Talmut adlı kitapta bulunmuştur. 1803 yılında Dr. John Conrad Otto bu durumu “bazı aileleri etkileyen kanama bozukluğu” olarak tanımlamıştır. Hemofili kelimesi ilk olarak 1828 yılında Zürih Üniversitesi' nde kullanılmıştır. 1937 yılında Harvard Üniversitesi' nde iki doktor tarafından bir hemofili hastasına plazma verilerek kanama durdurulmuştur. 1944 yılında olayın Faktör VIII ve IX eksikliğine bağlı olduğu bulundu ve 1952' de bu iki durum Hemofili A ve Hemofili B olarak tanımlandı.⁵

Klasik hemofili de denilen Hemofili A, en sık rastlanan koagülopatidir. İntrinsik pıhtılaşma yolağının bir ögesi olan faktör VIII eksikliği ya da işlev bozukluğu bu hastalığın fizyopatolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Faktör IX eksikliğine, yokluğu ya da bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan Hemofili B ise hemofili hastalarının yaklaşık % 15-20'sini oluşturur. Hem FVIII hem de F IX, X kromozomuna bağlı çekinik, kalıtsal geçiş göstermektedir. Bu özelliği nedeni ile hemofili taşıyıcısı olan kadınların, sağlıklı bir erkek ile evlenmeleri halinde erkek çocuklarının yarısı hasta olurken, kız çocuklarına da taşıyıcılığı geçirirler.⁶

Hemofili A ve B'ye sebep olan Faktör VIII ve IX geni X kromozomunun da bulunmakta olup bu kromozomun uzunluğunun % 0,1'ini oluşturur. Faktör VIII'i kodlayan gen X kromozomunun uzun kolu üzerinde Xq 28 pozisyonunda yer almaktadır.⁷ Hemofili A hastalarının % 70'inde aile öyküsü vardır, genin mutasyonu sonucu hastalığın çıkma olasılığı % 30'dur. Faktör IX'u kodlayan gen ise X kromozomunun q 27,1 bandında bulunmaktadır.⁸

Hastaların en az yarısında yeni mutasyonların söz konusu olması önümüzdeki yıllarda gen tedavisi kalıcı başarılar sağlasa bile hemofilinin sorun olmaya devam

edeceğini göstermektedir. Çünkü günümüzde X-resesif geçişli bu hastalıkta her 10.000 doğumda bir veya başka bir deyişle her 5.000 erkek bebek doğumunda 1 yeni hemofili hastası dünyaya gelmektedir⁹.

2.1.1. Hemofilide multidisipliner yaklaşımın önemi

Hemofili hastalarının kendilerinin en az bir hekim kadar kendi hastalıklarını tanımaları ve bir hemşire gibi gerektiğinde kendilerine intravenöz infüzyon yapabilmeleri bu hastalıkla baş edebilmenin kilit noktasını oluşturmaktadır. Bu nedenle hemofili hastalarının sıradan bir hastanede uzman olmayan kişiler tarafından takip edilmeleri doğru değildir. Hemofili hastalarında hematolog yani kan hastalıkları uzmanının rolü çok büyük olmasına karşın multidisipliner bir yaklaşım gerektiren hemofili bakımında her uzmanlık dalının hayati önemi vardır. Hematoloji yanında ortopedi ve fizik tedavi disiplini hemofili bakımı açısından çekirdek grubu oluşturmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan radyonüklid sinovektomi nedeniyle nükleer tıp uzmanlarında hemofili ailesine katılmışlardır. Hemofili hastalarının hemofili merkezi fonksiyonu yürüten bölgesel hastanelerde takip ve tedavi olmasında büyük yararlar vardır. Konu hakkında deneyimli hekim ve sağlık personelinin tedaviyi üstlenmesiyle tedavi maliyeti de sakatlık oranında azalacaktır.¹⁰

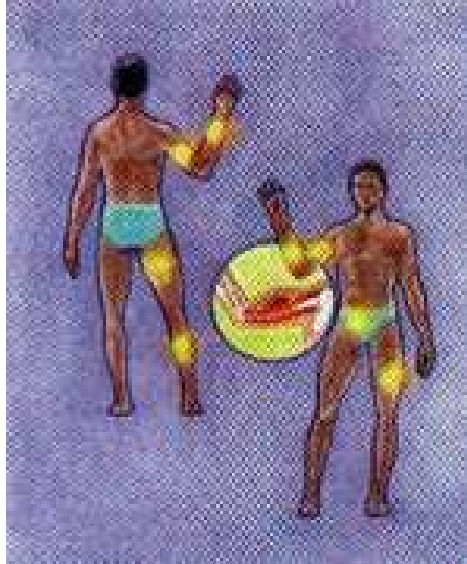
2.1.2. Klinik Tablo

Hastaların klinik tablosu faktörün eksikliğine göre değişmektedir. Hastaların yarısı faktör aktivitesi % 1'in altında olacak şekilde ağır hemofili grubundadır. Kendiliğinden veya travma sonrası kanamalar bebeklik çağında başlar. % 9'un üzerindeki aktivite düzeylerinde klinik gidiş hafiftir ve genellikle travma veya cerrahi girişimlerden sonra kanama sorunlarıyla karşılaşmaktadır. Hemofilik çocuklar fiziksel açıdan aktif hale geldikçe kas ve eklem içine kanama sorunları ile karşı karşıya kalırlar ve ağrılı sekel bozukluklar gelişebilmektedir. Kanama sıklıkla kendiliğinden, ya da başka hastalıklara bağlı olarak gelişebilmektedir. Bütün organlar kanamadan etkilenebilirler.⁶ Günlük pratikte hemofili hastalarında karşılaşılan kas-iskelet problemleri; akut hemartroz, kronik hemofilik artropati, kas içi kanama, hematomlar, psodotümörler, septik artrit olarak tanımlanır. Bu sorunlar nadir durumlar dışında yaşamı

tehdit etse de kalıcı sakatlıklara yol açabildiklerinden, kanamaların ve yol açabilecekleri sekellerin önlenmesi önemlidir.¹¹

2.1.2.1. Hematom

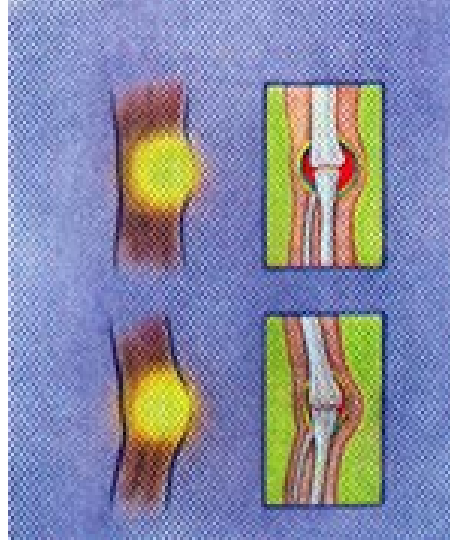
Deri altı ve kas içine olan kanamalardır. İleopsoas, quadriseps, gastroknemius başta olmak üzere sıklıkla fleksor kaslarda gelişmektedir (Şekil 1). Kanama ağrıya neden olmaktadır. Erken dönemde müdahale edilmezse kaslarda kasılma, nedbeleşme ve psödotümör oluşumuna yol açar, sinir ve damarlara baskı yapar, eklemlerin hareketini kısıtlar. Tedavide amaç; kanamanın durmasını sağlamak, deformite ve sekel gelişimini önlemektir.¹¹



Şekil 1. Ekstremitelerde en sık karşılaşılan kas içi kanama odakları.

2.1.2.2. Kırıklar

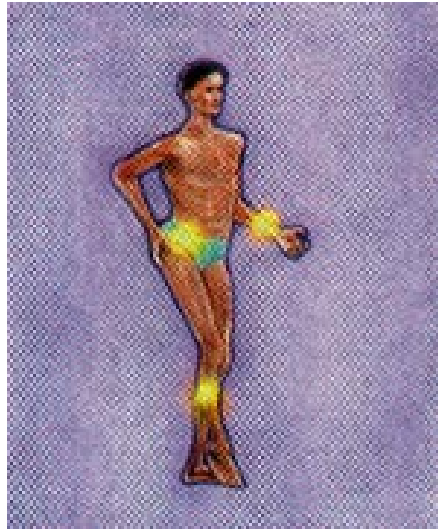
Eklemler ve kas içine olan kanamalar zamanla hareket kısıtlılığına, kaslarda nedbeleşme ve kemiklerde osteoporoza yol açabilmektedir. Kırıklar en çok diz çevresi başta olmak üzere kol ve bacaklarda meydana gelmektedir (şekil 2)¹¹.



Şekil 2. Eklem içi kanama ve sonrası gelişen artropati.

2.1.2.3. Pseudotümör

Psoudotümör kemikler üzerine lokalize olan ve kitle bulgusu veren kanamalardır. Psödotümör, hematomun büyük olması, tekrarlaması veya tedavisinin yetersiz kalması sonucunda gelişmektedir. Özellikle ağır tip hemofili olgularında % 1,5 sıklıkta bilekler, tibia, diz, ileum ve yüz kemiklerinde görülmektedir (Şekil 3). Kitle bulgusu vermesi, hemofili olgularının immün sistemlerinin bozukluğu ve kanser görülme şansının normale göre daha fazla olması nedeniyle psödotümörlerin kemik ve yumuşak dokulardaki gerçek tümörlerden ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Klinik ve radyolojik olarak ayırımın zor olduğu olgularda cerrahi girişim uygulanarak ve biopsi alınarak ayırıcı tanı yapılır.¹¹



Şekil 3. Hemofili hastasında psodotümör gelişebilecek lokalizasyonlar.

2.1.2.4. Periferik Sinir Hasarları

Sıklıkla femoral ve ulnar sinirlerde görülen zedelenmelerdir. Kas, eklem içi ve perinöral yumuşak doku kanamaları periferik sinirlerde hasarlara yol açabilmektedir. İntranöral kanamalar nadiren sinir felçlerine neden olabilmektedir. Dıştan belirti ve şişlik görülmemesine rağmen sinir trasesi boyunca şiddetli ağrı, his kusuru veya his kaybı olabilir. Tanı koymak zordur.¹¹

2.1.2.5. Merkezi Sinir Sistemi Kanamaları

Hemofililerde hayati önemi olan kanamalardır. İlk kanamalar genellikle travmatiktir. Ancak tekrarlamalar spontan olabilir. Kanamaların sıklığı % 2–13 arasında değişir. Hemofililerde ayrıca hipertansiyon, serebrovasküler olaylar ve enfeksiyonlara bağlı kafa içi kanamalar da görülebilir. Kafa travması geçiren hemofili olgularında başlangıçta veya sonraki günlerde başlayan baş ağrısının 4 saatten fazla sürmesi, konvülsiyon ve nörolojik bulgu saptanması halinde kafa içi kanamasından şüphelenilmelidir. Travmaya bağlı kanamalar diğer nedenlerin aksine daha hızlı düzelir. Kanama epidural-subdural-subaraknoid veya intraserebral yerleşimli olabilir. Daha sonra bu olguların nörolojik muayeneleri elektroensefalografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri yapılarak tanı konulabilir. merkezi sinir sistem kanaması olan olgularda mortalite % 25–35 oranında değişir. Yaşayanlarda ise % 40–50 arasında, hafiften ağıra kadar değişen nörolojik sekel gelişebilir ve kanamalar nüksedebilir. Bu nedenle MSS kanaması geçirmiş olan hemofilikler, profilaktik faktör tedavisinin gerektiği olguların ilk sırasında yer alırlar.¹¹

2.1.2.6. Hematüri

Hemofiliklerde sık görülmeyen bir kanama şeklidir. Genellikle travmaları izler, hastalar için korkutucudur. Hematüri esnasında gelişen ve böbreklerin pelvisi ile kalikslerine yerleşen pıhtı ağrıya neden olur.¹¹

2.1.2.7. Retrofaringeal Kanama

Hemofiliklerde hayati önemi olan kanama bölgelerinden biri de boğazda, yutak arkası bölgedir. Hastada yutma güçlüğü ilk haberci bulgudur. Kanama, hava yoluna bası yaparak tıkanıklığa yol açabilir.¹¹

2.1.2.8. Retroperitoneal Kanama

İleopsoas kaslarının içine olan kanamalar, şiddetli ağrı ve akut batın tablosu ile kliniğe yansır. Hastalarda kalça; eklem içi kanamalarında görülen iç rotasyonun aksine ekstansiyon pozisyonunda olup, patella refleksinde de azalma ve lakaytlık bulunur. Sağ taraftaki kanamalar apandistyle karıştırılabilir.⁴

2.1.3. Laboratuvar Bulguları

Hemofili hastalarında PT (protrombin zamanı) ve trombosit sayısı normaldir. Ancak PTT (parsiyel tromboblastin zamanı) çok uzamıştır. Faktör VIII ve IX düzeylerinde değişik oranlarda azalma veya yokluk görülür (Tablo 1)⁶.

Tablo 1. Hemofili hastalarının laboratuvar bulguları.

	Hemofili A	Hemofili B
Kalıtım	X' e bağlı	X' e bağlı
Eksik faktör	VIII	IX
Kanama yeri	Kas, eklem, cerrahi	Kas, eklem, cerrahi
Protrombin zamanı	Normal	Normal
Kısmi tromboplastin zamanı	Uzamış	Uzamış
Kanama zamanı	Normal	Normal
Faktör VIII	Düşük	Normal
Faktör IX	Normal	Düşük
Trombosit kümeleşmesi	Normal	Normal
Ristocetin ile trombosit kümeleşmesi	Normal	Normal

Faktör VIII veya IX düzeyleri normal düzeyin yüzde 1'i veya altında olan kişilerde, ortalama ayda 4 veya 5 kez tedavi gerektiren eklem veya kas kanamaları izlenir. Bu hastalar şiddetli hemofili hastaları olarak adlandırılır.

Tablo 2. Hemofili hastalarının plazma faktör düzeyine göre sınıflandırılması

Kanda faktör düzeyi	Hastalığın derecesi	Klinik bulgular
% 1'in altında (<0.01 Ü/ml)	Ağır	Spontan kanamalar, sistem kanamaları
Normalin %1-5'i (0,01–0,05 Ü/ml)	Orta	Travmaya bağlı
Normalin %5'inden fazla	Hafif	Cerrahi uygulamalarda kanamalar

2.1.4. Tedavi

Hemofili hastalığı tedavi edilebilen bir hastalıktır. Uygun tedavi yaklaşımlarıyla hastaların yaşam süreleri oldukça artmıştır. Son yıllara kadar hemofili merkezlerinin çoğunda faktör replasman tedavisi gerektiğinde verilirdi, fakat son zamanlarda özellikle pediatrik hastalarda profilaktik tedavi yaklaşımı daha sık kullanılmaya başlanmıştır.¹² Herhangi bir eklem hasarı oluşmadan önce, genellikle 2 yaş civarında profilaksiye başlanmaktadır. Kanama ataklarının yılda 4-6'nın üzerinde olan hastalarda hedef eklem gelişimini önlemek için profilaksiye başlanmalıdır.¹³

Yeterli faktör replasman tedavisi ile tüm cerrahi işlemler yapılabilir. Cerrahi sırasında ve sonrasında sabit infüzyon teknikleri ile bu uygulamalar kolaylaşmıştır.¹⁴

Faktör VIII replasman tedavisi: Monoklonal, saflaştırılmış, plazma kaynaklı Faktör VIII konsantresi ve rekombinant Faktör VIII deriveleri kullanılmaktadır.¹⁵ Bu son ürünün üretilmesinde insan plazması kullanılmadığı için transfüzyonla geçen hepatitis ve human immunodeficiency virus (HIV) gibi hastalıklar risk oluşturmamaktadır.¹³

Faktör IX replasman tedavisi: Faktör IX'un ömrü daha uzun olduğu için daha az sıklıkta verilmektedir. Faktör IX eksikliği için de profilaktik tedavi yapılabilmektedir.¹³

Replasman tedavisi ile kandaki faktör düzeyinin ne kadar yükseltilmesi gerektiği hastanın kliniğine göre değişmektedir. Örneğin; eklem kanaması için % 30, geniş kas içi kanamaları için % 70, intrakraniyal kanamalar ve majör cerrahi için % 100'e ulaşılması gerekmektedir.¹⁵

Faktör replasman tedavileri sırasında, faktör VIII ve IX'a karşı inhibitör antikorlar oluşabilmektedir. En sık olarak şiddetli hemofililerde, 5 yaş altında ve 9-30 kez replasman tedavisi yapılan hastalarda görülebilmektedir. Faktör VIII için oluşan antikor Ig G tipindedir. Faktör IX'a karşı oluşan antikorlar son derece nadirdir.¹⁵ Ege Hemofili Merkezi'nde uygulanan tedavi sonrasında plazma kaynaklı ürün kullanımı ile inhibitör gelişme prevalansı % 16, insidansı % 4 olarak bildirilmiştir.¹⁴ Faktör replasman tedavisi sırasında oluşan bir diğer komplikasyon ise viral enfeksiyon bulaşdır. Hemofili hastaların yaklaşık % 50'si 1982 yılı itibarıyla HIV-1 ile enfekte olmuştur. Diğer bir enfeksiyöz yan etki ise parenteral olarak geçen Hepatitis B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV), hepatitis A virusu (HAV), sitomegalovirüs (CMV) ,

Jacop-Creutsfeld virusu (VCJ), parvovirus B19 virusleri ile olmaktadır.¹³ Bir vazopressin analogu olan arjinin vazopressin (desmopressin) endojen Faktör VIII düzeyini arttırmak için hafif Hemofili A hastalarının tedavisinde kullanılabilir. Bazal Faktör VIII düzeyini yaklaşık 3 kat arttırmaktadır, bu nedenle etkinlik için en az % 10'luk bazal düzey gerekmektedir.¹⁶

Hemofili tek gen hastalığı olması açısından gen transfer tedavisi için ideal hastalıklardan biri olarak görünmektedir. 1998 yılından itibaren ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de 4 ayrı gen tedavisi ile faz- I aşamasıyla devreye girmiş fakat başarı elde edilmemiştir.¹² Bundan başka Faktör VIIa mutantlarıyla bazı deneyler yapılmaktadır. Gentamisin Faktör VIII aktivitesini arttırabileceği düşünülmüş fakat başlatılan çalışmanın sonucunun olumsuz olduğu belirtilmiştir.¹⁷

2.2. Sinovyal Eklemler (Oynar Eklemler)

Vücuttaki eklemlerin çoğunluğu bu gruptandır. Sinovyal eklemlerde eklem yüzleri ayrı ayrı hyalin kıkırdak ile kaplanmıştır. Eklem kapsülü eklem çevresini sarar.

