

Hemofilide Kas-İskelet Sistemi Problemleri ve Ortopedik Tedavi Girişimleri

Bülent Atilla*, Murat Pekmezci**, Mazhar Tokgözoğlu***, Mümtaz Alpaslan***

Kan damarlarında meydana gelen yaralanma şaşırtıcı bir uyum içinde çalışan reaksiyonları başlatarak hemostazı sağlar. Bu uyum sadece günlük yaralanmalarda büyük hematomların olmasını engellemez aynı zamanda güvenli cerrahi girişim yapılabilmesini de sağlar.

Pıhtılaşma Faktörleri Eksikliğine Bağlı Hastalıklar

Mevcut 13 pıhtılaşma faktörünün eksikliği hastalık olarak ayrı ayrı tanımlanmışsa da, faktör VIII yetmezliğine bağlı Hemofili A ve faktör IX fonksiyonel bozukluğuna bağlı olan Christmas hastalığı tüm bunların içinde en bilinen ve en fazla kas iskelet sistemi problemlerine yol açan faktör yetmezlikleridir.⁽¹⁾

Hemofili A, bilinen tüm kalıtsal faktör yetmezliği hastalıklarının %75'ini oluşturur ve milyonda 60-80 oranında görülür. Faktör IX yetmezliği ikinci sırada yer alır, tüm kalıtsal faktör yetmezliklerinin %15'i kadardır ve milyonda 15 sıklıkla rastlanır. Her iki hastalıkta da kas-iskelet sisteminde özellikle eklem içine kanamalar hastalığın karakteristiğini oluşturur. Diğer kalıtsal faktör hastalıklarındaysa farklı olarak mukozal kanamalar (burun kanaması ve menoraji gibi) daha ön plandayken, majör travmalar dışında eklem içine kanama olmaz. Bunun sebebi bugüne kadar net bir şekilde açıklanamamıştır.⁽¹⁾

Hemostazisin Değerlendirilmesi ve Tanı

Koagülasyon bozukluğu hastalıklarına, hastanın öyküsünden ve çeşitli laboratuvar testleriyle tanı konulabilir.

Hemofilinin iki formunda da küçük travmalar sonrası aşırı kanama ve eklem içine kanama hikayesi alınabilir. Faktör VII ve IX sekse bağlı resesif bir gen tarafından kalıtılır ve bu nedenle her iki hastalık da tamama yakın erkek hastalarda görülür. Laboratuvar tarama testi olarak:

1. Kan yayması ve trombosit sayımı yapılır.
2. Kanama zamanı tayini ile trombosit fonksiyonu incelenir.
3. Protrombin zamanı (PTZ) ekstrinsek ve ortak koagülasyon yollarını tayin eder.
4. Aktif Plazma Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT) intrinsek ve total koagülasyon yollarının fonksiyonunu tayin eder. APTT klasik hemofili ve Christmas hastalığı için yapılan testtir.

Faktör VIII ve faktör IX aktivite ünite olarak tayin edilir. Bir ünite faktör, 1ml plazma havuzunun aktivitesine eşdeğer aktivite gösteren faktör miktarıdır. Bu faktörlerin konsantrasyonları genellikle yüzde olarak ifade edilir ve bir desilitre plazmada ünite olarak faktör miktarıdır. Bu şekilde, tanım gereği faktör VIII ve IX aktivitesi normal insanda % 100 olmalıdır; ancak %50-200 arası normal düzey olarak kabul edilir. Miligram olarak doğrudan ölçülen fibrinojen dışındaki koagülasyon faktörleri de aynı yöntemle kantifiye edilir.⁽¹⁾

Faktör VIII ve IX yetmezlikleri hastalığın şiddetine göre aynı biçimde değerlendirilir; %1'den az aktivite ileri derecede yetmezliği gösterirken, %1-5 arası orta, %5 üzeri hafif yetmezlik olarak tanımlanır. Bu tanımlama klinik ile de paralel seyir gösterir ve ileri derecede yetmezliği bulunan hastalar kendiliğinden veya basit travmaları takiben şiddetli kanama atakları geçirebilirler.⁽¹⁾

Hemofilide Faktör Replasman Tedavisi

Hemofili hastalarında eksikliği bulunan pıhtılaşma faktörü yerine konmadan kanamalar durdurulamaz ve cerrahi yapılamaz. Pool ve Shannon tarafından 1965'te kriyopresipitat bulunana kadar bu eksik pıhtılaşma faktörlerinin yegane kaynağı tam kan veya plazmaydı. Bu araştırmacılar donmuş plazmanın 5°'ye kadar yavaşça ısıtılması sırasında mevcut faktörün yaklaşık yarısının 25 ml kriyopresipitat olarak elde edilebileceğini buldular. Bu buluş sayesinde hemofili hastalarına transfüze edilmesi gereken volüm çok azaldı. Daha sonra Wagner ve ark. ile Brinkhous ve ark. kriyopresipitattan glisin benzeri ajanlar kullanarak daha kon-