2.2.1. Eklem Aralığı

Kıkırdakla kaplı yüzeyler ve eklem kapsülünün iç yüzü arasındaki boşluğa eklem aralığı denir. Eklem boşluğunun içi sinovyal sıvı ile doludur. Sinovyal sıvı tipik olarak, kıvamı yumurta akına benzeyen, hafif alkali, renksiz ya da çok açık sarı renkte olan bir sıvıdır. Çok az sayıda hücre içermektedir ve bu boşlukta bulunan tek hücre grubu sinovyal membrandan geçen mononükleer hücrelerdir. % 95'i su olan sinovyal sıvının dansitesi 1010 olup içeriğinde hyalüronik asit bulunmaktadır. Hyalüronik asit, bir glikozaminoglikandır. GAG (glikozaminoglikan)'lar çoğunlukla dallanmamış ve genellikle tekrarlayan disakkarit birimlerinden oluşan mukopolisakkarit zincirleridir. Fizyolojik pH'da negatif yüklü olan karboksil ve sülfat gruplarının GAG'lara kuvvetli negatif özellik kazandırması nedeni ile bu moleküller sıvı ortamda birbirlerinden uzaklaşırken çevrelerinde bir su örtüsü oluştururlar. Bu özellikleri nedeni ile GAG molekülleri sıvının kayganlığını sağlarlar. Bası altında GAG molekülleri arasında bulunan su moleküllerinin uzaklaşması eklem daha kaygan bir ortamda hareket etmesine olanak sağlarken, basının kalktığı durumlarda su molekülleri, GAG

molekülleri arasındaki boşluğa geri döner. Bu özellik bir yandan eklem kayganlığını sağlarken, bir yandan da darbeleri soğurabilmesine olanak tanır.^{17,18}

2.2.2. Eklem kıkırdağı

Hyalin kıkırdak sinovyal eklemi oluşturan kemiklerin eklem yüzlerini kaplar. Kuvvetli ve esnek özelliklere sahip özel bir bağ dokusu olan kıkırdak, mezenşimal hücre kaynaklı kondroblastlardan meydana gelir.¹⁹ Mitozla bölünen kondroblastlar büyüyerek, kıkırdak matriks ve ekstraselüler bileşkeyi sentezlerler. Sentezlenen ekstraselüler bileşke tarafından giderek sarılan kondroblastlar, lakün denilen boşluklara sıkışır ve olgun kıkırdak hücresi olan kondrositlere dönüşür. Öte yandan, mezenşim hücreleri kıkırdağı saran, perikondriumun yapısında bulunan fibroblastlara da dönüşebilir. Perikondriumun iç tabakasında, kondroblastlara dönüşebilen kondrojenik hücreler bulunur.¹⁸

Kıkırdak yapı, tip II kollajenden oluşan ekstraselüler bir matriks ve bu matrikste gömülü olan içinde hücrelerin bulunduğu lakünlerden oluşmaktadır. Matriste yer alan tip II kollajen lifleri arasında proteoglikanlar bulunmaktadır. Proteoglikanlar, bir çekirdek proteini ve ona doğrusal olarak bağlanmış karbonhihtrat zincirlerinden oluşmuştur. Bu zincirlerin her biri 100 ya da daha fazla monosakkarit içermekte ve çekirdek proteininden dışarı doğru uzanmaktadır. Kıkırdak proteoglikanındaki GAG'lar, kondroitin sülfat ve keratan sülfattır. Kartilaj kitlesinin şekil değiştirebilme kapasitesi ve basınç altında suyu sızdırması yastık etkisi yaparak subkondral kemiği korur. Bu iskelet sistemin karşılaştığı darbe ve sarsılmalara karşı temel savunma sistemidir.

Eklem yapısındaki kıkırdağın kanlanması yoktur. Beslenmenin büyük kısmı sinovyal sıvıdan sağlanmaktadır. Matriks içine besin maddelerinin girişi ve metabolitlerin çıkışı difüzyonla olmaktadır. Yapılan modellemelerde, baskı altında oluşan, tekrarlayan kompresyon-dekompresyonun pompa etkisi yaratarak difüzyonu hızlandığı ileri sürülmektedir. Subkondral kemiğin kan damarlarından ve kapsül kıkırdak birleşim yerindeki subsinovyal damarlardan da az miktarda beslemesi sağlanmaktadır.¹⁷⁻¹⁹

2.2.3. Eklem kapsülü

Eklem kapsülü, eklemlerin çevresini bir zar gibi saran fibröz kapsüldür. Fibröz tabaka eklem yüzlerinin kenarlarına tutunmuştur. Eklem kapsülleri genelde fibröz bantlarla kuvvetlendirilmişlerdir. Bunlar ya kapsülden ayrı bantlar halindedirler (ekstrinsik ligamentler) ki bunlar eklem stabilitesini sağlarlar ya da kapsülün bir parçasıdır (intrinsik ligamentler) ve bu sayede eklem yapısını oluştururlar.²⁰

2.2.4. Sinovyal Membran

Kapsülün iç tabakasını oluşturur. Sinovyal sıvı bu membran tarafından üretilir. Sinovyal membran gerçek bir membran değildir. Sinovyal yapıda bulunan A, B ve C tipi hücreler, bir ya da iki katman oluşturacak şekilde organize olmuşlardır. A tipi hücreler makrofajlardan oluşur ve işlevi artıkların temizlenmesini sağlamaktır. B hücreleri ise protein ve GAG'lerden hyalüronik asit sentezler. C hücreleri ise intermedier hücrelerdir. Sinovyal membran damar ve sinir açısından oldukça zengindir. Hücre dizilerinden eklem kavitesine doğru villuslar ve pililerin uzanması, sinovyal membranın yüzey alanını arttır (Diz için 100 m² yüzey alanı). Villus ve pililerde kapiller ağının zengin olması bu tip eklemlerdeki sinovyal membranın kanlanması da fazla olduğunun bir işaretidir.²⁰

2.3. Hemofilik Artropati

Hemartroz, kanın eklem içine veya sinovyal kaviteye ekstravazyonu olarak tanımlanır²¹ Spontan eklem kanaması çeşitli kalıtsal koagülasyon bozukluklarında ve antikoagülan tedaviler esnasında görülebilmekle birlikte en sık hemofili hastalığında oluşmaktadır.²² Hemofili hastalarında eklem içine kanama sıklıkla hayatın onlu yaşlarında dekatlarında başlar. Şiddetli hemofilik hastalarda hemofilik artropatinin gelişiminin önlenmesi için iki yaştan önce profilaktik olarak düzenli faktör kullanımı gerekmektedir.²³ Tekrarlayan eklem içi kanamaları sinovyal proliferatif cevap ve kronik inflamasyona yol açarak hemofiliye bağlı artropati gelişimine neden olurlar. Şiddetli hemofili A veya B hastalarının tümünde, orta şiddetli hastaların yarısında kanama olmaktadır.²⁴

2.3.1.Klinik Tablo

Hemofilik artropatinin 3 safhası vardır.

2.3.1.1. Akut Hemartroz: Genelde çocuk yürümeye ilk başladığında olur. Hemofilik artropatiyi başlatan ilk olaydır.²⁴ Hemartroz; faktör eksikliğinin derecesi, eklemin tipi, daha önce o ekleme kanama olup olmaması, hastanın yaşı, faktöre karşı inhibitör olup olmaması gibi nedenlere bağlı olarak gelişir.²⁵

Bu dönemdeki kanama ekleme uyuşma, sıcaklık hissi ve sızlama ile kendini belli eder ki buna aura dönemi denir. Spontan veya travmayı takiben sinoviyal damarlar rüptüre olur. Eklem kavitesi, diafiz veya epifiz içine kan birikir. Kas spazmı nedeniyle intrasinoviyal basınç artar. Eklem ağrılı, şiş, sert ve sıcaktır. Şiddetli ağrı ile birlikte eklem hareketi ciddi olarak kısıtlanır. Hasta kanamalı eklemi ağrıyı en az hissettiği pozisyon olan fleksiyon halinde tutmaya çalışır. Kanama ile eklem içi basınç giderek artar ve sonunda kanamanın durmasına neden olur. Bu dönemden sonra hematoma 5–7 gün sürecektir rezorpsiyonu başlar. İlk kanamadan sonra eklem 10–14 gün içinde eski haline dönüp normal fonksiyonuna kavuşabilirse de genellikle eklem içindeki kanın rezorpsiyonu tam anlamıyla gerçekleşmez ve geri kalan artıklar kronik iltihabi bir reaksiyonun başlamasına neden olurlar. Sadece sinoviyal proliferasyonun olduğu bu dönemde, faktör replasman tedavisine iyi yanıt alınır.²⁶ Yineleyen akut hemartrozlar sonrasında da bazı eklemlerde erken tedavi ile bile tam düzelme olmamakta aynı ekleme kanama olasılığı devam etmektedir. Bir eklemin sürekli kanama eğilimi göstermesi durumu ‘hedef eklem’olarak adlandırılmıştır. Eğer bir eklem hedef eklem haline gelmişse, tam rezolüsyon olanaklı olmakla birlikte, sıklıkla tedaviye yanıt yavaştır ve artrit gelişecektir. Bu nedenle bu eklemlerde daha agresif ve uzun süreli tedaviye gereksinim duyulmaktadır.¹¹

2.3.1.2. Subakut veya kronik artrit: Hemofili hastalarında hemartrozu izleyen dönemde ortaya çıkan ilk komplikasyon sinovittir. Tekrarlayan kanamalar eklem içinde inflamatuvar yolağı aktive etmekte sonrasında da sinovyal membranda hipertrofiye neden olmaktadır. Uzun süreli sinovit ataklarının bir sonucu olarak eklem fonksiyonları bozulmaya başlar; eklem şiş ve deforme hale gelir.²⁷

Bu hastalarda tekrarlayan hemartroz atakları bir yandan ağrıya neden olmakta bir yandan da ağrı nedeni ile eklem daha az kullanımına yol açmaktadır. Eklem kullanılmaması kas dokusunda atrofiye yol açacak önemli fizyolojik ya da fizyopatolojik sürecin başlamasına neden olur. İzleyen dönemde kaslarda meydana gelen atrofi eklemi travmalar karşısında savunmasız bırakmakta, devamında ise hemartroz oluşma riskini arttırmaktadır. Yıllar içerisinde eklemlerde tam hareket kaybı ve ankiloz oluşmakta ve ilerleyen zamanlarda hemofili hastasını özürlü hale getirebilmektedir.^{27,28}

Normal koşullarda eklem boşluğunda kan bulunmaz. Ancak eklem içine herhangi bir sebeple kanama olması, inflamasyondan sorumlu hücre grubunun aktivasyonuna neden olur. Özellikle monosit ve makrofaj kaynaklı interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) bir yandan inflamatuvar süreci başlatırken bir yandan da kemotaktik etki göstererek bu bölgeye diğer inflamatuvar hücrelerin göçünü aktive eder. Oluşan tablo kontrolsüz bir inflamatuvar süreç olarak yorumlanabilir. Sonucunda da kıkırdak ve kemik doku harabiyetine kadar devam edebilecek progressif bir süreç tetiklenir.²⁹⁻³¹ Ortamdaki monosit ve makrofajlardan salınan vasküler endotelial büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerine bağlı olarak angiogenezis başlar. Oluşan yeni damar yapısının fragilitesi eklem içi kanama riskini arttırırken, ortaya çıkabilecek tekrarlayan hemartroz atakları sinovit tablosunun artmasında anahtar rol oynar.³¹ Bu süreç kanamaya bağlı sinovit ataklarının sayısını arttırırken inflamatuvar yanıtla eş zamanlı olarak proliferatif yanıtı da aktive etmektedir. İnflamatuvar sitokinlerden olan IL-1'in eklem boşluğundaki konsantrasyonunun artması sağlıklı ekstrasellüler matriksin parçalanarak haraplanmasına neden olur. IL-1 aynı zamanda kondrosit proliferasyonu ve GAG sentezini de inhibe etmektedir. GAG, kıkırdak dokusunun matriksini oluşturan ve baskı altında doku bütünlüğünün korunmasını sağlayan glikoprotein yapılardır. Yapılan çalışmalar, kanla temas eden eklem kıkırdağının GAG sentezinin doz bağımlı ve irreversibl olarak inhibe olduğunu göstermektedir.^{30,31} Kanama ile beraber inflamatuvar hücreler yanında başta eritrositler olmak üzere, diğer kan hücre gruplarının sinovyal yapı ile temas etmesi tabloyu daha da olumsuz etkilemektedir. Kanama sıklığının artması ortamdaki maddeler yeterince uzaklaştırılmadan yenilerinin birikmesine neden olacaktır. Özellikle hemoglobin kaynaklı demirin, ortaya çıkan olumsuz gelişmede önemli rol oynadığı bilinmektedir.²⁹⁻

³¹ Tekrarlayan kanamalar, prolifer olmuş sinovyal membran katmanları arasında daha fazla hemosiderin birikimine yol açar. Hemosiderin pigmentinin varlığı bölgeye lenfositlerin g etmesine neden olacak ve bylece inflamasyon daha derin katmanlara yayılacaktır. Btn bu sre kısır bir dngye yol açarak ilerleyen dnemde ağır bir harabiyet oluşturacaktır. Eklem kavitesi içine tekrarlayan hemartrozlar sinovyal ve eklem kartilajı değişikliklerinden sorumludur. Sinovyal değişikliklerin eklem kartilaj değişikliklerinden önce meydana geldiği dşnlr. Tekrarlayan intraartiküler hemorajiler sonucu kırmızı kan hücrelerindeki demirin zamanla eklem kavitesindeki makrofajlarda birikerek sinovyal inflamasyonu tetiklediği kabul edilir. İlk kanama epizotu oluştuktan yıllar sonra ortaya çıkan sinovyal inflamasyon eninde sonunda eklem hasarlanmasına yol açar. Sinovyal değişikliklerin önemli bir karakteristik özelliği sinovyumda hemosiderin birikimidir. Hemosiderin birikimi sinovyal çizgide aralıklı olarak granüler şekilde dizilim gösterir. Sinovyada demir birikiminin fazla olduğu durumda sinovyum makroskobik olarak kahverengimsi bir renk alır. Hemosiderin depozisyonunun sinovyal hipertrofi ve neovaskularizasyona neden olduğu dşnlr.³²

Hemosiderin depozisyonunun ileri sürülen bir başka etkisinde lenfositlerle sinovyal membranın inflamasyonudur. Genel olarak sinovyumun morfolojik görünümü hastaların yaş ve intrartikler kanamanın sayısı ile farklılık gösterir. Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar ile karşılatırıldığında hemofilik sinovitis ılımlı bir inflamatuvar değişiklik vardır. Pigmente villonodüler sinovitis, sinovyal membran hemanjioması ve hemosiderik sinovitis gibi diğer eklem bozukluklarında da rekkuren intraartiküler kanamanın sonucu olarak sinovyal demir birikimi gerçekleşir. Hemoglobinin yıkım ürünü olan demirin sinovyumun proliferasyonunda ve inflamatuvar hücrelerin o bölgeye toplanmasında direk etken olabilir. Sonrasında enzim ve sitokinlerin üretimiyle eklem kartilaj destruksiyonuna yol açar. Yeni yapılan çalışmalarda ortopedik cerrahiye giden tüm hemofili hastalarında normal sinovyum doku alanları komşuluğunda hemosiderik alanların bulunduğu gözlenmiştir. Bu bulgular normal sinovyal dokudaki demir birikiminin etki analizi için bir model teşkil etmektedir. Hemofilik hastada hemosiderik doku tarafından hasarlanmanın potansiyeli kronik sinovitisin erken tanı ve tedavisinde önemlidir.³²

Erken sinovioortez ve sinovektominin kanamanın sıklığını azaltarak eklem hasarlanmasını yavaşlattığı düşünülebilir. Belirgin demir depozisyonunun varlığı eklem hasarlanmasını azaltmak için sinovioortez ve sinovektomi endikasyonu olabilir.³²

2.3.1.3. Son dönem hemofilik artropati: Hemofilik artropati kronik ağrıya ve fonksiyonel kısıtlılığa neden olabilen, hasta ve hasta yakınının hayat kalitesini etkileyerek bozan, eklemde sakatlığa yol açan bir hastalıktır. Bu durum tekrarlayan eklem içi kanamalarının sonucu olarak oluşur ki bu da eklemde süregelen bir destrüksiyona yol açar. Şiddetli hemofili hastalarında kanamaların % 85'i eklem içine olur ve bundan en sık diz, ayak bileği ve dirsek etkilenir.³³ Tekrarlayan eklem içi kanamaların sonucunda hemofilik artropatinin oluştuğu bilinmesine rağmen bu durumun oluşumunda gereken kanın volümü ve kanama sayısı hala bilinmemektedir.³⁴ Eklem içi kanamanın varlığı sinovyal dokuda katabolik aktivitenin oluşmasını ve eklem kartilaj matriksinin sentezini inhibe eder. Roosendal genel olarak kabul edilen görüşlere zıt olarak, kanın sinovyal değişikliklere bakmaksızın direkt olarak kartilaja zarar verdiğini göstermiştir.³⁵ Antihemofilik faktör konsantreleriyle yapılan tedavi hastanın yaşam kalitesini ve hayattan beklentilerini arttırmaktadır.³⁴ Sinovit olayı progresif artropati açısından kritik noktadır. Çünkü sinovyal dokudan salgılanan birçok mediatör kırık ve eklem harabiyetini hızlandırmaktadır.³⁶ Kartilajın inflamatuvar mediatörlere maruz kalması, kartilaj matrix bütünlüğü ve kondrosit aktivitesindeki değişikliklerle sonuçlanır. Hemofilik artropatide inflamatuvar durumun sistemik olmasından ziyade lokal olduğu görülmüştür. Ayrıca elektron mikroskobu kullanılarak yapılan incelemede romatoid artritli hastaların yalnızca % 25'inde sinovya boyunca demir birikimi izlenirken bu oran hemofilik artropatide % 75 civarındadır.³⁷ Bu aşamadan sonra sinovit tedavi edilemediği takdirde çok genç yaşta bile kalıcı eklem sakatlığı kaçınılmaz olacaktır. Eklem deformasyonları, fibröz ankiloz ve osteofit oluşumları ile karakterizedir.²⁴ Çocuklarda kronik eklem sinoviti kemikte genişleme ve bölgesel osteoporozisle sonuçlanan lokal hiperemiye yol açarken bu da hemofilik artropatinin tipik deformitesi ile sonuçlanır. Eklem hareket oranında azalma, kas atrofisi, bacak uzunluklarında oransızlık ve anormal eklem kuvveti oluşur. Sonuç olarak biyolojik ve mekanik etmenler eklemde hızla bozulmaya neden olur ki buda eklem üzerine aşırı yük binmesi ile sonuçlanır.³⁸ Hem dejeneratif eklem hastalıklarına hem de romatoid artrite

benzer özellikler taşır. Osteofit ve kemik genişlemeleri ile eklem geniştir ve “yumru gibi” görünür. Ancak sinovyal kalınlaşma ve effüzyon belirgin değildir. Eklem hareket açıklıkları oldukça kısıtlanmıştır. Fibröz ankiloz yaygındır. Hemofilik artropatilerde eklem pozisyon hissi oldukça zayıflamıştır. Sıklıkla subluksasyon, eklem laksitesi ve dizilim bozuklukları vardır.²²

2.3.2. Fizyopatoloji

İnsan hemofilik artropatinin patolojik incelenmesi cerrahi sırasında veya postmortem incelemeler sırasında yapılabilmektedir. Tek bir sinovyal kanamada sinovyal membranda bir dizi değişiklik olmaktadır, bunlar arasında erken fokal villöz sinovyal proliferasyon ve eritrositlerin subsinovyal diyapedezi vardır. Bunları perivasküler inflamatuvar hücrelerin belirmesi, yama şeklinde subsinovyal fibrozis, hem sinovyal hücrelerde hem de subsinovyal makrofajlarda intrasellüler demir birikimi izlenmektedir. Tekrarlayan hemartrozlar ile sinovyum kabaca hipertrofiye ve hiperpigmente olur ve en sonunda marjinal kartilajı istila ve destrükte eden bir pannusa dönüşür. Histolojik incelemede villöz hipertrofi ve subsinovyal fibrozis ilerler, ancak inflamatuvar hücreler seyrekir. Tekrarlayan hemartrozların olması halinde eklem kartilajı hem makroskopik hem de mikroskopik olarak bozulur. Kartilajda sklerotik kemiği açığa çıkaran fissür ve rarefaksiyon alanları mevcuttur.²²

2.3.3. Tedavi

Tedavi programları her hasta için kişiselleştirilmelidir.²¹ Birtakım konservatif önlemler kronik hemofilik artropati durumlarında önemli faydalar sağlayabilmektedir. Bunlar; profilaktik faktör infüzyonları, eklem stabilitesini ve kas kitlesini arttırmak için yoğun fizik tedavi, sinovitislerin azaltılması için ağırlık taşınmasının engellenmesi, düzenli alçılar, gece splintleri sayılmaktadır.⁴⁰

Akut hemartrozun hemofilinin en yaygın klinik görünümü olup en önemli morbidite nedenlerindendir. Tedavisindeki en önemli ölçüt, eksik olan faktörün verilmesiyle pıhtılaşma bozukluğunun hızla düzeltilmesidir. Eklem yükten uzak tutulması için istirahat ortezlerinin kullanılması uygundur. İmmobilizasyon en rahat ve fonksiyonel pozisyonda uygulanmalı, kanama durduğunda eklem pozisyonu ayarlanarak fonksiyonel durumun korunması amaçlanmalıdır. Ancak bu istirahat süresinin iyi

ayarlanması gerekmektedir. Uzun süre hareketsizliğin, eklem hareketinde bozulma, çevre kaslarda atrofiye yol açabileceği akıldan çıkarılmalıdır.⁴¹

Soğuk uygulama, ağrıyı azaltıp, kanın geri emilimini hızlandıracaktır. Bu amaçla soğuk paketler, ıslak soğuk havlular, buz küpleri, paketleri ve benzerleri kullanılabilir. Uygulama 2-3 saate bir 10-15 dakikalık sürelerle, buz direkt cilde temas etmeden yapılmalıdır. Soğuğa bağlı yanıklar ve cilt hasarı ortaya çıkabilir. Akut kanamalı bölgeye kesinlikle sıcak uygulama yapılmamalıdır.⁴²

Analjezi ve iki günü geçmeyen kısa süreli eklem immobilizasyonu sıklıkla ağrının kontrolünde yardımcı olacaktır.²² İbuprofen ve kolin magnezyum salisilatın platelet fonksiyonunu azaltmadan ve kanama zamanını uzatmadan eklem ağrısını azalttığını gösterilmiştir.²¹ Yine kronik hemofilik artropatili hastalarda birçok NSAİ (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç)'ler kısa süre olmak şartıyla güvenli bir şekilde kullanılabilir. Siklooksijenaz-2 (COX- 2) inhibitörü olan NSAİ ilaçlar teorik olarak hemofili hastalarında daha güvenli oldukları düşünülmektedir.²²

Hemen sonrasında eklem kontraktürü olasılığını azaltmak için pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri ve izometrik egzersizlerine başlanılmalıdır.²² Başlangıçta kanamanın olduğu bölgeye izometrik egzersizler verilir. Egzersizlerin ağrı sınırları içinde olmasına dikkat edilmelidir. Diğer bölgelerde aktif eklem hareket açıklığı ve dirençli egzersizler sürdürülür. Akut semptomlar yatıştır yatışmaz aktif eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizlerine başlanmalıdır.⁴³

Modern tedavi programlarında kronik sinovyal effüzyonlu eklemlerin aspirasyonuna nadiren gerek duyulur ve etkisi uzun süreli değildir.²² Sinovitin gerilemesini ve semptomların hafiflemesi bu durumlarla sağlanamazsa lokal steroid enjeksiyonları uygulanabilmektedir.⁴⁴

Hemofilik artritte sinovektominin, tekrarlayan hemartrozun insidansını ve sinovitisin şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Bu işlem cerrahi olarak, artroskopik olarak veya radyoaktif kolloidlerin eklem içi enjeksiyonları yoluyla gerçekleştirilebilmektedir. Daha önce de belirtilen agresif konservatif tedaviye rağmen devam eden kronik sinovit ile birlikte inatçı kanamaların görüldüğü hastalarda sinovektomi düşünülmelidir. Cerrahi sinovektominin en büyük dezavantajı yoğun rehabilitasyona rağmen operasyon öncesi dönemle karşılaştırıldığında operasyon sonrası eklem hareketlerinin azaldığının gözlemlenmesidir.²² Son yıllarda artroskopik sinovektomi uygulanmaya başlanmıştır.

Yapılan serilerde bu tekniğin cerrahi sinovektomi kadar başarılı olduğu ve operasyon sonrası dönemde sürekli pasif hareket uygulanması ile daha az hareket kaybı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca maliyeti cerrahi sinovektomiye göre daha azdır.⁴⁵

2.4. Radyolojik Bulgular

Hemofilinin ciddi sonuçlarından biri eklem içine kanamadır. Diz, dirsek ve ayak bileği eklemleri kanamaya eğilimli olmakla birlikte kalça, omuz ve küçük eklemlerde de (el ve ayak parmakları) kanama oluşabilir. Zamanla tekrarlayan eklem içi kanamaları ve hemartroz eklemlerde hemofilik artropatiye yol açar. Hemofilik artropatide radyolojik bulgular olarak hemartroz, efüzyon, sinovyal hipertrofi, osteoporozis, subkondral kist, erozyon, kartilaj kaybı, osteofit formasyonu, ankilozis ve psödotümör formasyonu görülebilmektedir.⁴⁶

Hemofilik artropatideki en erken radyografik değişiklikler yumuşak dokuyla sınırlıdır ve akut hemartrozu yansıtır. Yağ yastıkcıklarının yer değiştirmesi ile eklem kapsülü gerilir ve eklem içi kan nedeni ile artmış bulanık dansite izlenir. Epifiz plağı kapanmadan oluşan hemartroz, epifizde aşırı büyüme ve düzensizlikle sonuçlanmaktadır. Nadiren erken epifiz kapanması da izlenebilmektedir.²²

Kronik proliferatif sinovitisin ilerlemesi ile dönüşümü olmayan radyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır.²² Bu durumda konvansiyonel radyolojide tipik dejeneratif artrit bulguları saptanmaktadır: Eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve subkondral kistler bulgulardan bazılarıdır. Çocuklarda radyolojik bulgular epifizial düzensizlikler, inferior patellanın kareleşmesi ve proksimal radius genişlemesini de içermektedir.²⁴

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntüleme hem en uygun tedavinin belirlenebilmesi hem de tedaviye cevabın izlenebilmesi için hemofilik artropatinin doğru bir şekilde evrelendirilmesinde birçok merkezde rutin olarak kullanılmaktadır.²²

RS öncesi tanı radyografi, ultrasonografi (USG) ve/veya MRG ile konfirme edilmelidir. Radyografi, tanı anında hemofilik artropatinin derecesini belirlemek için önemlidir ve her hastada eklemeye yönelik çekilmelidir.⁴⁷

2.4.1. X-Ray grafi

X-Ray hemofilik artropatide kullanılan en basit görüntüleme tekniğidir. X-Ray kolay ulaşılan, eklem görüntüsü standart, kısa zamanda iyi bir görüntü elde edilen, çekim için sedasyon gerektirmeyen bir görüntüleme aracıdır. X-Rayda hemofilik artropati bulguları diğer artritik eklem bulguları ile benzerdir.

1970 yılında, hemofili hastalarının eklem bulgularının değerlendirilmesi ve takibinde X-Ray bulgularına dayanılarak iki alt grup oluşturuldu. Birincisi ABD (Amerika Birleşik Devletleri) de geliştirilen Arnold ve Hilgartner skalasıdır. Bu X-Ray de görülebilen ve oluşan değişiklikleri yansıtan progresif bir skaladır.⁴⁸ Bu skor eklemdeki en kötü bulguları gösterir. Arnold ve Hilgartner skalasının dezavantajı; bu skalanın yalnızca geç bulguları göstermesidir, fakat bir hastada hem erken hem geç eklem bulguları aynı zamanda görülebilmektedir.⁴⁹ İkincisi Avrupa'da geliştirilen ve Dünya Hemofili Federasyonu tarafından benimsenen Petterson skalasıdır. Petterson skalasında anormal eklem varlığı başına puan verilir ve en sonunda tüm puanlar toplanarak final skor bulunur. Arnold ve Hilgartner skalasından farklı olarak kemik ve kartilaj dokudaki hem erken hem de geç bulgular değerlendirilebilir. Arnold ve Hilgartner skalasının yumuşak doku değişikliklerini içermesi, Petterson skalasının yumuşak doku değişikliklerini gradlendirmemesi aralarındaki diğer bir farktır.³⁹

Hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde X-Ray önemini kaybetmiştir, çünkü cerrahi değerlendirmeye bulunan bulguların görüntülenmesinde yetersiz kalmıştır. X-Ray değerlendirmeye yumuşak doku değişiklikleri iyi tanımlanamaz ve kemik, kartilaj hasarlanması erken dönemde anlaşılamayabilir. Sinovyal hiperplazi eklem dejenerasyonu değerlendirmesinde kritik bir rol oynamaktadır fakat X-Ray grafi ile sinovyal hiperplazi ve efüzyon ayırımı yapılamaz. X-Ray grafi ile eklem aralığının daralması görülebildiğinden kartilaj kaybı değerlendirilebilmektedir. Kemik kisti, erezyon ve minimal kartilaj kaybı X-Ray grafi ile gözden kaçabilir.⁴⁹

2.4.2. Ultrasonografi

USG hemofilik artropatiyi değerlendirmek için kullanılan alternatif bir radyolojik medottur. USG hemartrozis tesbitinde, sinovyum dokusunda inflamasyon belirtilerini göstermek için kullanılabilir ayrıca hemartrozis ve sinovyal hipertrofi

ayırımında da tercih edilebilir.⁵⁰ USG yumuşak doku kanamaları, kistler ve psödotümörlerin saptanmalarında da yararlıdır.²²

Direk radyografiye benzer noninvaziv, kolay uygulanabilir ve pahalı olmayan bir tetkiktir. USG'nin dezavantajı; kemik penetrasyonundaki yetersizliği, derin bölgelerdeki görüntülemenin zorluğu ve rezolüsyon düşüklüğüdür. Görüntünün kalitesi teknik ekipmana, hastanın vücut yapısına ve doktorun tecrübesine bağlıdır.⁵¹ Hemofili ile ilgili olarak kan akımını değerlendirmede renkli doppler USG, gri skalalı US'dan üstündür.⁵²

Klukowska ve ark. hemofilik hastalarda eklem sıvısı, sinovyum ve kartilajın değerlendirmesinde ultrasonografiyi başarılı bulmuşlardır.⁴⁹

2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Günümüzde MRG hem eklem hasarının belirlenmesi ve hemofilik artropatinin doğru bir şekilde evrenmesinde, hem radyonüklid sinovektomi (RS) endikasyonu konabilmesi ve hem de tedaviye cevabın izlenebilmesi için rutin olarak kullanılmaktadır. Kanama diatezi olan olgularda eklem içine tekrarlayan kanama sonrası oluşan destrüktif erken dönemde dejeneratif değişikliklere ait radyolojik bulgulara yol açar. Aynı zamanda hematoma organizasyonu sonucu etkilenen eklem komşuluğundaki kemik yapıda hiperemi olur. Hiperemi sonucu epifizde büyüme meydana gelir. Hiperemiye bağlı olarak aynı zamanda eklem çevresinde osteopenide ortaya çıkar. Hiperemik büyüme plağında, hızlı ossifikasyona bağlı erken kapanma, ekstremitelerde kısıllığa neden olur.⁵³

Hastalıkta eklem içine ve periartiküler yumuşak doku kompartmanlarına tekrarlayıcı özellikte kanama meydana gelir. Kanamalar sonrası eklemde oluşan temel problem sinovyal inflamasyon ve sonrasında gelişen sinovyal hipertrofidir. Başlangıç genellikle yürümenin başladığı döneme uyar. Eklem efüzyonu, epifizlerde aşırı büyüme ve eklem aralığında daralma gibi radyolojik bulgular juvenil romatoid artrite benzer.⁵³

Sinovyada kimyasal olarak tetiklenmiş toksik reaksiyonlar ve artmış eklem içi basıncı ileri dönemde kıkırdak ve kemik destrüksiyonuna neden olabilir. Eklem tutulumu bilateral olabilir. Hastaların kliniğinde birbirini izleyen 3 farklı dönem vardır. İntraartiküler kanamanın meydana geldiği akut dönemde eklemde belirgin hareket

kısıtlılığı mevcuttur. Subakut ve kronik dönemde ise tabloya kronik sinovitin yol açtığı eklem destrüsiyonu ve kaslarda oluşan atrofi ile birlikte kontraktürler hakimdir.⁵³

Erken dönemde eklemden sıvıya bağlı yumşak doku şişliği ilk bulgudur. Bu bulgu, radyolojik olarak travmatik inflamatuvar sinovyal efüzyondan ayırt edilemez. Tekrarlayan hemoraji atakları sonucu sinovyal kalınlaşma, pannus oluşumu ve artiküler erezyon oluşur. Tekrarlayan kanamalar sonrasında oluşan hematoma ve sinovyal hemosiderin depozitleri nedeniyle eklem seviyesinde, yumşak doku yoğunluğunda artış saptanır. Bu bulgulara ek olarak gelişen hiperemiye bağlı radyografilerde periartiküler osteoporoz ve epifizial aşırı büyüme izlenir. Eklemden en sık ratlanan kronik bulgular kemik erezyonları, kistler ve eklem mesafesinde daralmadır. İlerleyen dönemlerde intra osseöz hemorajiye bağlı özellikle proksimal humeral epifiz ve olekranonda jukst-artiküler yerleşimli kistik lezyonlar izlenebilir. Bu kistler dejeneratif eklem hastalığında farklı olarak eklem yüzeyinden uzaktır.⁵³

Hemofilik hastalarda el ve ayak bileği sık etkilenir. Eklem genişler ve kemik başları deforme görünümündedir. Omuz ve dirsek daha az sıklıkla etkilenir. Kalçaya kanama olduğunda ve femur başı avasküler nekrozu geliştiğinde görünüm Perthes hastalığı ile karışabilir. Genellikle diz bilateral etkilenir, eroziv değişikliklere bağlı olarak interkondüler aralık genişler ve derinleşir. Geç dönemde sekonder osteoartrit bulguları gelişir.⁵³

MRG erken radyografilerde izlenmeyen erken kırık ve sinovyal değişiklikleri gösterebilen bir yöntemdir. MRG'da T1 ağırlıklı görüntüler anatomik detayları göstermede, T2 ağırlıklı görüntüler ise (su-sensitive) kas, iskelet sistemi görüntülenmesinde önemlidir. Hemofilik eklemlerde kan ve sıvı sık karşılaşılan bulgulardır ve T2 ağırlıklı görüntülerde çok parlak sinyal verirler (Şekil 4)⁵⁴.



Şekil4: 13 yaşındaki bir hemofili hastasında dirsek ekleminde izlenen efüzyonun görünümü (beyaz ok)

MRG yumuşak doku kompartmanlarında ve eklem mesafesinde oluşan hematomun akut ve kronik ayrımını yapabilir. Hemartrozun sinyal intensite özelliği hematom alanındaki kan ürününe göre değişkenlik gösterir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde genellikle heterojen içyapıda orta intensitede izlenir. Daha sonraki dönemde hematom içerisinde hemosiderin depozitlerine ve sinovyal fibrozise sekonder düşük intensite alanlar oraya çıkar. Kronik dönemde tamamiyle kistik bir yapı da izlenebilir.⁵³

MRG ile kronik sinovitli hastada hemosiderin depozisyonunu göstermek mümkündür. Genellikle hemosiderin birikimi, ekleminde sinovyal hiperplazi ile orantılı miktarda bulunur. Hemofilik artropati inflame sinovyum dokusunun çoğunda izlenen demir birikimi nedeniyle diğer artritik formlardan ayrılır. Demir birikiminin varlığı MRG’ da düşük sinyal patni şeklinde izlenir.⁵⁴

Subkondral kistler, MRG ile hemofilik artropatide gösterilebilen en sık anormal bulgulardan biridir (Şekil 5). Tam tersi olarak osteopenik alanlara yakın komşulukta bulunan kistler ise X-Ray ile gözden kaçabilir. Subkondral kistlerin MRG ile erken tesbitiyle kistlere girişimsel bir işlem uygulanarak aspire edilip, içerisi fibrin dolgu maddesi veya kemik grefti ile doldurulabilir. Böylece kistlerin büyüyerek cerrahi endikasyon gereksiniminin önüne geçilmiş olur.⁵⁵



Şekil 5. 18 yaşında hemofili hastasının diz ekleminde kistik lezyonların (beyaz ok) ve eklem aralığında daralmanın (kısa beyaz ok) izlendiği MRG bulgular

Kartilaj doku MRG’de düşük intensiteli subkondral kemiğin yanındaki yüksek intensiteli çizgi şeklinde arada bulunur ve bir eklemün tüm kompartmanlarında vizualize edilebilir.⁵⁶ MRG erken kemik ve kartilaj değışikliklerini ultrasonografiden çok daha önce tespit edebilmektedir. MRG, multiplan görüntüleme sağlayarak sinovyal hiperplazinin kalitatif değerlendirmesini destekleyerek ve mükemmel yumuşak doku kontrastı nedeni ile X-Ray ve USG’den çok daha üstündür (Şekil 6)⁵⁴.

MRG ile hemofilik psodotümörlerin varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{57,61} Psodotümörler subperiostal veya interossöz kanamalar sonrasında ortaya çıkar. Erişkinlerde femurda ve pelviste, çocuklarda ise dizin distal kısımları veya kolda görülürler.^{66,62} Jaovisidha ve arkadaşları 12 hemofilik psodotümörlü hastayı rapor etmiş ve MRG ile psodotümörün kemik, kas, fascia, yağ ve subperiost içerisindeki lokalizasyonları kesin bir biçimde tesbit edilmiş.⁶³



Şekil 6. Dirsek eklem aralığında daralma, eklem kıkırdağında destrüksiyon (çentikli ok), hemosiderin birikimi (kalın beyaz ok) ve sinoviyal sıvı bulguları (ok başı) içeren hemofili hastasının MRG bulguları

Hedef eklem, bir eklemin evvelki 6 ay içinde her ay 2 veya daha fazla kanamasının devam etmesi olarak tanımlanır. Hasta anamnezinin alınması, hedef eklemin muayenesi ve hedef eklemin direkt grafi ile değerlendirilmesi hasta tedavi planını oluşturmaktadır. MRG bulgularının, konvensiyonel radyolojik bulgularına dayandırılarak geliştirilen hasta yönetim ve tedavi planını değiştirebileceği yapılan çalışmalarda kabul edilmiştir.⁵⁴

Denver MRG artropati skalası klinikte pratik kullanım için tasarlanmış olmakla birlikte araştırmalardaki kullanımında oldukça etkindir MRG'in çok pahalı ve az ulaşılabilir olması, çocuklarda sedasyon gerektirmesi ve X-Ray'e göre daha zor yorumlanmasına rağmen hemofilik artropatiyi değerlendirmede mükemmel bir araçtır.⁵⁴

2.5. Radyoaktif Sinovektomi

2.5.1. Radyoaktif sinovektomi tarihi

Sinovyoortesis eklem içine radyoaktif veya kimyasal bir maddenin enjeksiyonu ile yapılan ve cerrahi olmayan sinovektomi yöntemidir^{64,65}. Romatizmal hastalıklarda uzun süredir kullanılan radyoaktif kolloidler, sinovyal alana verilerek sinovya ve sinovya içinde bulun damar pleksuslarında fibrozise ve skleroza neden olmaktadır.⁶⁶

Sinovyootesis adı verilen bu işlem 1952 yılında romatoid artritli hastalara ve 1971 yılında radyoaktif altın (Au-198) kullanılarak hemofili hastalarına Ahlberg ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Ahlberg ve arkadaşları bu uygulamanın sinoviti ve rekürren kanamalarını azalttığını bildirmişlerdir. Ahlberg, hipotezinde yoğun vaskülaritenin azalmasıyla birlikte sinovyumunda fibrozise uğradığını belirtmiştir. Daha sonraki takiplerde Ahlberg ve Petersson, *sinoviyoortesisin* erken dönemde yapılmasıyla artropati gelişiminin önüne geçilebileceğini orijinal yayınlarında bildirmişlerdir.⁶⁷

Rodriguez– Merchan ve ark. 1993 yılında altın -198 (Au-198) ile tedavi edilen hemofilik artropatinin uzun dönem takiplerini yayınlamışlar. Ortalama 14 yıllık takipleri sonucunda bir yıldan az bir periyotta hasta semptomlarının bir yıldan sonraki periyotlardan daha az olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca minimal radyolojik değişikliklere sahip erken dönemdeki hastalarda, altın-198 (Au-198) yapılan RS daha iyi sonuç alınacağını anlamışlardır.⁶⁸ RS ülkemizde de 2000 yılından itibaren rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. Kolay, ucuz, invaziv olmayan, hastanede çok kısa süre kalmanın yeterli olduğu, gerektiğinde tekrarlanabilen bir girişim olan RS için başta Fosfor 32 (P-32), Yttriyum 90 (Y-90), Renyum 186 (Re-186) olmak üzere beta (β) ışını yayan birçok radyofarmasotik madde kullanılmaktadır.⁶⁹