* Doç. Dr. Hacettepe Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
** Araştırma Görevlisi Hacettepe Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
*** Prof. Dr. Hacettepe Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

santre faktör VIII elde etmeyi başardılar. Bu buluşlar sonrasında bir insanın tüm kan hacmi içinde barındıracağı toplam faktör VIII miktarı 50ml şırıngaya sığdırılabildi. Kriyopresipitatin kullanıma girmesiyle kanama atakları etkin olarak kontrol edilebilirken, konsantre faktörlerin bulunması elektif cerrahiyi hemofili hastaları için mümkün kıldı.^(1,3)

Faktör IX konsantreleri faktör VIII'den farklı olarak saf halde bulunmaz. Vitamin K'ya bağlı faktörler olarak bilinen VII, IX, X ve protrombin birlikte protrombin konsantre kompleksi olarak bulunur.

Bu konsantrelerin yaygın kullanımlarının başlaması, aynı zamanda kan yoluyla geçen hastalıkların yayılmasına da sebep oldu. Konsantrelerin elde edilebilmesi için bir çok hastadan alınan kanlar havuzlanıyor ve konsantre elde ediliyordu. Kontamine kanlardan elde edilen konsantrelerin kullanılması sonucu 1970'li yıllarda Hepatit B, 1980'li yıllarda ise AIDS hemofili hastalarında tanımlandı. Günümüzde bu amaçla hazırlanan kanlar Hepatit B ve HIV açısından taramaktadır. Bu önlemlere ek olarak seronegatif hastaların Hepatit B aşısı olmaları önerilmektedir.⁽³⁾

Diğer muhtemel transfüzyon komplikasyonları arasında hemoliz ve tromboz sayılabilir. Konsantrelerden anti-A ve anti-B antikorları tamamen temizlenemediği için; A, B, ve AB kan grubu olan hastalar büyük miktarlarda faktör VIII veya faktör IX aldıkları zaman hemolizle karşılaşabilmektedir. Tromboz, faktör IX konsantresi verilmesi sonrası oldukça nadir görülmekle beraber, akılda tutulması gereken bir komplikasyondur.

Hastaya kullanılan pıhtılaşma faktörüne karşı immün sistem, inhibitör (Anti-faktör antikor) geliştirebilir; o zaman transfüzyon ile replasman imkanı da sınırlanır. Bu sorun hemofili hastalarının yaklaşık % 15'inde, faktör IX eksikliğindeyse daha nadir gözlenir. Düşük titrede antikorlar herhangi bir zamanda gözlenebilse de, hasta 100 transfüzyon barajını aştıktan sonra hala antikor geliştirmemişse yüksek titrede antikor geliştirme ihtimali azalır.^(1,3)

Kanlarında inhibitör saptanan hastalar, diğer hemofili hastalarından daha fazla veya sık kanamazlar. Ancak kanama meydana geldiği zaman bu hastalarda mevcut inhibitör fonksiyonel faktörü etkisizleştirdiği için konvansiyonel replasman tedavisine yanıt vermezler. Bir hastanın inhibitör durumu mililitre plazmadaki Bethesda ünitesi olarak ölçülür. Titreleleri <10 BU/ml olan hastalar faktör dozu yükseltilecek tedavi edilebilirlerken, titreleleri 10 – 20 BU/ml olan hastalar nadiren yüksek dozda faktör verilerek tedavi edilir. Antikor se-

viyesi >20 BU/ml olan hastalarda günümüzde faktör verilerek elektif cerrahi yapmak mümkün değildir. Bu hastalarda immün tolerans geliştirmek için klinik çalışmalar devam etmekle beraber, bu tedaviler yüksek maliyet, HIV bulaşma riski, ve belirsiz cevap oranları nedeniyle sınırlıdır.^(1,3)

Replasman Tedavisi Şablonları

Tanım olarak 1 ünite faktör VIII 1ml taze donmuş plazmadaki faktör VIII aktivitesidir. Kilogram başına verilen her ünite faktör VIII'in plazma düzeyinde %2'lik bir artış yapacaktır. Örneğin, akut hemartrozu olan bir hastada hedef plazma düzeyi %50'dir. 50 kg bir hastada gerekli faktör düzeyi 25 ünite x 50 kg veya 1250 ünite olarak hesaplanabilir. Faktör VIII'in ortalama yarı ömrü 12 saattir. Bu nedenle transfüzyondan 12 saat sonra bu hastanın faktör düzeyi %25 olacaktır. 1 ünite faktör IX ise plazma düzeyinde %1'lik bir artış yapar. Yarı ömrü ise 18-24 saattir. Hem yarı ömrü uzun olduğu için hem de bu hastaların tedavisinde, faktör VIII eksikliği olan hastalar gibi bir zirve konsantrasyonu istenmediği için, her iki hemofili grubunda da kanama anında hesaplanan transfüzyon dozları aynıdır.⁽¹⁾