2.5.2. Uygulamalar

Hemofili hastalığında erken çocukluk yaşlarında başlayan ve yineleyen eklem içi kanamalar ileri yaşlarda ciddi eklem sakatlıklarıyla karşımıza çıkmaktadır. Özellikle faktör düzeyi $<1\%$ olan ağır hemofili A ve B hastalarının en önemli kronik sorunu ‘kronik hemofilik artropati’ şeklinde adlandırılan kalıcı eklem patolojisiidir. Hemofili hastalarında eklem patolojisinin tam olarak önlenmesinin tek yolu uzun süreli primer profilaksi uygulamasıdır. Yineleyen eklem kanamalarının erken dönemde yeterince faktör konsantresi ile tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Fakat kanama olduktan sonra uygulanan faktörün de eklem patolojisinin gelişimini yeterince önleyemediği açıkça gösterilmiştir.¹⁰ Faktör replasmanı hemofilik hastalarda eklem içi kanamayı durdurmaya yardımcı olurken hemartrozis-sinovit-hemartrozis siklusunun önüne geçemez. RS hiperplazik sinoviyayı ve fragil vasküler yapıları ablate ederek bu hemartrozis-sinovit-hemartrozis siklusunu kırmak için hemofilik eklemde kullanılır.⁷⁰

Sinovit olayı progresif artropati açısından kritik noktadır. Çünkü sinovyal dokudan salgılanan birçok mediatör kıkırdak ve eklem harabiyetini hızlandırmaktadır. Bu aşamada sinovit tedavi edilmediği takdirde çok genç yaşta bile kalıcı eklem sakatlığı kaçınılmaz olacaktır. Sinovit tedavisinde tıbbi tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Eğer kronik sinovitis gelişmiş ise bu hastalarda son dönem artropatiye yol açan majör eklem yüzey erezyonu gelişimini önlemek ve hemofilik artropatinin önüne geçilmesinde sinovektomi işlemi önerilmektedir.¹⁰

Sinovektomi, cerrahi olarak açık ve artroskopik tekniklerle yapılabilir. RS kronik hemofilik sinovit tedavisi için etkin, ucuz, pratik, ağrısız bir operasyondur. Özellikle cerrahi sinovektomi ile kıyaslandığında bu olumlu özellikleri daha dikkat çekicidir. Genel anestezi gerektirmesi, enfeksiyon riskinin daha fazla olması, uzun süre hastanede yatmayı gerektirmesi, eklem hareketlerinde azalma riski olması nedeniyle cerrahi sinovektomi artık öncelikli olarak tercih edilmemektedir.⁷¹

Kimyasal ve radyoaktif maddelerin eklem içine verilmesiyle de sinovyal doku ortadan kaldırılabilir. Bu işleme *sinovyortesis* denir.⁷² Yani kısaca *sinovoiortesis* eklem içine radyoaktif veya kimyasal ajanların enjeksiyonu ile yapılan cerrahi olmayan sinovektomi yöntemidir. Kimyasal sinovektomi için en sık kullanılan materyaller ozmik asit ve rifampisindir. Fakat RS'nin kimyasal sinovektomiye göre çok daha etkin bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür. Kimyasal sinovektominin etkili olabilmesi için işlem, birer hafta ara ile 10–15 kez tekrarlanmalıdır. Ve işlem sırasında oldukça ağrılı bir uygulamadır bu yüzden çok tercih edilmez. Ancak radyonüklid ajanlara ulaşımın kısıtlı olduğu yerlerde tercih edilebilir.^{72,73}

Radyoizotop sinovektomi, radyoaktif sinovektomi, radyonüklid sinovektomi (RS) ve radyoizotop *sinovyortesis* terimleri birbirleri yerine kullanılmaktadır. İşlemin temel mantığı eklem içine radyonüklid ajanın verilerek sık kanamalara neden olan frajil ve hipertofik durumdaki sinovyal dokunun belli bir süreçte fibrozise uğratılmasıdır. Eklem patolojisine götüren kıkırdak yıkımına yola açan çeşitli enzimlerin salgılandığı kaynak, sinovyal doku ve sıvısı olduğundan söz konusu bölgenin fibrozise uğratılması tedavide primer etkili olmaktadır. Hemofili hastalarında eklem içi radyonüklid madde uygulaması ile başarılı uzun dönemli çalışmalar bildirilmiştir. RS çocuğun yaşı kaç olursa olsun rahatlıkla uygulanabilmektedir. Son 10 yılda elde edilen deneyimler,

etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları ile 10 yaşın altındaki çocuklarda çok daha etkin ve güvenilir bir tedavi şekli olduğu kanıtlanmıştır.¹⁰

Kullanılan radyonüklidin β partikül enerjisi ablate edilecek sinovyum dokusuna penetre olabilecek kadar yüksek ancak eklem kıkırdağına, subkondral kemiğe ve cilde zarar vermeyecek kadar düşük olmalıdır. Bu nedenle yüksek beta parikül enerjisine sahip radyonüklidler büyük eklemler, düşük parikül enerjisine sahip olanlar ise küçük eklemler için tercih edilmelidir. Materyal pür beta ışını yayan bir radyonüklid olmalı böylece tüm vücudun radyasyon maruziyeti minimize edilebilir. Radyonüklid fagozite edilebilecek boyutta bir partikülle kolloid solüsyonu şeklinde uygulanmalıdır, ancak eklem dışına çıkamayacak kadar da büyük olmalıdır. Buna uyan molekül büyüklüğü 2–10 μm 'dir. Radyonüklidler ile partikül arasındaki bağlanma stabil olmalı ve bu stabilite süresi partiküler izotopun yarı ömrü kadar olmalı. Kullanılan radyonüklidin kimyasal sağlığı yüksek olmalı, toksik olmamalı ve biyolojik yıkıma uğrayarak eklem içinde granülasyon dokusu oluşumuna neden olmamalı ve eklem içinde inflamasyon yapmadan homojen dağılmalıdır. Ayrıca eklem dışı kaçığında alınacak dozun az olması amacıyla yarı ömrü çok uzun olmamalıdır.⁷²

İnflamasyonun yoğunluğu direk maruziyet ile doğru orantılıdır ve materyalin büyük boyutta olması eklem aralığından kaçak eğilimini azaltır. Örneğin Au–198, 1952 yılında kullanıldı. Ancak boyutunun küçük olması ve 411 keV gama emisyonuna sahip olması ve önemli eklem dışı kaçak dozu (% 48) nedeniyle tercih edilmez. Daha ideal rayoizotopların kullanımı gündemdedir.⁷⁵

RAS için kullanılıp bırakılmış veya mevcut kullanılan radyonüklidlerden bazıları Altın-198 (Au-198), Disprosiyum-165 (Dy-165), Holmiyum-166 (Ho-166), Fosfor-32 (P-32), Samaryum-153 (Sm-153), Yitriyum-90 (Y-90), Erbiyum-169 (Er-169) ve Renyum-186 (Re-186)'dır (Tablo 3).

Tablo 3. Radyoaktif sinovektomide kullanılan radyofarmasötikler ve özellikleri

izotop	Yarı ömür(g ün)	Max beta enerjisi(Mev)	Gama enrjisi (Kev)	Max doku penetrasyonu	Partikül boyutu(nm)
Au–198	2.7	0.96	411	3.1	20
Y–90	2.7	2.28	Yok	11.0	10–100
Er–169	9.5	0.34	80	1.0	10

Tablo 3. devamı

Ho-166	1.2	1.84	81	8.4	200-1300
Sm-153	1.9	0.81	130	2.5	500-4000
P-32	14.0	1.7	Yok	7.0	500-1000
Dy-165	0.1	1.3	94	5.7	300-500
Re-186	3.7	0.98	137	3.7	5-10

Hematolojik tedaviye cevap alınamayan rekürren hemartrozisle birlikte bulunan kronik hipertrofik sinovitis RS için endikedir. Doğru endikasyon ile yapıldığında başarı oranı cerrahi sinovektomiye çok yakındır.^{73,74} RS ayrıca sinovitle seyreden Reiter sendromu, Lyme hastalığı, psoriatik artrit, sistemik lupus eritematosus, ankilozan spondilit gibi artritlerde, persisten sinovyal efüzyonlarda (örnek; endoprotez yapılmış dizlerde) osteoartritlerde ve pigmente villonodüler sinovitlerde de kullanılabilir.⁷⁴

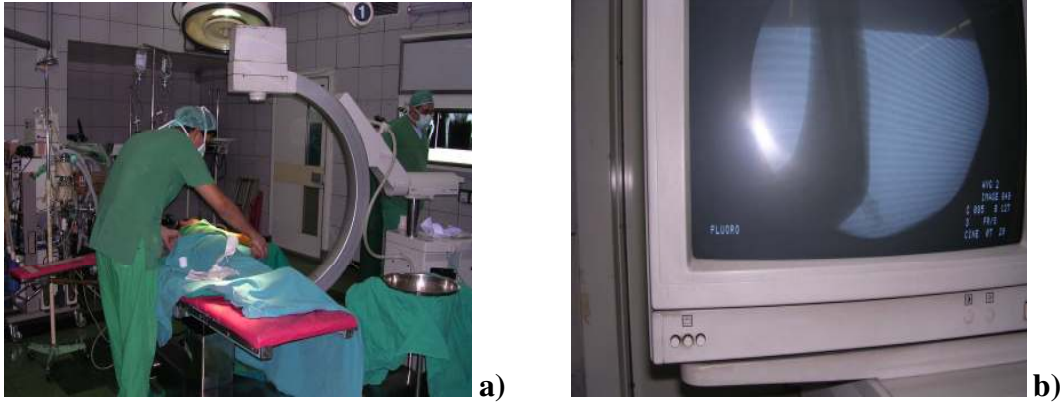
Sinovektomi inhibitörlü hemofili hastalarında da minimal risklidir. Cerrahi sinovektomi ile karşılaştırıldığında uygulamanın kolaylığı ve komplikasyonun düşük olması nedeniyle inhibitörlü hastalarda özellikle endikedir.⁷⁶ Lofqvist ve ark. 1997 yılında inhibitörlü hasta yönetiminde radyoaktif sinovioortezisin çok değerli bir yöntem olduğunu açıklamışlardır.⁷⁷

Bu materyallerin elde edilmesinin çok sınırlı ve çok pahalı olduğu hesaba katılarak uygulamanın 6-8'er kişilik hasta grupları şeklinde yapılması iyi bir seçim olacaktır. Tüm hastaların bu programa alınabilmesi için bazen 3-6 aydan fazla beklemleri gerekebilir. Hastaların bu süre içerisinde profilaksi devamlılığına ve egzersiz programlarına devam etmeleri gerekmektedir. Prosedür esnasında kanama riskinden kaçınmak için hastalara RS öncesi ve sonrası takiplerde faktör uygulaması yapılmalıdır.

Çok küçük çocuklarda hasta kooperasyonunu sağlamak problemdir bundan dolayı sedasyondan genel anesteziye kadar ortam koşulları sağlanmalıdır. Tek bir seansta iki ekleme uygulama yapılabilir. Fakat iki ekleme aynı seansta uygulama yapmak eklem aralığı dışına kaçak riskini arttırmaktadır. Eğer iki ekleme aynı anda uygulama yapılacaksa 2. ekleminde simetrik eklemler olmaması tercih edilmelidir (Örneğin iki diz veya iki dirsek olmamalıdır). Simetrik eklemlere uygulama yapılması hastanın hareketini ve fiziksel aktivitesini kısıtlayacaktır.⁷⁶

2.5.3. Enjeksiyon Tekniği

RS en sık diz, dirsek ve ayak bileği eklemlerinde etkin olmakla birlikte omuz ve kalça eklemlerinde de etkin bir biçimde kullanılmaktadır.⁷⁸ RS steril şartlarda uygulanmalı ve uygulama öncesi hastaya uygun faktör verilmelidir. Özellikle anksiyetesi bulunan hastalara ve küçük çocuklara sedasyon veya genel anestezi tercihen uygulanabilir. İşleme başlamadan enjeksiyon alanı dikkatli bir şekilde temizlenmeli, sterilize edilmeli ve uygulamayı yapacak doktor steril eldiven giymelidir. Uygulama esnasında diz ekleminde çok gerekmemekle birlikte dirsek, omuz, kalça ve el gibi eklemlerde skopi kontrolü uygundur (Şekil 7). Enjektörün eklem boşluğunda olduğunda emin olunmalıdır.⁷⁹



Şekil 7. (a) RS öncesi hasta hazırlığı (b) İşlem sırasında dirsek ekleminin skopi altında görüntülenmesi⁷⁵

Enjeksiyon öncesi varsa eklem içerisindeki hemartroz sıvı boşaltılır ve daha sonra radyonüklid ajan eklem içerisine verilir. Ağrıyı azaltmak için eklem içerisine enjeksiyon sonrası 10 ml %1’lik lidokain enjeksiyonu uygulanabilir. Böylece enjektör radyoaktiviteden arındırılarak cilt kontaminasyonuna engel olunur. Enjeksiyon sonrası radyonüklidin tam dağılması için, eklem hareket açıklığında 1–2 kez hareket ettirilir ve birçok çalışmada belirtildiği gibi 72 saat süresince hareketi engellenecek şekilde tesbit edilir. Bu süre zarfında derin ven trombozu profilaksisi yapılmalıdır. Ve tüm vücut dağılımını değerlendirmek için gama kamera ile görüntü alınmalıdır.⁸⁰

2.5.4. Kontraendikasyonlar

Hamilelik, emzirme, periartiküler sepsis, selülit, stabil olmayan eklem, intraartiküler fraktür, septik artritis, bakteriyemi gibi durumların varlığında RS uygulaması kontraendikedir.⁷⁵

2.5.4.1. Erken Dönem Lokal Komplikasyonlar

Radyosinovektomi sonrası erken dönemde görülebilecek inflamasyon istirahat ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaç tedavisi ile ortadan kaldırılabilir.

Ciltte ülserasyon RS sonrası nadir görülen erken dönem minimal komplikasyonlarından. Ülserasyon küçük ve yüzeyseldir yaklaşık iki hafta içinde tedavi ile skarsız olarak iyileşir. Ciltte ülserasyona engel olmak için enjektör eklemde çıkarılmadan önce radyoaktiviteden arındırılmalıdır. Enjeksiyon sırasında radyoaktif maddenin eklem dışına çıkmamasına özen gösterilmelidir. Eklem dışına çıkmış olan radyoaktif madde, radyasyon yanığı ve/veya enflamatuar reaksiyon yaratır. Bazen bilek eklemine uygulanan RS sonrası geçici lenfödem oluşabilir.⁷⁵ Enjeksiyon sonrasında ağrı ve şişlik, vucutta kızgınlık ve ateş de görülebilir.⁷⁶

2.5.4.2. Geç Dönem Lokal Komplikasyonlar

Y-90 sadece sinovyal hücreleri tarafından değil aynı zamanda kondrositler tarafından tutulmaktadır. Kondrositler düşük proliferasyon hızlarından dolayı eksternal radyasyona duyarsızdır. Ancak yakın kaynak beta radyasyonunun etkileri farklı olabilmektedir. 30 yılı aşkın deneyim sonucunda RS'nin radyasyona sekonder maligniteye neden olabileceğine dair anlamlı bir bulgu mevcut değildir. Ancak kondrosit nükleuslarında disintegrasyon mitokondrilerde şişme ve Y-90'nın yıkım ürünü olan *Circonium* varlığı ultrastrüktürel çalışmalarda gösterilmiştir.

Kemik yüzeyi ve kemik iliğinde radyasyona maruz kalabilmekte, ancak inflamatuvar olayın progresyonu ile sinovyal zardeki kalınlaşmaya ve sinovyal sıvıda artışa bağlı olarak kemik yüzeyinin aldığı doz azalmaktadır. Y-90 uygulamasını takiben kemik yüzeyinin aldığı doz sinovyal dokunun % 25'i, Re-186 uygulamasında % 4'dür. Kemik iliği intraartiküler alandaki radyasyon kaynağından oldukça uzak (1cm) ve tedavide kullanılan radyonüklidlerin efektif penetrasyon uzaklıkları bu mesafeden

kısa olduğundan radyasyonun kemik iliği üzerinde zararlı etkisi olmadığı kabul edilmektedir.⁷⁵

2.5.5. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Effüzyon miktarı, ağrı, midpatellar düzeyde diz çevresi ölçümü, USG ve MRG ile sinovyum kalınlığının takibi, tedavi öncesi sintigrafi varlığında üç fazlı kemik sintigrafisi tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. İşlem sonrası 2 hafta hiç yanıt alınamayabilir ve bu süre 4 haftaya kadar uzayabilmektedir. Ancak 6 hafta içerisinde yanıt alınamıyorsa işlemin başarısız olduğu kabul edilmelidir. Tedaviden yanıt alınamadığı durumlarda 6 ay ara ile 2. RS uygulanabilir. Ancak tedavi başarısızlığının devam ettiği durumlarda diğer tedavi yöntemleri düşünülmelidir.⁷⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya 2007–2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniğine 5–18 yaş arası şiddetli hemofili hastalığı nedeni ile başvuran ve uzun süre takipte bulunan, hemofilik artropatisi olan 25 hasta ve bu hastaların hemofili konseyince radyonüklid sinovektomi endikasyonu konulan 34 eklemi dahil edildi. Çalışma öncesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çocuk hematoloji, ortopedi, fizik tedavi, radyoloji ve nükleer tıp uzmanlarından oluşan konsey ile tedavi öncesi hastaların klinik, fizik muayene ve MRG değerlendirmeleri yapılarak hedef eklem haline gelmiş hemofilik artropati oluşmuş ve sık tekrarlayan hemartrozu olan eklemler için radyonüklid tedavi endikasyonu kararı alındı. Her hasta için hastanın yaşı, ağırlığı ve hedef eklem lokalizasyonuna göre uygun radyofarmasötik ajan ve dozu belirlenerek, uygulama gününde hasta başında hesaplanan dozda hazır halde olması sağlandı. Bu amaçla *CIS bio international* firması, *IBA molecular* markası ile ajanlar kullanıldı. Hastalara birkaç gün öncesinden haber uygulama tarihi haber verildi. Radyonüklid sinovektomi yapılacak hastalara tedavinin amacı, uygulanacak tedavinin olası yan etkileri anlatılarak bilgilendirilmiş olur formu alındı (ek-1).

3.1. Çalışma Protokolu

Çalışmaya dahil edilen toplam 25 hemofili hastasının 4'ü hemofili B ve 21'i ise hemofili A olup hastaların tamamı şiddetli hemofili sınıfında idi. Hastaların tamamı plazma veya rekombinant olarak üretilen faktör konsantreleri kullanmakta ve düzenli olarak hematolojik takiplerine gelmekteydiler. Hastaların hiçbirinde hedef eklemlerine yönelik geçirilmiş operasyon öyküsü yoktu. Her bir hastadan hedef eklem içerisine yönelik aylık kanama sayıları ve kanama sırasındaki ağrı şiddeti hastanın kendisinden ve/veya ailesinden öğrenildi, kayıt edildi. Eklemden ani ağrı, sızlama ve şişlik eklem içine olan akut kanamanın bulguları olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen 34 eklem 20'si diz, 11'i dirsek ve 3'ü ayak bileği oluşmaktaydı. Diz eklemi büyük eklem, dirsek ve ayak bileği eklemleri ise orta eklem olarak sınıflandırıldı. Ağrı şiddeti Dünya Hemofili Federasyonu Ortopedik danışma kurulunun hemofilik eklem evrelemesine göre yapıldı (Tablo 4). Hasta ağrı yönünden

0–3 arasında skorlandırıldı ve hastaya 0 (sıfır) noktasında hiç ağrı olmadığı ve 3 noktasında ciddi derecede ağrı olduğu anlatıldı. Hasta sözel olarak soruyu cevaplandırdı. Hastalara işlem öncesi gerekli bilgiler verildi ve işleme yönelik her bir hastaya veya yaşı küçük ise ebeveyine onam formu imzalatıldı.

Tedaviyi değerlendirmek amaçlı her hastadan tedavi öncesi ve 1 yıl sonunda ortalama 14,6. ayda (10–20 ay) işlem uygulanan eklemeye yönelik MRG tetkiki istendi. Ve sonuç bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Tablo 4. Hemofili Hastasında Ağrı Skoru Tablosu

Ağrı skoru (grade 0-3)	
Grade0	Ağrı ve fonksiyon kaybı yok
Grade1	İlımlı ağrı Arasıra analjezi kullanımı Normal kullanım ile ilişkili değil
Grade2	Orta dereceli Analjezi kullanımı Normal kullanım ile bazen ilişkili
Grade3	Şiddetli ağrı Sık analjezi kullanımı Normal kullanım ile ilişkili

RS hemofilik eklem dejenerasyonunun erken evrelerinde yapılması, hem sinovyal hipertrofinin daha az olması yönünden daha etkili olmakta hemde eklem kıkırdığını korumak mümkün olabilmektedir. İleri evrelerde dejeneratif artrit sürecini durdurabilmek mümkün değildir. Ancak biz uygulamamızda daha ileri evrelerdeki hastalara da RS uygulayarak kanama sıklığında azalma etkisinden faydalanmak istedik, en azından eklem içi kanama sayısı azaltılarak faktör gereksinimi azaltılmış ve hastanın eklem içi kanamaya bağlı şikayetleri ortadan kalkmış olacaktır.

Eklem şiddetli hasarı, şiddetli kemik eriyonu ve baker kisti radyonüklid ajanının ineftivitesi ve sistemik kaçak ihtimali nedeniyle kontraendike kabul edildi. Sinovektomi endikasyonu konan hastalarda eklem aralığının açık olması, erken evre hemofilik artropati bulguları RS yapılması için öncelikli tercih olarak kabul edildi. RS uygulanan ve 1 yılın sonunda takibe gelmeyen hastalar kapsam dışı bırakıldı.

RS'nin en önemli kaygılarından biri olan eklem dışı kaçak da 17 hastada sintigrafik yöntemlerle değerlendirildi. Hastalara işlem sonrası erken ve geç kaçığın değerlendirilmesinde sırasıyla 3. ve 72. saatlerde gama kamera ile sintigrafik görüntüleme yapıldı. Y-90 uygulanan büyük eklemlere Y-90'ın gama enerjisinin

bulunmaması nedeniyle Bremsstrahlung ışınlamadan faydalanılarak ve Re-186 uygulanan orta boy eklemlerde ise 137 keV fotopike sahip gama ışıını ı üzerinden sintigrafik görüntüleme yapıldı.

3.2. Radyonüklid ve Dozaj

Y-90-sitrat'ın yumşak doku içerisindeki penetrasyonunun 3.7-11mm olması nedeniyle diz gibi büyük eklemlerde ve Re-186-sülfid ise yumşak doku penetrasyonunun 1,2-3,7 mm olması nedeniyle orta büyüklükteki eklemlerde kullandık.

Y-90 pür beta radyasyon yaymakta olup, maksimum beta enerjisi 2,25 MeV, yarılanma zamanı 64 saattir. Diz eklemine Y-90-kolloid dozunun 148-220 MBq (4-6mci) arasında ve 1 cc hacmini geçmemesine dikkat edildi.

Dirsek ve ayak bileği gibi orta boy eklemlerde ise Re-186-sülfid kolloid kullanılmış olup her bir eklem için doz 74-111 MBq (2-3mci) arasında tutulmuş ve volümün 0,5 cc'yi geçmemesine dikkat edilmiştir. Eklem dışı kaçak riskini önlemek amaçlı hasta yaşı ve eklem boyutu göz önüne alınarak volüm küçük çocuklarda adultlara göre daha düşük düzeyde tutuldu. Çünkü volümün yüksek tutulması eklem dışı kaçak riskini arttırmaktadır. Bu durum da radyonüklid ajanın karaciğer, dalak ve lenf nodları gibi hedef dışı organları gereksiz yere radyasyona maruz bırakmaktadır.

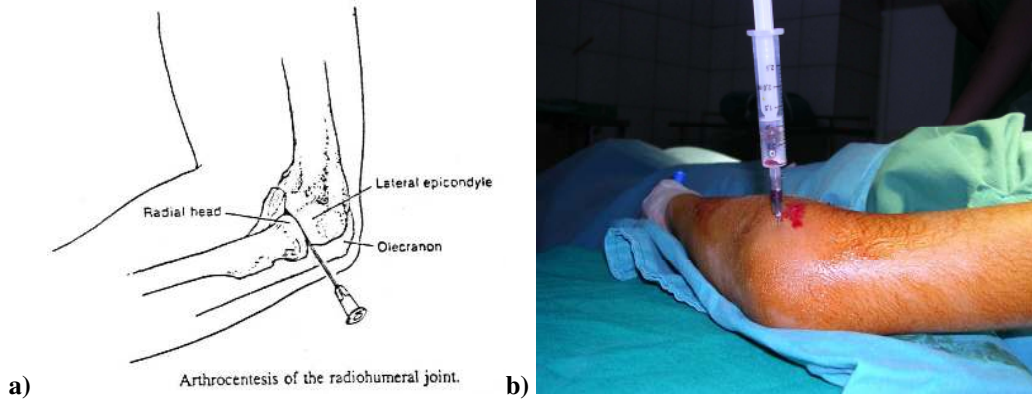
3.3. Radyonüklid Uygulama

Radyonüklid uygulama öncesi hasta ve yakını cevabın 2-3 aya kadar uzayabileceği, işlem sonrası oluşabilecek komplikasyonlar yönünden yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi. Uygulamamızda diz için Y-90, dirsek ve ayak bileği eklemleri için Re-186 radyokolloidlerini kullandık. Radyonüklid sinovektomi steril şartlarda uygulandı ve uygulama öncesi hastaların faktör düzeyleri ölçüldü ve uygun dozlarda faktör uygulaması yapıldı. Her bir hastanın eklem büyüklüğüne, yaş ve kilosuna uygun olarak doz hesaplaması yapıldı ve hazırlanan radyonüklid ajan her bir eklem için bir insülin enjektörüne çekildi. Karışıklık olmaması için insülin enjektörleri üzerine hasta adı ve eklem çeşidi yazıldı. Enjektörler uygulama alanına kurşun zırh içinde götürüldü. Özellikle anksiyetesi bulunan hastalara ve küçük çocuklara sedasyon uygulandı.



Resim 8. Sol dizine Y-90 sinovektomi işlemi uygulanan hemofili hastası⁷⁵

İşlem öncesi enjeksiyon alanı dikkatli bir şekilde temizlendi, sterilize edildi ve uygulamayı yapacak doktor steril eldiven giydi. İşlem deneyimli bir ortopedist uzmanı tarafından yapıldı. RS esnasında diz ekleminde çok gerekmemekle birlikte, dirsek ve ayak bileği eklemlerinde skopi kontrolü yapıldı (Şekil 8–9). Aynı hastada bir seansta iki ekleme uygulama yapılacaksa bunların simetrik eklemler olmamasına dikkat edildi. Örneğin aynı anda iki diz veya iki dirseğe uygulama yapılmadı.



Şekil 9. a) Dirseğe Re-186 uygulanmasının şematik görünümü. b) Dirsek eklemine Re-186 radyoaktif sinovektomi uygulanması⁷⁵

Varsa eklem içerisindeki hemartroz sıvı boşaltıldı. Radyonüklid enjeksiyonu öncesi radyonüklid ajanın etkinliğinin maksimum düzeye ulaşması ve iğnenin lokalizasyonunun doğruluğu açısından hemartroz sıvı boşaltıldıktan hemen sonra iğne ucu çıkarılmadan sadece enjektör değiştirilerek uygun radyonüklid ajan eklem içerisine verildi. İşlemden hemen sonra ağrıyı azaltmak için eklem içerisine 10 ml %1'lik

lidokain enjeksiyonu uygulandı. Bu uygulama ile ayrıca enjektörün içi radyonüklid ajandan temizlenmiş olacak ve ciltte oluşabilecek bir komplikasyon riskide minimize indirilmiş olacaktı. Enjeksiyon sırasında radyoaktif maddenin eklem dışına çıkmamasına özen gösterildi. İşlem sonrası boş enjektörler kurşun zırh içine konuldu ve nükleer tıp bölümüne getirilerek radyoaktif tıbbi atık protokolüne uygun şekilde imha edildi.

Enjeksiyon sonrası radyonüklidin tam dağılması için, eklem hareket açıklığında birkaç kez hareket ettirilip birçok çalışmada belirtildiği gibi 72 saat süresince hareketi engellenecek şekilde tesbit edildi (Şekil 10). Bu süre zarfında hasta 2 gün gözlem altında tutuldu. Ve her hastaya işlem sonrası uygun dozlarda faktör uygulandı. İşlem sonrası birkaç hafta boyunca kaçağın önlenmesi ve radyonüklid ajanın eklem içerisinde stabilizasyonunun sağlanması için hastaya 2–3 hafta boyunca hedef eklem üzerinde basmaması ve aktif hareket yapmaması gerektiği tavsiye edildi ve 3. günün sonunda hasta tekrar kontrole çağrılmak üzere taburcu edildi.



Şekil 10. Atel ile dirsek ekleminin immobilizasyonu⁷⁵

3.4. Görüntüleme Metodu

Radyonüklid sinovektomi öncesi ve 1 yıl sonrası ortalama 14,6. ay (10–20 ay) hastalardan hedef eklemlerine yönelik MRG istendi. RS öncesi ve sonrası ayak bileği, dirsek ve diz eklemleri MRG ile koronal ve sagittal olarak bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Signa Excite 1,5 T model MRG ile çekimler gerçekleştirildi. Her bir eklem MRG ile değerlendirilirken Denver skrolama sistemi kullanıldı. Arnold-hilgartner skala ve Petterson skorlandırma gibi direk grafi skorları eklem patolojisini

staglendirmek için geliştirilmiş fakat MRG'nin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte eklem patolojisini değerlendirmek için MRG skarlama sistemleri oluşturulmuştur. Denver MRG skalası ve European skor bunlardan ikisidir.⁸¹ MRG ile Denver skarlama 2000 yılında Nuss ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş. Amaç hemofilik eklem farklı komponentlerini daha doğru bir şekilde tanımlamaktır (Tablo 5) (Şekil 11) ⁸². Hedef eklem için maksimum skor 10 kabul edildi. Normal eklem 0, erken bulgular siddetine bağlı olarak efüzyon ve hemartrozis için skor 0–3, sinovyal hiperplazi ve hemosiderin için skor 4–6 idi. Erezyon ve subkondral kist gibi geç bulgular için skor 7–8, kartilaj kaybı gibi geç bulgular için % 50'den daha az kartilaj kaybı skor 9, % 50'den daha fazla kartilaj kaybı için ise maksimum skor 10 kabul edildi. Her bir eklem görüntüsünün değerlendirilmesinde sadece bir kategori kullanılmış ve bu yönde puanlama yapılmıştır. T₁ ağırlıklı görüntüler subkondral kist ve erezyon gibi anatomik detayları tesbit etmede, T₂ ağırlıklı görüntülerde ise kan ve sıvı gibi bulgular çok parlak sinyal şeklinde gözlemlendi.^{81,82}

Tablo5. Denver Skarlama Sistemini Gösteren Tablo

Skala	Bulgular
0	Normal eklem
Efüzyon/hemartrosiz 1 2 3	Az Orta Fazla
Sinovyal-hiperplazi/hemosideri 4 5 6	Az Orta Fazla
Kist/erezyon 7 8	1 kist veya parsiyel yüzey erezyonu 1 kist veya tam yüzey erezyonu
Kartilaj kaybı 9 10	<% 50 kartilaj kaybı >% 50 kartilaj kaybı



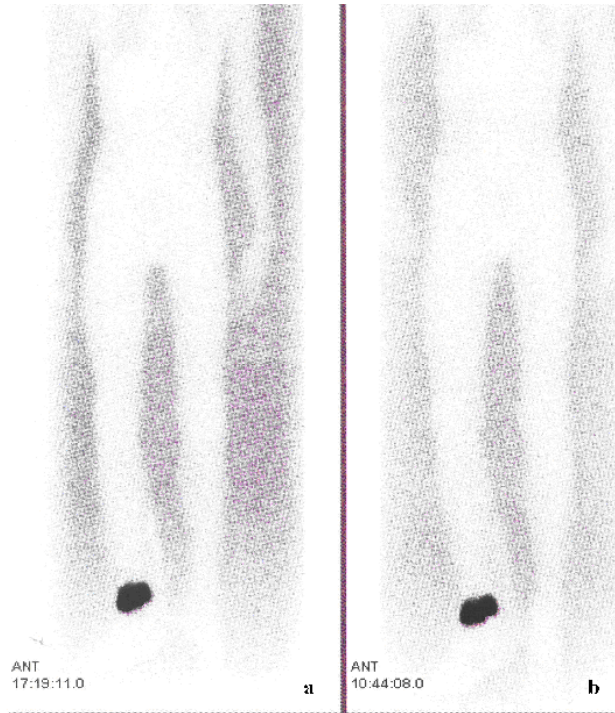
Şekil 11. Genç hemofilik bir hastada RS öncesi ve sonrası diz eklemde MRG’de kartilaj, kist (ok başı) eklem dejenerasyonu (beyaz ok) bulguları.

3.5. Sintigrafik Görüntüleme

Radyonüklid sinovektominin dezavantajlarından biri olan intraartikular eklem dışı radyonüklid kaçak riskidir. Dolayısıyla eklem dışına kaçacağını, tedavinin yanı sıra minimize indirmemiz gerekmektedir. Radyonüklid sinovektomide kullanılan ilk ajan romatoid artritli hastalar için Au- 198 ile hazırlanan radyokolloidlerdir. Ancak Au- 198 iki sebepten dolayı popülaritesini kaybetmiştir; birincisi yüksek gama ışını, ikincisi ise küçük boyutu nedeniyle eklem dışı kaçak ihtimalidir.⁸³ Hastaların tamamında eklem dışı kaçığın önlenmesi amaçlı işlem yapılan eklem immobilize edildi ve hastaya 48 saat boyunca hedef eklem üzerine basmaması gerektiği izah edildi. 17 hastadan eklem dışı kaçığın tespiti için işlem sonrası 3. ve 72. saatlerde gama kamera ile planar tüm vücut ve hedef ekleme yönelik spot görüntüler elde edildi. Y-90 uyguladığımız hastalara medium enerji kolimatör ile 55–285 keV pencere aralığında *Bremsstrahlung* ışını elde edilerek (Şekil 12) ve Re-186 uygulanan hastalara ise düşük enerji yüksek rezolüsyonlu kolimatör ile 137 keV ve % 10 pencere aralığında sintigrafik görüntülerini elde ettik (Şekil 13). Enjeksiyon uygulanan kaçığın tespitine yönelik ekleme ait bölgesel lenf nodu lokalizasyonu, karaciğer ve dalakta aktivite dağılımlarını görsel olarak değerlendirdik. Çekim esnasında vücut konturlarını belirginleştirmek için Co-57 kaynağını kullandık.



Şekil 12. Sağ dizine Y-90 uygulanan hemofilik hasta. (a) RS sonrası 3.saat (b) RS sonrası 48. saat sintigrafik görüntüler.



Şekil 13. Sağ diz eklemine Re-186 uygulanan hemofili hastası. (a) 3.saat (b) 48. saat sintigrafik görüntüler.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 18. versiyonu kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişimlerde önceki ve sonraki ölçümler arasındaki fark yani değişimin önemliliğinde eşleştirilmiş T-testi veya nonparametrik alternatif “Wilcoxon Signed renk testi” kullanılmıştır. Katagorik veya gruplandırılmış değişkenlerde önceki ve sonraki kategorilerdeki değişimi saptamada Mc Nemar ki-kare testi kullanılmıştır. P değerinin 0.05’den küçük değerlerinde değişim istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 5–18 yaş aralığında şiddetli hemofilisi bulunan 25 hasta dahil edildi. Hastaların tamamı ağır hemofili hastası ve faktör değerleri % 1'in altında idi. Bu çalışmada radyonüklid sinovektominin, kronik hemofilik sinovitis üzerine etkinliğini kanama sayısı, ağrı ve MRG parametrelerini kullanarak değerlendirmeyi amaçladık. Hastalar radyonüklid sinovektomi sonrası en az 1 yıl boyunca takip edildi.

Hastalarda RS etkinliğini değerlendirmek için tedavi öncesi ve 1 yıl sonrası ortalama 14,6.ayda (10-20ay) eklem içi aylık kanama sayısı, eklem ağrı skoru ve MRG Denver skorunu kullandık.

Tablo 6. Eklem Dağılımı Gösteren Tablo.

	Eklem sayısı	Yüzdesi
Ayak bileği	3	8,8
Dirsek	11	32,4
Diz	20	58,8
Total	34	100,0

4.1. Radyonüklid Sinovektomi Sonrası Kanamanın Değerlendirilmesi

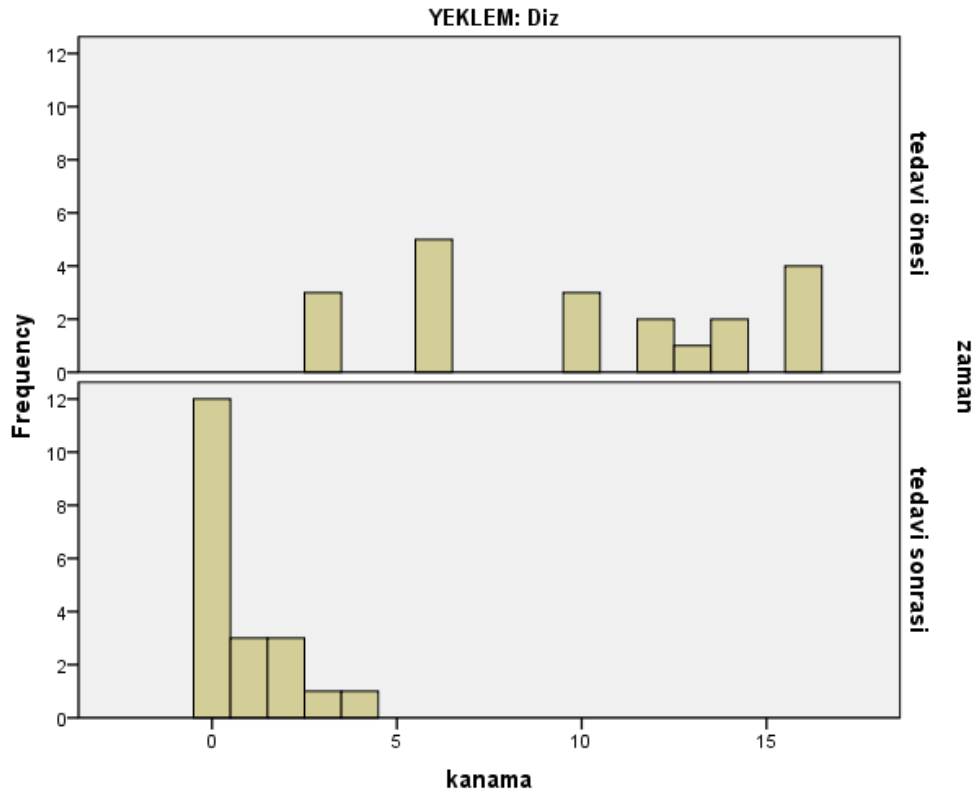
Değerler RS öncesi ve 1 yıl sonrası ortalama 14,6. ay (10-20 ay) olarak ayrı ayrı ele alındı. Kanama sayısı aylık eklem içi kanama sayılarına göre değerlendirildi. Tedavi edilen eklem içi kanama takip edilerek % 80-% 100 arası düzelme tam iyileşme, % 51-% 79 arası düzelme orta düzeyde iyileşme, % 30-% 50 arası düzelme hafif iyileşme ve % 30 altı ise iyileşme olmayan grup şeklinde sınıflandırıldı. Hastalardan hedef eklemlerine yönelik aylık eklem içi kanama sayıları sözel olarak hastaya ve/veya yakınına (anne veya baba) soruldu.

Hastaların tamamı ağır hemofili hastası olup RS öncesi hastaların tamamında hedef eklem içerisine kanamaları mevcut idi. RS öncesi orta boy eklemlerde izlenen eklem içi aylık kanama sayısının büyük eklemlere göre daha az olduğunu izledik. İşlem sonrası yapılan değerlendirmede birkaç ay içerisinde eklem içi kanama sayılarında dramatik bir düzelme olduğu ve bunun 1 yıl sonrası değerlendirmelerde de benzer şekilde devam ettiği izledik. Ancak 3 hastada RS sonrası birkaç hafta içerisinde hedef eklemlerine yönelik küçük travmalar sonucunda (düşme, çarpma) eklem içi kanamalarının olduğu yalnız bu durumun sonraki sürelerde devam etmediğini öğrendik. Bu hastalar tam iyileşmiş olarak kabul edildi. Eklemlerin tamamında eklem

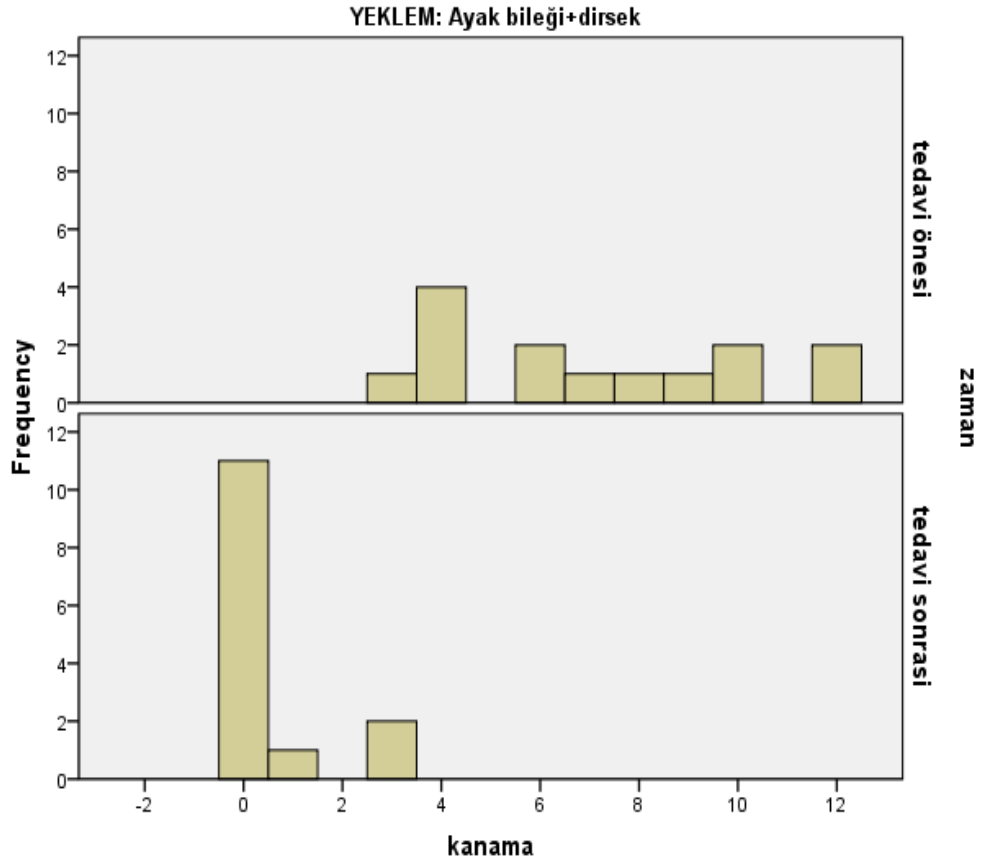
İç kanama sayılarında önemli derecede azalma ile birlikte hiçbir ekleminde kanama yönünden kötüleşme oluşmamıştı.

Y-90 verilen 20 diz eklemine tedaviden önce aylık eklem iç kanama sayısı ortalama 9,90 (16-3) iken 1 yıl sonrası ortalama eklem iç kanama sayısı 0,80 olarak, Re-186 verilen 14 dirsek+ayak bileği eklemine ise işlem öncesi aylık eklem iç kanama sayısının ortalama 7,07 (12-4) iken takipler sonrası bu değerlerin 0,50'ye gerilediğini gördük. 34 hedef eklem 28'inde (% 82) mükemmel iyileşme, 4 eklemde (% 11) orta düzeyde iyileşme, 2 eklemde (% 5,8) ise hafif düzeyde iyileşme gösterdi hiç iyileşme göstermeyen eklem yoktu.

Tedavi sonrası aylık eklem iç kanama sayısında azalma orta boy eklemlerde daha belirgin olmak üzere eklemlerin tamamında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$) (Şekil 14-15).



Şekil 14. Diz eklemine yönelik yapılan RS öncesi ve sonrası kanama sayılarının aylık dağılımı.



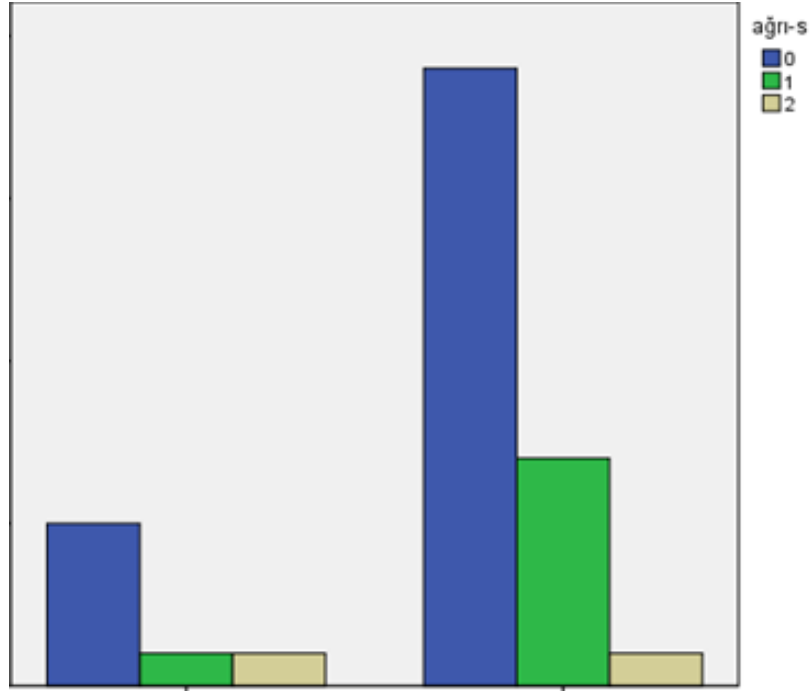
Şekil 15. Dirsek ve ayak bileği eklemlerine ait RS öncesi ve sonrası kanama sayılarının aylık değişimi

4.2. Radyonüklid Sinovektomi Sonrası Ağrının Değerlendirilmesi

İkinci olarak RS sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ağrı parametresini kullandık. Değerlendirme yine aynı zaman dilimlerinde yapıldı. Hastalara hedef eklemlerine yönelik ağrının şiddeti soruldu ve bu değerler kaydedildi. Hastaların hedef eklemlerine yönelik yapılan ağrının değerlendirmesinde ağrı skorlarında, eklem kanama sayılarındaki azalma ile benzer bir düzelme olduğunu gözledik.

Hastaların tamamı ağır hemofili hastası olduğu için oldukça sık kanıyorlar ve eklemeye yönelik ağrıları da kanamaya paralel olarak oldukça şiddetli olabiliyordu. Ağrının şiddeti kanama ile belirgin artıyor ve kanamanın durması ile azalıyor. Hastaların bir kısmı gece şiddetli eklem ağrısı ile uyanabiliyordu. Hastalarımızın çoğunda tedavi öncesi, orta ve şiddetli düzeylerde ağrı mevcuttu (RS öncesi eklemlerin % 79 'unda grade 3, % 21'inde grade 2 düzeyinde ağrı mevcuttu). Hedef eklemeye yönelik ağrısı bulunmayan hasta hiç yoktu.

RS sonrası takipler sırasında eklem ağrılarında belirgin düzelme izlendi. Ağrılardaki düzelme kanamanın azalması ile birlikte benzer bir azalma göstermişti. Hastalarımızın hiçbirinde RS sonrası şiddetli düzeyde ağrı kalmamıştı. Tedavi sonrası toplam 34 eklem 24'ünde (% 70,6) grade 0 yani (ağrısız), 8'inde (% 23,5) grade 1 (hafif), 2 (% 5,9) eklemde ise grade 2 (orta) düzeyinde ağrı izlendi (Şekil 16).



Şekil 16. Hedef eklemeye yönelik RS öncesi ve sonrası ağrı değişim grafiği.

4.3. Radyolojik Değerlendirme

Toplam 34 hedef eklem 3 ayak bileği, 11 dirsek, 20 diz eklemi). Biz çalışmamızda hedef eklem radyolojik değerlendirmesinde Denver MRG skorlama sistemini kullandık.

Tablo 7. Radyonüklid Sinovektomi Uygulanan Hastalara Ait Bilgiler

Hasta no	Yaşı	Kilo	Hemofili tipi	Eklem	Denver-skor RF öncesi	Denver-skor RF sonrası
1	14	40	A	Dirsek	10	10
1	14	40	A	Diz	10	9
2	18	80	B	Dirsek	10	10
3	11	27	A	Diz	5	4
3	11	27	A	Ayak bil.*	9	9
4	18	68	A	Dirsek	9	9

Tablo 7. Devamı

Hasta no	Yaşı	Kilo	Hemofili tipi	Eklem	Denver-skor RF öncesi	Denver-skor RF sonrası
5	11	30	A	Diz	9	9
6	10	38	A	Diz	4	0
7	10	38	A	Dirsek	1	0
7	8	23	B	Ayak bil.*	10	10
8	17	74	A	Diz	5	4
8	17	74	A	Dirsek	9	9
9	9	23	A	Diz	4	0
10	6	20	A	Dirsek	5	4
11	5	24	A	Dirsek	9	9
11	5	24	A	Ayak bil.*	9	0
12	12	33	B	Diz	9	9
13	8	22	A	Diz	0	1
14	8	24	A	Diz	9	0
15	16	75	A	Diz	10	10
15	16	75	A	Dirsek	9	9
16	9	19	A	Diz	9	9
17	12	31	A	Dirsek	9	9
18	17	48	B	Diz	10	10
19	18	80	A	Diz	10	10
20	16	47	A	Diz	6	6
20	16	47	A	Dirsek	5	4
21	17	52	A	Dirsek	9	9
21	17	52	A	Diz	10	10
22	9	25	A	Diz	9	9
23	11	22	A	Diz	10	10
24	9	29	A	Diz	9	9
25	18	63	A	Diz	10	10
25	18	63	A	Diz	10	9

*Ayak bil: ayak bileği

Parametrelerin incelenmesi sonucu eklem içi efüzyonda azalmanın orta boy ($p=0,241$) ve büyük boy eklemlerde ($p=0,061$) istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük.

Tedavi sonrası sinovyal hiperplazisi bulunan 20 diz eklemine 10’unda değişim izlenmezken, 9 eklemden sinovyal hiperplazi azalmış, 1 eklemden ise artış göstermişti. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,197$). Sinovyal hiperplazi 14 orta boy eklemde 5’inde değişmezken, 9 eklemden azalmış 1 eklemden ise artış göstermiştir. Orta boy eklemlerde azalma ise istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,029$).

Hemosiderin birikimi ise orta boy eklemlerde sınırda anlamlı azalırken ($p=0,046$), büyük boy eklemlerde azalma anlamlı değildi ($p=0,109$). RS öncesi sinovyal hiperplazi bulunmayıp hemosiderin birikimi gösteren eklem yoktu. Sinovyal hiperplazi, hemosiderin birikimi bulunan 13 eklemden tedavi sonrası fark izlenmedi (Şekil 17,18,19)

Sinovyal hiperplazisi ve hemosiderin birikimi bulunan 6 eklemden RS sonrası sinovyal hiperplazi ve hemosiderin birikimi izlenmedi. 19 hemofilik eklemden tedavi sonrası sinovyal hiperplazi ve hemosiderin birikimleri arasındaki azalma benzerdi.



Şekil 17. Hemofilik hastada RS öncesi ve sonrası dirsek eklemine yönelik MRG bulguları

Eklemlerin hiçbirinde kartilaj kaybı yönünden kötüleşme yoktu. Tedavi öncesi dokuz eklemden kartilaj kaybı mevcut değildi. Kartilaj kaybı score 10 (>% 50 kayıp) olan 9 eklemden (3'ü orta, 6'sı büyük boy eklem) tedavi sonrası takiplerde kartilaj kaybı yönünden düzelme izlenmezken, bir diz hastasının tedavi sonrası kartilaj kaybı score 9 (<% 50 kayıp) olarak değerlendirildi. Bu eklemün tedavi öncesi minimal olarak değerlendirilen sinovyal hiperplazi ve hemosiderin değerleri tedavi sonrası score 0'ı idi (normal eklem). Orta boy ve büyük eklemlerde kartilaj kaybı ve erozyonda düzelme istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,223$ ve $p=0,368$).



Şekil 18. Hemosiderin birikimi (sarı oklar) ve sinovyal hipertrofisi bulunan dirsek ekleminin RS öncesi ve sonrası MRG bulguları

İşlem öncesi ve sonrası aynı eklemlerde sinovyal hiperplazi ve kartilaj kaybı yönünden paralellik bulunmadı. Sinovyal hiperplazisi tamamen düzelen yalnızca 1 ayak bileği ve 2 diz ekleminin eklem kartiajında iyileşme izlendi.



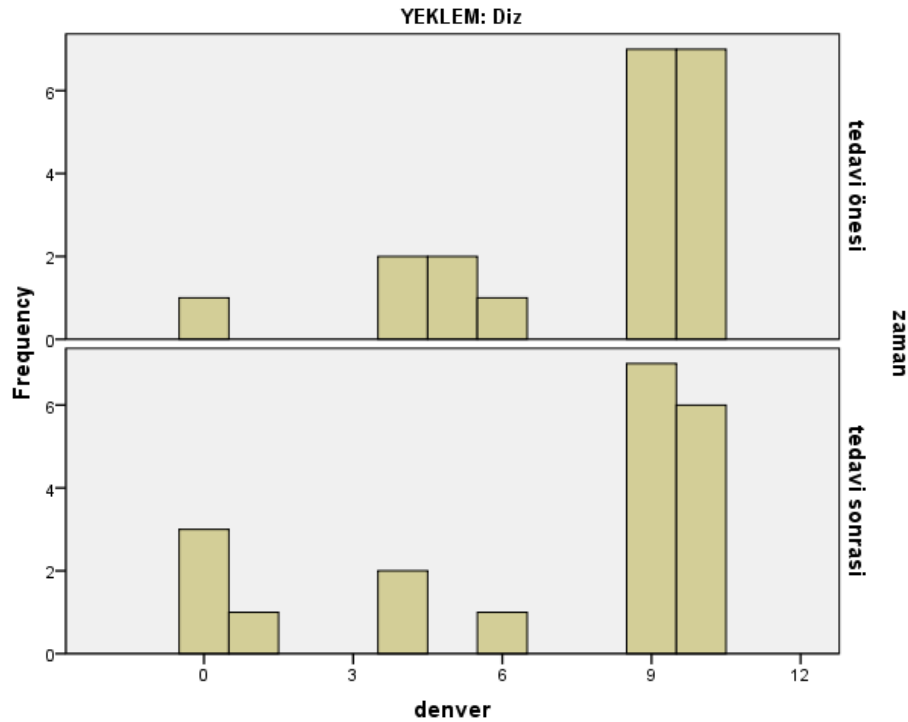
Şekil 19. Ayak bileğinde, tibiotalar eklem lokalizasyonunda talus anterosuperior ve posterior kesimlerde hemosiderin birikimine bağlı hipointens alanlar (sarı oklar) ve sinovyal kalınlaşmalar içeren hemofili hastasının MRG bulguları. a. RS öncesi b. RS sonrası

RS öncesi eklem erezyonu ve birden fazla kisti bulunan 5 eklemlerde tedavi sonrası bir değişiklik izlenmedi. Tedavi öncesi eklem erezyonu ve bir kisti bulunan bir diz ekleminde tedavi sonrası erezyon ve kist izlenmedi. Eklem erezyonu ve bir kisti bulunan bir dirsek ekleminde ise tedavi sonrası erezyonda genişleme ve kist sayısında artış mevcuttu. Tedavi öncesi ve sonrası hedef eklemlerde izlenen kist sayılarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,392$).

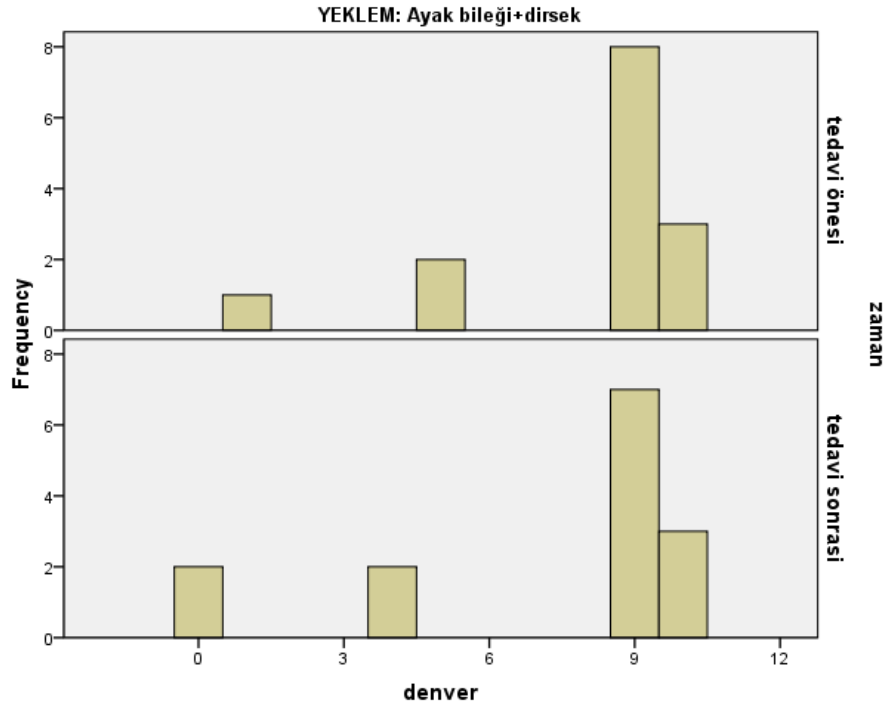
Erken artropatik değişiklikleri bulunan MRG Denver skoru 5 ve altında olan 9 eklem mevcut olup geriye kalan 25 eklemde 24'ü geç artropatik eklem değişikliklerini içermekte MRG Denver skor 9 ve 10, 1 eklemde ise MRG Denver skor 6 idi.

Eklemlerin hiçbirinde MRG Denver skoru tedavi öncesi 0 (sıfır) değildi. Girişim ncesi MRG Denver skoru 8 ve altında olan (kartilaj kaybı olmayan) 8 eklemde (3 dirsek, 5 diz) ve MRG Denver skoru 9 ve üzerinde olan (kartilaj kaybı bulunan) 25 eklemde en az 1 yıllık takip sonunda kanama sıklığı azalmış olarak izlendi.

MRG Denver skor tedavi sonrası orta boy eklemlerde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,059$), büyük boy eklemlerde ise sınırda anlamlı olarak değerlendirildi ($P=0,047$) (şekil 20–21).



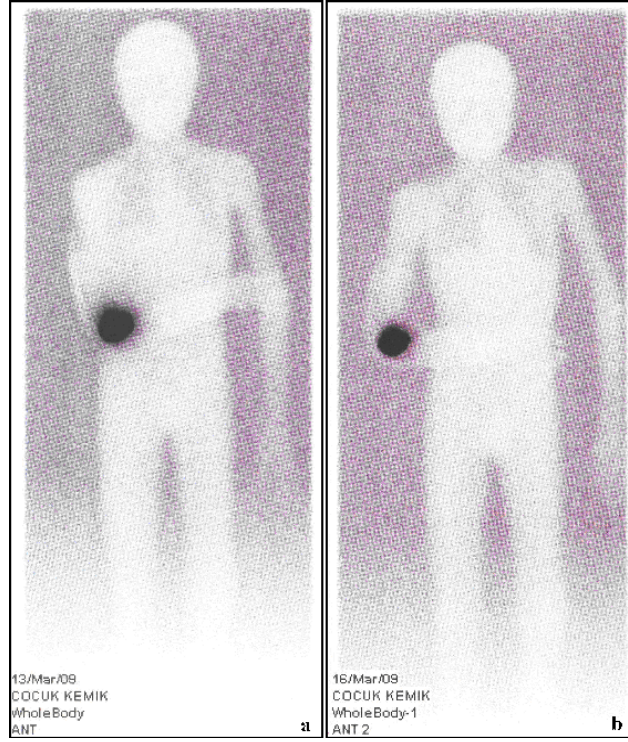
şekil 20. Radyonüklid sinovektomi uygulana diz eklemlerinde tedavi öncesi ve sonrası MRG Denver skor dağılımını gösteren tablo.



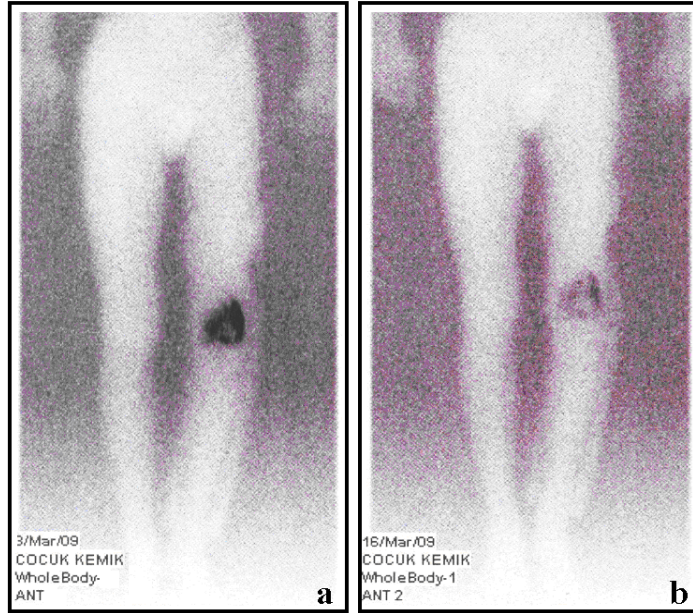
Şekil 21. Radyonüklid sinovektomi uygulanan ayak bileği ve dirsek eklemlerinin tedavi öncesi ve sonrası MRG Denver skor dağılımı

4.4. Eklem Dışı Radyonüklid Kaçağının Değerlendirilmesi

Radyonüklid sinovektomi esnasında oluşabilecek eklem dışı radyonüklid kaçağı işlemin en önemli kaygılarından biridir. Hedef eklem dışında bu eklem bölgesel lenf nodları, karaciğer ve dalak eklem dışı kaçak oluşabilecek bölgelerdir. Ayak bileği, diz ve kalça eklemlerinde kasık bölgesi, el bileği ve omuz için aksilla bölgesi bölgesel lenf nodu alanları olarak seçilir. İşlem sonrası iyi bir eklem mobilizasyonu ve kısa yarı ömürlü radyoaktif madde seçimi eklem dışı kaçağın minimale indirilmesinde önem teşkil eder.⁸⁴ Biz diz eklemlerinde Y-90-sitrat, dirsek ve ayak bileği eklemlerinde ise Re-186-sülfid ajanlarını kullandık. Hastalarımızın 17'sinde eklem dışı kaçağı vizual olarak görebilmek için gama kamera ile 3. ve 72. saatlerde hedef ekleme ve tüm vücuda yönelik sintigrafik görüntülerini elde ettik. Çekim sonrası görüntülerin vizual değerlendirilmesi sonucunda bölgesel lenf nodlarına, karaciğer ve dalağa ait patolojik bir aktivite tutulumu izlemedik. Radyonüklid aktivitenin dağılımı sadece eklem ile sınırlıydı. Değerlendirmede 72.saatte alınan görüntülerdeki eklem aktivitesinin 3.saatte alınan görüntülerdeki eklem aktivitesine göre daha az intensiteye sahip olduğunu gördük (Şekil 22-23).



Şekil 22. Sağ dirsek eklemine RS yapılan hastanın tedavi sonrası 3. (a) ve 48. saat (b) sintigrafik görüntüleri



Şekil 23. Sol diz eklemine radyonüklid sinovektomi uygulanan hemofili hastasının tedavi sonrası 3. (a) ve 48.saat (b) sintigrafik bulguları

5. TARTIŞMA

Hemofilide eklem içi kanama en yaygın görülen kas-iskelet sistemi problemidir. Akut hemartroz eklemden hızlı bir şişlikle karakterizedir ve bu durum daha çok ağır hemofili hastalarında görülen bir durumdur. Hasta eklemdeki sertlik ve ağrı gibi ön belirtiler eklem şişliği öncesi ortaya çıkabilir. Akut hemartrozis yakınması olan bir eklem uygun bir yönetimle normal duruma dönebilir. Özellikle şiddetli hemofilili bir hastada tekrarlayan kanama paterninin (kronik hemartrozis) gözlenmesi hastada zamanla oluşabilecek kronik sinovitise ardından inflamatuvar artrite ve progressive artropatiye yol açar.⁸⁵ Başlangıç hemartrozisin agresif yönetimi hemofilik artropatinin önüne geçilmesinde anahtar bir durumdur. Faktör replasmanı, akut hemartrozisin eklem aspirasyonu, yapıcı fizyoterapi ve yakın klinik takip bu hastalarda genellikle başarılı olmuştur. Eğer kronik sinovitis gelişmiş ise bu hastalarda son dönem artropatiye yol açan majör eklem yüzey erezyonu gelişimini önlemek ve hemofilik artropatinin önüne geçilmesinde sinovektomi işlemi önerilmektedir.^{34,85} *Sinovyoortesis* adı verilen bu işlem 1971 yılında Ahlberg ve arkadaşları tarafından radyoaktif altın (Au-198) kullanılarak hemofili hastalarına uygulanmıştır. Ahlberg ve arkadaşları bu uygulamanın sinoviti ve rekurren kanamaları azalttığını bildirmişlerdir.⁶⁷

Biz çalışmamızda 34 hedef eklem uyguladığımız RS'nin o eklemden tedaviye yanıtını, klinik ve görüntüleme metodları ile tespit etmeye çalıştık. Hedef eklemden kanama sayısı, ağrının azalması veya hiç oluşmaması, MRG ile hemofili artropatik eklem bulgularının düzelmesi, eklem dışına radyonüklid kaçağının oluşmaması bizim hedeflediğimiz sonuçlardı.

Hastalarımızın takibi sonucunda eklem içi kanama sayılarının belirgin derecede azaldığını ya da tamamen durduğunu gördük. İşlem sonrası eklemlerdeki ağrının şiddet, ise azalmış ve/veya kaybolmuştu. Tedavi sonrası eklem kanama ve ağrılarında belirgin azalmanın olması ile hasta hedef eklemine RS öncesine göre daha etkin bir biçimde kullanabilecekti. Küçük yaşta hemofili hastaları yeterince bilinçli olmadıklarından dolayı bu hastalarda hedef eklemler, her zaman travmalara karşı açık ve korumasızdır. Bizim de RS yaptığımız 3 hastamızda küçük travmalar nedeniyle ilk haftalarda 1-2 kez eklem içi kanamalar oluşmuş fakat bu durum ileriki zamanlarda tekrarlayıcı olmamıştır. Biz bu hastaları eklem içi kanama yönünden düzelmiş kabul ettik. RS sonrası hedef eklemının travmalara karşı daha dikkatli bir şekilde korunması gerektiği ortadadır.

RS'nin maksimum etkinliği ilk 4–6 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. İşlem sonrası kanama sayısı 6. haftadan sonra azalmamış olması bu hastaların tedaviden yarar görmediği düşündürür. Artık bilimsel dergilerde, kronik sinovitisli hemofili hastalarında çocukluk yaşlara kadar inilerek eklem içi radyoizotop madde uygulaması ile çok başarılı ve uzun dönem takipli çalışmalar bildirilmektedir.⁸⁶

Hemofili hastalarına uygulanan RS sonrası elde edilen birçok uzun soluklu ve başarılı çalışmalar yapılmıştır. Eklem içi kanamaya yönelik yapılan birçok çalışma sonucunda RS'in kanama üzerine oldukça etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir.^{67-69,87,88}

Erken ve ark. 1991 yılında Y–90 kullanarak elde ettikleri sonuçları yayınlamış ve 7 yıllık takip periyodu sonunda 58 hemofilik dizden 13'nde kanama epizotu görmemişlerdir. Takiplerinde ortalama kanama sıklığı ayda dörtten yılda ikiye düşmüş.⁶⁹

Rodriguez–Merchan ve ark. 1993 yılında altın (Au–198) ile tedavi edilen hemofilik artropatinin uzun dönem takiplerini yayınlamışlardır. Ortalama 14 yıllık bir takipleri sonucunda bir yıldan az bir periyotta hasta semptomlarının bir yıldan sonraki periyotlardan daha az olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca minimal radyolojik değişikliklere sahip erken dönemdeki hastalarda, altınla (Au–198) yapılan radyoaktif sinovektomiden daha iyi sonuç alınacağını anlamışlardır.⁶⁸

Fernandez ve ark. 1984 ve 1998 yılında Au–198, Re–186 ve Y–90 ile yaptıkları çalışmaları sonucunda hastaların % 88'inin hedef ekleminde iyileşme gormüşler.^{89,87}

Dawson ve ark. 20 hemofilik hastasına Y–90 kullanarak radyonüklid sinovektomi uygulamışlar ve çalışmaları sonucunda hastaların eklem içi kanamalarında belirgin bir azalma olduğunu belirtmişlerdir ($P<0,001$).⁹⁰

Rivard ve ark. 92 hastada kolloidal ³²P kromik fosfat kullanarak *sinovyooretsisin* sonuçlarını rapor etmişler. Sonuç olarak hastaların birçoğunda kanama sıklığının azaldığını buna rağmen radyografik değişikliklerin ilerleme gösterdiğini belirtmişlerdir.⁸⁸

Molho ve arkadaşları, hemofilik artropati tedavisinde kimyasal sinovektomi ve RS'nin basit ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varmışlar. alışmalarında RS'in kimyasal sinovektomiye göre çok daha etkin olduğunu gormüşlerdir.⁹¹

Heim ve ark. ise 163 hemofili hastasına Y-90 uygulamış. Hastaların yaşları ortalama 11 ila 15 arasında değişmekte olup işlem öncesi hastaların 115'inde rekurrent eklem içi kanama mevcut. 11 yıllık takip periyodu sonrası eklem içi kanama sayısı azalan hasta sayısı % 80'in üzerinde olup kanaması tamamen duran hasta sayısı ise yaklaşık % 15 idi.⁹²

Belirgin sinovyal hiperplazisi olan hastalarda işlem sonrası kanama sıklığında belirgin azalma izlenmekle birlikte hastaların çoğunda eklem içi efüzyon anlamlı bir değişim izlemedik. Yalnızca orta boy eklemlerde sinovyal hiperplazinin anlamlı azaldığını gördük. Bununla birlikte eklem içi kanamasındaki bu azalmanın hiperplazik sinovyum dokusunun küçülmesinden ziyade bu dokunun fibroze uğraması ya da inaktif hale geldiği düşünülür. Fakat standart MRG ile aktif sinovyum inaktif sinovyumdan ayırtetmek olanaksızdır. Böylece tedavi öncesi sinovyal hiperplazinin şiddetinin önemli olmadığı ve iyi bir cevap için de regresyonuna gerek olmadığını görüyoruz. Ancak amaç sinovyum eradike etmek ise o zaman açık ve/veya artroskopik sinovektomiye ihtiyaç vardır. Ancak RS sinovyal hiperplazinin erken dönemlerinde yapılırsa klinik sonuç daha uzun ömürlü olacaktır. Sinovyal hiperplazi varlığında görünür bir kartilaj ve kemik hasarı gelişmemiş ise bu eklem kalıcı eklem ve kemik hasarına karşı koruma altına alınabilir.⁵⁴

Sang Hoon Lee ve ark. Holmium-166-citosan ile romatoid artritli eklemlere yaptıkları RS sonrası sinovyal hiperplazi volümünde tedavi öncesine göre bir fark izlememişler. Eklem efüzyonunda azalmayı ise istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar ($P < 0,05$) fakat kemik erezyonundaki düzelmede anlamlı bir sonuca ulaşamamışlardır ($P > 0,1$).⁹⁴

Nuss R ve ark. MRI ile RS sonrası sinovyal hiperplazinin şiddetinde belirgin bir değişiklik izlememişler.⁵⁴

Biz çalışmamızda maksimum hasarlanmayı göstermek için tam eklem kartilaj kaybını seçtik çünkü kistler zamanla dolabilir, erezyon düzleşebilir ancak kartilaj kaybının yenilenmesi oldukça zordur. Denver MRG skorunun büyük boy eklemlerde sınırda anlamlı, orta boy eklemlerde ise anlamlı olmadığını ayrıca belirgin kartilaj kaybı olan hastalarda kartilaj kayıplarında düzelme olmaksızın eklem içi kanama sayılarında belirgin azalma olduğunu izledik.

Günümüzde MRG hem en uygun tedavinin belirlenebilmesi, hem de tedaviye cevabın izlenebilmesi için hemofilik artropatinin doğru bir şekilde evrenmesinde rutin olarak kullanılmaktadır. Yıllar boyunca birçok makalede MRG tarafından tespit edilen anatomik detaylar ortaya konmuştur. 2000 yılında Nuss ve ark. da MRG görüntüleme için Denver skorunu bulmuşlardır.⁸² Denver MRG hemofilik artropati skalası klinikte pratik kullanım için tasarlanmış olmakla birlikte araştırmalardaki kullanımında oldukça etkindir.⁵⁴

Ahlberg, hipotezinde yoğun vasküleritenin azalmasıyla birlikte sinovyumunda fibrozise uğradığını belirtmiştir. Daha sonraki takiplerde Ahlberg ve Petersson, sinoviyoortesisin erken dönemde yapılmasıyla artropati gelişiminin önüne geçilebileceğini orijinal yayınlarında bildirmişlerdir.⁶⁷

Kulkarni ve ark. 1986 yılında MRG'nın hemofilik artropatideki tamamlayıcı rolünü tanımlamıştır.⁹⁵

Nuss ve ark. 13 çocuğun 14 hedef eklemde yaptıkları çalışmada MRG bulgularının tedavi planını % 40 oranında değiştirdiği sonucuna varmışlardır.⁵⁴

Nuss ve ark. RS öncesi ve sonrası direk grafi ve MRG çalışmaları yapmış. MRG sonucu efüzyon, sinovyal hiperplazi, hemosiderin, kemik erezyonu, kist ve kartilaj kaybı, değerlendirilen ana parametreler olup RS sonrası 6. ayda sinovyum kalınlığı ve öncesi direk grafi ile tanımlanan progressif eklem kötüleştirmesinin yıllar sonraki klinik sonuçları prediktif değere sahip değildi.^{82,101}

Molho ve ark. hemofilik artropati tedavisinde RS ve kimyasal sinovektominin basit ve güvenilir bir prosedür olduğunu bulmuşlar.^{64,91}

MRG eklem hasarını göstermede oldukça efektiftir. Yıllardır eklem hasarının genişliği fiziksel inceleme ve radyolojik kriterler ile değerlendiriliyordu, özellikle dünya hemofili federasyonunun tavsiye ettiği Pettersson skorum sistemi çok geniş olarak kullanıldı ancak konvensiyonel görüntülemeler ile erken dönem eklem kartilaj ve sinovyal membranın değerlendirmesinde yeterli sensitifiteye sahip olmadığı gözlemlendi.⁹⁷

RS sonrası eklem dışı radyoaktif kaçağına yönelik aldığımız görüntüler sonrası ise hastaların hiçbirinde radyoaktif kaçağa ait bulgu izlemedik. Enjeksiyon sonrası 72. saatteki sintigrafik görüntülerde eklem bölgesindeki radyonüklid dağılımı 3. saatte alınan görüntülere göre belirgin azalmıştı.

RS'ye sekonder gelişen birçok ekstraartiküler eklem kaçağı tanımlanmıştır. Özellikle omuz, ayak bileği gibi derin ve kompleks eklemlerde kaçağın daha fazla ortaya çıktığı görülmüştür.⁹⁸

İşlem sonrası iyi bir eklem mobilizasyonu, uygun partikül boyutu, kısa yarı ömürlü radyoaktif madde seçimi ve deneyimli bir ortopedist ile eklem dışı kaçağın minimale indirilmesinde önem teşkil ederler.⁸⁴ Bununla ilgili birçok çalışma yapılmış ve eklem immobilizasyonun önemi belirtilmiştir.⁹⁹

İnflamasyonun yoğunluğu direk maruziyet ile doğru orantılıdır ve materyalin büyük boyutta olması eklem aralığından kaçak eğilimini azaltır. Örneğin Au-198, 1952 yılında kullanıldı. Ancak boyutunun küçük olması ve 411 keV gama emisyonuna sahip olması ve önemli eklem dışı kaçak dozu (% 48) nedeniyle tercih edilmedi. Bu nedenle daha ideal rayoizotopların kullanımı gündemdedir.⁷⁵

Radyoaktif materyallerin potansiyel malign etkileri üzerine yapılan uzun süreli takiplerde ve dünya çapında yayınlanan makalelerde herhangi bir sistemik (neoplastik) etki gözlenmemiş.¹⁰⁰

Ahlberg ve Petersson 25 yıldan fazla süredir *radysinovyootesin* kullanılmasına rağmen hala özellikle genç hastalarda malignensiye tetikleme endişesi taşındığını göstermişlerdir.⁶⁷

Stevenson ve ark. ile Dolphin ve Lloyd Au-198 ve Y-90 ile tedavi edilen hastalarda kromozomal aberasyonun indüklendiğini rapor etmişler.^{101,102} Bununla beraber Fernandez ve ark. radyoaktif materyallere bağlı kromozomal değişikliklerin premalign olmadığını bu değişikliklerin birkaç yıl sonra görülmediğini göstermişlerdir.¹⁰³

6. SONUÇ

Hemofili hasta yönetiminde hematoloji, ortopedi, diş hekimliği, fizik tedavi, spor hekimliği gibi branşlarının yansira son yıllarda radyonüklid sinovektmonin uygulamaya girmesiyle nükleer tıp branşıda bu gruba katılmıştır. Tüm bu branşların hemofili hastasına ortak yaklaşımı ile yaşanan ya da yaşanabilecek problemlerin üstesinden gelinebilmektedir. Bu anlamda hemofili hastasına multidisipliner yaklaşımın da önemi ortaya çıkmaktadır. Özellikle ağır hemofili hastalığı zorlu kliniği ile hayati önem taşımaktadır. Bu hastalar hayatlarının bir döneminde tekrarlayan kanamalar sonucunda ortaya çıkabilen çeşitli sistemik ve/veya kas-iskelet sistemi sorunları ile karşı karşıya kalmaktadır. Bu sorunlardan biri eklemde oluşabilecek kronik hemofilik sinovitistir. Kronik hemofilik sinovitis erken dönemlerde tedavi edilmediği takdirde hastayı sakatlığa kadar götürmektedir. Bu durum da hastada ruhsal problemlere ve insan gücü kaybına neden olmaktadır.

Kronik hemofilik sinovitis tedavisinde dünyada son 30–40 yıldır uygulanan radyonüklid tedavisi maliyeti uygun, kolay uygulanan, etkin, komplikasyon riski az olması nedeni ile oldukça popüler bir konuma gelmiştir. RS yurdumuz gibi gelişmekte olan ülkelerde son derece uygun maliyeti cerahiye göre düşük bir tedavi yöntemidir. RS ile eklemde sürekli tekrarlayan kanama ve sinovit atakları engellenerek bu kısır döngü kırılmaktadır. Yaptığımız çalışma sonucunda radyonüklid sinovektominin eklem içi kanama ve eklem ağrısı üzerine oldukça etkin bir o kadarda güvenilir bir tedavi yaklaşımı olduğu, ancak gelişmiş kıkırdak ve eklem deformitelerini iyileştirmede başarılı olmadığı sonucuna vardık. Fakat diz eklemlerine yönelik çalışmalarda daha geniş hasta sayısına ve uzun takibe gerek duyulmaktadır.

RS'nin erken çocukluk döneminde uygulanması ortadadır. Böylelikle erken çocukluk dönemindeki tedavi yaklaşımıyla hemofilik artropatin önüne geçilecek ve bu durum kişinin daha kaliteli daha verimli bir hayat sürmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Dr. Bülent Z.** Hemofili. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* **2005**, 1(3):53–68.
2. **Kessler CM.** New perspectives in hemophilia treatment. *Hematology* 2005 (ASH- Education Program Book), **2005**; 429–435.
3. **Kavaklı K.** Hemofili hastaları, yakınları ve Hekimler için: Hemofili Rehberi. *Ege Hemofili Derneği Yayınları Meta Basımevi*, İzmir, **2001**.
4. **Kavaklı K.** Hemofili Hasta Okulu, Ege *Hemofili Derneği Yayınları, Meta Basımevi*, İzmir, **2003**.
5. **Fred Rosner**, *Hemophilia A. N Engl J Med* **1994**; 330:1617 june 2.
6. **Neyzi O, Ertuğrul T.** Pediatri 2. *Nobel kitapevi*, **1990**.
7. **ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. Derleme.** Hemofili A hastalığının moleküler genetik temelleri. **2002**; 3(3): 43–47.
8. **The Medical Journal of Kocatepe** **2005** Ocak; 6: 1–6.
9. **Di Michele D, Neufeld EJ. Hemophilia.** A new approach to an old disease. *Hematol Oncol Clin Nort Am* 1998; 12: 1315–1344.
10. **Kaan Kavaklı**, Hemofili. Ege üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik hematoloji bilim dalı, İzmir.
11. **Türk hemofili derneği. Hemofili.** <http://www.turkhemoder.org/hemofili>
12. **Triemstra AHM, van der ploeg HM, Briet E, Rosendaal FR.** Two dacades of haemophilia treatment in the Netherlands, 1972–92. *Haemophilia* **1995**; 1:165–71.
13. **Evatt B.L.** The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982–1984. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **2006**; 4:2295–2301.
14. **Kinker CT, Burke C. Double.** Blind studies of the use of steroids in the treatment of acute haemarthrosis in patients with haemophilia. *N Engl J Med* **1970**; 282 639–42.
15. **William Schwartz.** Pediatrie Pratik Yaklaşımlar. *Nobel Tıp*, **2000**; 328.
16. **Revel-Vilk S, Blanchette VS, Sparling C, Stain AM, Carcao MD.** D DDAVP challenge tests in boys with mild/moderate haemophilia A. *Br J Haematol.* 2002; Jun;117(4):947–51
17. **Champe C.P, Harvey R.A.** Lippincott’s illustrated review serisinden biyokimya, 2. baskı J.B. *Lippincot company*, **1994**
18. **Eroschenko P V.** Di Fiore histoloji atlası. 9. baskıdan çeviri, *Palme yayıncılık*, Ankara, **2001**
19. **Sodeman W A, Sodeman T M.** Sodeman’s pathologic physiology mechanisms of disease. *Türkiye klinikleri yayınevi*, 2. baskı, cilt 1, **1985**
20. **Goddard NJ. and Mann H.** Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia* **2007**; 13 (suppl.3):14
21. **Sterling West, M.D.** Romatolojinin sırları:**2005**; 351.
22. **Edward D, Harris, JR.** Kelley romatoloji. 7. Baskı, Güneş Kitabevi, **2006**; cilt 2 1728.

23. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2007; 13(Suppl 2):10–15. Sep.
24. Prof.Dr. Eker D, Prof.Dr. Gürbüz G. Romatoloji ve klinik ortopedi el kitabı 381.
25. Friedman KD, Rodgers GM. Inherited Coagulation Disorders. *Wintrobe's Clinical Hematology*, WW, 2004; 1622–1638.
26. Eda GÜRÇAY, Emel E.u, Aytil Ç.. Hemofilik Artropati ve Rahabilitasyon. **Derleme review** Vol. 14, No. 3, (188–193), 2003.
27. Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia* 2007; 13(suppl.3):1–3.
28. Mortazavi S M J, Asadollahi S, Farzan M, Shahrin S, Aghili M, Izadyar S, Lak M. 32P colloid radiosynovectomy in treatment of cronic haemophilic synovitis: *İran experience*. 2007 Mar;13(2):182–8.
30. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N and Hoots W K. Pathogenesis of haemophilic synovitis: Experimental studies on blood- induced joint damage. *Haemophilia* 2007; 13 (suppl.3):10–13.
31. Roosendaal G, Vianen EM, Marx JJM, Van Den Berg HM, Lafeber GJ PF, Bijlsma WJJ. Blood induced joint damage. *Arthritis&Rheumatism* vol: 42, no.5, may 1999; pp:1025–1032.
32. Nuss R, Kiloyne RF, Geraghty S, Wiedel J, Manco-Johnson M. Utility of magnetic resonance imaging for management of hemophilic arthropathy in children. *J Pediatr* 1993; 123: 388–92.
33. Arnold WD, Hilgartner MV. Hemofilic arthropathy: current consepts of patogenesis and management. *J Bone jount sur gam* 1977; 59-A:287–305.
34. Fabry G. Early changes in the dround substance of articular cartilage in experimentalhemarthrosis in dogs, measured by the fixed-charge density method. *ArcOrthop Travma surg* 1998; 108:76–91.
35. Roosendal G. Blood-induced cartilage damage in hemophilia. *Doctoral thesis. Utrec, The Netherland*, 1998.
36. Kavaklı K. Hemofili hasta okulu, ege hemofili derneği yayınları, meta basımevi, İzmir, 2003.
37. Morris CJ, Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: an ultrastructural study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:21–6.
38. Buckwalter JA, Martin JA. Degenerative joint disease. *Clin Synıp* 1995;47:11–32.
Lipiello L, Hall D, Mankin HJ. Collagen aynthesis in normal and osteoarthritic human cartilage. *J Clin Invest* 1977; 59:593–600.
39. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of Hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2. *Blood* 2004; 1 October vol.104, number7.
40. Buzzard BM. Phsiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop* 1997 Oct (343):42–6.
41. Gilbert MG. Musculoskeletal complications of hemofilia: t he joint. The treatmennt of hemoohilia. *World Federation of hemophilia*, March 1997; 006.
42. Çapacı K, Hepgüler S. Hemofili rehabilitasyonu. Kavaklı K.(ed), Hemofili rehberi 2001, *Ege hemofili yayınları* No:6, 2001;169–173.
43. Çapacı K.III. Hemofili günleri, *Hemofili* 2000, 5 Haziran 2000.

44. **Fernandez-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR.** Intraarticular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. *Clin Orthop* **1997** (343):25.
45. **Weidel JD.** Arthroscopic synovectomy of the knee in hemophilia 10- to 15- year follow-up. *Clin Orthop* **1996** (328):46.
46. **Rodriquez M.** The destructive capabilities of the snovium in the haemofilic joint. *Hemophilia* **1998**; 4: 506- 10.
47. **E.C.Rodriquez Merchan, J.V Luck Jr, M.Silva and M.Quintana.** Snoviorthesis in haemophilia.
48. **Arnold WD, Hilgartner MV.** Hemofilic arthropathy: current consepts of patogenesis and management. *J Bone jount sur gam* **1977**; 59-A:287–305.
49. **Klukowska A,Czyrny Z, Lagna.** Corelation between clinical, radyolojical and ultrasonographiyical image of knee joint in children with haemophilia. *Haemophilia* **2001**; 7:286–91.
50. **Zukotynski K, Jarrin J,Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, et al.** Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* **2007**, 1 3(3):293–304. May.
52. **Burns PN, Hilpert P, Goldberg BB.** Intraveous contrast agent for ultrasound Doppler: in vivo measurement of small vessel dose response. *IEEE Eng Med Biol Mag* **1990**; 12:322- 4.
- 53.**Tamer Kaya.** Kas- iskelet yumşak doku radyolojisi. *Nobel tp kitabevi* **2008**
54. **R. Nuss and R.F Kilcoyne, Geraghty S.** MRI findings in haemophilic joints treated with radisynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* **2000**; 6: 162–9.
55. **Idy-pereetti ile Balc’h, Yvart, Bittoun. J.** MR imaging of hemophilic arthropathy of the knee. classification and evalution of the subchondral cysts. *Magn Reson İmaging* **1992**; 10: 67–75.
56. **Disler DG, Recht, McCauley TR.** MR imaging of articular cartilage. *Skeletal Radiol* **2000**; 29: 367–77.
57. **G.roosendaal, van Rinsum AC, Vianen ME et all. and F.P.J.G. Lafeber.** Haemopilic arthropathy. Resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology* **1999**; 34:144–53.
58. **Ehara s, Kattapuram Sv.** Hemofilic pseudotumorr of sacrum. *Radiat Med* **1989**; 7 214- 16.
59. **Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF.** Hemophilia. Evaluation of musculoskeletal involvement with Ct, sonography and MR imaging. *Am J Roentgenol* **1992**; 158: 119–23.
60. **Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty s.** Magnetic resonance imaging vizualization of hemorrhage into a suprapatellar pouch in a child with heemophilia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **1994**;16.183–5.
- 61.**Gaary E, Gorlin JB, Jaramillo D.** Pseudotumor and arthropathy in the knees of a hemophilic. *Skeleta Radiol* **1996**; 25:85–7.
62. **Yamaç K.** Hematolojik hastalıklarda kas iskelet tutulumu. Kutsal YG, Beyazova M (ed), Ankara, *Güneş Kitabevi* **2000**; 1764–1766.
63. **Jaovisidha S, Ryu KH, Hodler Jet al.** Hemophilic pseudotumor: spectrum of MR findings. *Skeletal Radiol* **1997**; 26:468–474.
64. **Molho P, Verrier P, Stieltjes N, Schacher JM, Ounnoughene N, Vassilieff D, Menkes C, Sultan Y:** A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* **1999**; 5(2): 115–23.

- 65. Hilliquin P, Le Devic P, Menkes CJ:** Comparison of the efficacy of nonsurgical synovectomy (synoviorthesis) and joint lavage in knee osteoarthritis with effusions. *RevRhum Engl Ed* **1996**, 63(2):93–102.
- 66. Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF.** Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* **1993**; 20:1113–27.
- 67. Ahlberg A, Petterson H.** Synoviorthesis with radioactive gold in hemophiliacs. clinical and radiological follow-up. *Acta Orthop Scand* **1979**, 50:513–7.
- 68. Rodriguez-Merchan EC, Magallon M, Martin-villar J et al.** Au-198 synoviorthesis in 38 cases of haemophilic arthropathy-long term follow up. *Int Orthop* **1993**; 17:120–4.
- 69. Erken EH.** Radiocolloids in the management of in hemophilic artropathy in the children and adolescents. *Clin Orthop* **1991**; 264: 129–35.
- 70. Silva M, Luck JV, Jr, Siegel ME.** P-32 chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia* **2001**; 7 (Suppl. 2): 40–9.
- 71. Kavaklı K, Aydoğdu S, Duman Y, Taner M, Memiş A, Çapacı K. :** Radyoactive synovectomy by yttrium 90 in young turkish patients with hemophilia. *Haemophilia* **2002**; 8:471.
- 72. Uğur Haklar.** Diz ekleminde sinovektomi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği dergisi* **2005**, cilt:4 sayı: 3–4.
- 73. Molho P, Verirer P, Stieltjes N, Schacher JM.** A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patient with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia* **1999**; 5(2):115–23.
- 74. Schneider P, Farahati J, Reiners C.** Radyosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med* **2005**; 46 suppl 1:48S–54S.
- 75. Özgür Ö. Ceren K. Ömer U.** Kas iskelet sistemi hastalıklarında nükleer tıp yöntemleri. *TOTBİD Dergisi*. **2007**; 6:1–2.
- 76. E.C. Rodriguez Merchan, J.V Luck Jr, M.Silva and M.Quintana.** Synoviorthesis in haemophilia. *Hemophilia A N Engl J Med* **1994**; 330:1617 June 2, 1994
- 77. Lofqvist T, Petersson C.** synoviorthesis in young patients with haemophilia and inhibitor–1 antibodies. *Pediatr hematol oncol* **1992**; 9:167–70.
- 78. Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ.** Chronic haemophilic synovitis. In: Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA. Musculoskeletal aspect of haemophilia. *Oxford, Blackwell Science Ltd.* **2000**: 43–9.
- 79. E.C. Rodriguez-mercan, Goddard NJ.** The technique of synoviorthesis. *Haemophilia* **2001**; 7, (suppl.2):11–15.
- 80. Muller W, Pavelka K, Fridrich R.** Treatment of chronic articular effusion with 90-yttrium (90) *Scand J Rheumatol* **1975**; 4(4):216–20.
- 81. Lundin B, Ljung R, Petterson H.** MRI scores of ankle joints in children with haemophilia-comparison with clinical data. *Haemophilia* **2005**; 11(2): 116–122.
- 82. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty.** MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* **2000**; 6:162–9.

- 83. Harbert JC. Radionuclide Therapy in joint Diseases.** In: Harbert JC, ed. Nuclear Medicine Diagnosis and therapy. New york; *Thieme Medical Publishers, Inc.* **1996**; 1093–1110.
- 84. Gratz S, Göbel D, Behr TM, Hermann A, Becker W.** Correlation Between Radiation Dose, Snovial Thickness, and Efficacy of Radiosynoviorthesis. *J Rheumatology* **1999**; 26:1242–1249.
- 85. Rodriquez Merchen EC.** Pathogenesis early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop.* **1996**; 343:6–11.
- 87. Pernandez-palazzi F, Bosch NB, Vargas AF.** Radyoactive synovectomy in hemophilic haemarthrosis: follow up 50 cases. *Scant J haematol* **1984**; 33:291–300.
- 88. Rivard GE, Girard M, Belanger R at al.** Sinoviorthesis with colloidal ³²P chromic phophate fort he tratment of hemophilic arthropaty. *J bone joint surg* **1994**; 76A:482–7.
- 89. Pernandez-palazzi F, Rivas S, Cibera JL et al.** Radyoactive synoviothsis in hemophilic haemarthrosi: materials, technicues and dangers. *Clin orthop* **1996**; 328:14–8.
- 90. Dawson TM, Ryan PF, Street AM.** Ytrium synovectomy in hemophilic arthropathy. *Br J Rheumatol* **1994**; 33: 351–6.
- 91. Molho P, Verrier P, Stieltjes N et al.** A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with reccuret haemarthrosis. *Haemophilia* **1999**; 5: 115–23.
- 92. Heim M, Goshen E, Amit Y, Martinowitz U.** Sinoviortesis with radioactive yttrium in haemophilia: Israel experience. *Haemophilia* **2001**; 7(suppl.2):36–9.
- 93. Pettersson H.** Radiographic scores and implications. *Semin hematol* **1993**; 30 (suppl 2) 7–9.
- 94. Sang Hoon Lee et al.** MR Evaluation of radiatoon synovectomy of the knee by means of intra-articular injection of holmium–166-chitosan complex in patient with rheumatoid arthritis: Results at 4-month follow up. Received january 4 Accepted august 5, **2003**.
- 95. Kulkarni MV, Drolshagen LF, Kaye JJ.** MRI imaging of hemophilic artropathy. *J Comput Asisst tomogr* **1986**; 10: 445–9.
- 96. Nuss, kilcoyne RF, Rivard GE, Murphy J.** Late clinical, plain X-ray and MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia* **2000**; 6: 658–63.
- 97. Pettersson H.** Can joint damage be quantified? *Semin hematol* **1994**; 31(suppl 2):7–9.
- 98. Erken EH.** Radiocolloids in the management of hemophilic artropathy in children and adolescent. *Clin Orthop* **1991**:129–35.
- 99. Gratz S, Göbel D, Behr TM, Hermann A, Becker W.** Correlation Between Radiation Dose, Synovial Thickness, and Efficacy of Radiosynoviorthesis. *J Rheumatology* **1999**; 26:1242–1249.
- 100. E.C.Rodriquez Merchan and J.D.Wiedel.** General principles and indications of synoviothsis (medical synovectomy) in hemophilia.
- 101. Stevenson AC, Bedford J, Dolphin GW.** Cytogenic and scanning study of patient receiving intra-articular injections of gold–198 and yttrium–90. *J Rheum Dis* **1973**; 32:112.
- 102. Lloyd DC, Dolphin GW.** Radiation induced chromosome damage in human lymphocytes. *Br J Industr Med.* **1977**; 34–26.
- 103. Pernandez-palazzi F, Bosch NB, Vargas AF.** Chromosomal study after radioactive synoviorthesis for haemophilic haemorthrosis. *Int orthop* **1979**; 3: 159–64.

EKLER

Hastaların Bilgilendirilmiş Olur (Rıza) Formu (Ek-1)

Hemofili hasalığı tanısıyla siz (veya çocuğunuz) uzun yıllardır takip ve tedavi altındasınız. Bildiğiniz gibi eklem içi kanamalar hemofili hastalarının hayat kalitesini en fazla etkileyen kanama tipidir. İyi tedavi edilmediği durumda kalıcı eklem sakatlıkları söz konusu olmaktadır. Sinovya eklem içi zarına verilen isimdir. Sinovit sık kanama geçiren eklemlerde oluşan iltihabi reaksiyon olup sinovit durumunda eklem şiş ve hafif ağrılı durumda olmakla birlikte hasta günlük işlerini yerine getirebilmektedir. Yeterince tedavi olabilmesi için sürekli ve yoğun faktör tedavisi uygulamak gerekmektedir. Sinovit aşamasında tedavi edilmeyen vakalarda ileri aşamada eklem sakatlığı oluşmakta ve eklem **protez uygulanması** gerekmektedir. Buda hem çok pahalı hemde uygulaması zor bir işlemdir. Sinovit aşamasında yapılan **sinovektomi** işleminde açık operasyonla veya artroskopik olarak yapılmakla beraber komplikasyon riski yüksek ve faktör konsantrasyonlarının aşırı miktarda kullanılması sebebiyle operasyon çok yüksek maliyete ulaşmaktadır. **Radyonüklid sinovektomi** işlemi ise uygulama kolaylığı ve düşük maliyeti açısından son 10 yılda ön plana çıkmaya başlayan tedavi yöntemidir. Bu yöntemler **düşük doz radyoaktif etkili** maddeler eklem içine enjekte edilmekte ve sinovyal zarın bu maddeyle eritilmesi böylece kanayan, şişen ve eklemden rahatsızlık veren doku temizlenmiş olacaktır. İşlem poliklinik şartlarında uygulanmakta ve tedavi sonrası hasta 2 gün gözlem altında tutulmaktadır. Bu uygulamanın yapıldığı hemofili hastalarında başarı şansı oldukça yüksektir. Hastanıza öncelikle muayene yapılacaktır ve eklem filmi istenecektir. Hastanız bu işlem için uygun bulunursa eklem içine radyoaktif madde verilecektir. Bu işlemi uzman ortopedist ve nükleer tıp uzmanı tarafından diz ve dirsek eklemine enjekte edilecektir.

Yukarıdaki yazıları okudum doktorlarım tarafından ayrıntılı olarak bilgilendirildim. Bana (çocuğuma) doktorumun uygun gördüğü şekilde eklem içi aralığına radyoizotop madde zerk edilmesini kabul ediyorum.

Eklem içi izotop uygulaması için onay veriyorum.

Hastanın adı soyadı:

İmza ve tarih:

Telefon numarası:

Sorumlu hekim:

İmza ve tarih:

Olur işlemine tanıklık eden kurum görevlisinin adı soyadı:

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Aygöl POLAT KELLE
Dogum Tarih ve Yeri : 13.12.1975 / Berlin
Medeni Durumu : Evli
Adres : Şakirpaşa Mah. 42.062 Sk No:6 ADANA
Telefon : 0 (544) 950 80 82
Faks : -
E-posta : dolunay_75@hotmail.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : ÇÜTF
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Karaman Sarıveliler Köyü Sağlık Ocağı, Karaman
112, Adana Gürsel Paşa Sağlık Ocağı
Dernek Üyelikleri : Nükleer Tıp Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diger Hususlar : -