Ev Transfüzyon Tedavisi

Etkili konsantrelerin geliştirilmesinden sonra ev transfüzyon tedavisi fikri hayata geçirilmiştir. Böylece uygun dozda faktör verilmesiyle, minör kanamalar ciddi problemler haline gelmeden durdurulabilir. Kas içine veya eklem içine kanama olması durumunda rutin 25 U / kg faktör tedavisi önerilmektedir. Hasta ve aileler sinir basısı, retroperitona kanama veya ilk tedaviye cevap vermeyen kanamalar halinde tıbbi yardım aramaları konusunda bilgilendirilmiştir. Bu uygulamanın yaygınlaştırılabildiği ülkelerde hemofiliye bağlı eklem dejenerasyonları çok aza indirilmiştir. En önemli dezavantajlarıysa pahalı olması ve antikor gelişme riskidir. Bu çabalara rağmen ev transfüzyon tedavisi hemofilik artropatiyi ortadan kaldıramamıştır.^(1,2)

Hemofilik Artropati Patofizyolojisi

Hemofilik artropati eklem içine kanama ile başlar. Kan yıkım ürünleri sinovyum tarafından emilir. Bu noktada kırık hücreye en çok zarar veren eleman olarak demir suçlanmıştır. Hemartroz sonrası erken dönemde opere olan hastalardan alınan örneklerde, sinovyal hücrelerde ve sub-sinovyal makrofajlarda demir gösterilmiştir. Yine kanamadan 4 gün sonra sinovyalda fokal villöz proliferasyonlar gözlenmiştir.

Tekrarlayan kanama atakları sonrasında sinovyal inflamasyon ve hipertrofi olur. Hipertrofi, villus oluşumu, artmış vaskülarite ve kronik inflamatuvar hücreler ile karakterizedir. Hemosiderin birikimleri villusların dış kenarlarında yoğunlaşır. Sinovyal hücrelerde siderozomlar (demir içeren sekonder lizozomlar) olduğu gösterilmiştir. Sinovyumun demir absorpsiyon kapasitesi aşıldığı zaman bu hücreler parçalanır ve hem sinovyal doku inflamasyonunu arttırır hem de eklem kıkırdağını tahrip eden lizozomal enzimler açığa çıkar. Asid fosfataz ve katepsin D gibi proteolitik enzimlerin artması, eklem kıkırdağının toksik yıkımına yol açar. Hipervasküler sinovyum eklem içine sürekli sızıntı tarzında bir kanamaya yol açar ve bir kısır döngü oluşur.⁽¹⁻³⁾

Kan yıkım ürünleri kondrositleri de etkiler. Demir deposizyonu sinovyal dokuda IL-1, IL-6 ve TNF'ün artmış oranlarda bulunmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda hemofilik artropatinin erken dönemlerinde bile kondrositlerde siderozomlar ve hücre tahribatıyla uyumlu bulgular gözlenmiştir. Hemofilideki ileri derecede eklem deformasyonları daha çocukluk çağında meydana gelir, bunun nedeni belki de çocukların kendilerini yeterince travmalardan koruyamamaları olma olan aşırı ilgileri nedeniyle fiziksel aktivelerini dizginleyememeleri olabilir. Yine, büyümekte olan hayvanlardaki kondrositlerin demir depolamaya bir yatkınlığı olduğu ve çocuklarda erken dönemde görülen eklem tahribatında bu durumun önemli rol oynadığı düşünülmektedir.⁽⁶⁾

İleri evre hemofilik artropatide sinovyal doku villöz özellikteki yapısını kaybeder ve yaygın fibrozis geliştirir. Sinovyal katlantılar kaybedilmeye başlar ve sinovyal doku eklem hareketlerine uyumlu genişleyemez, sonuç eklemde hareket kaybıdır. Aynı nedenle artık kanama ataklarında eklem eskisi kadar distansiyon göstermez; ancak hastanın hissettiği rahatsızlık ve ağrı aynıdır.

İleri evrede hemofilik artropatide eklem kıkırdağı osteoartritteki gibidir, ancak ilave olarak kahverengi pannus dokusu eklemi doldurur. Bazı hastalarda daha ilk kanama ataklarında ileri derecede sinovyal hipertrofi gelişmesi ve eklem kıkırdağın dejenerasyonu, otoimmün bir mekanizmayı da akla getirmesine rağmen bu teori ispatlanamamıştır.

Radyolojik İnceleme ve Sınıflama

Hemofilik artropati radyolojisi başlangıç safhalarında romatoid artrit taklit ederken, daha ileri evrelerinde osteoartrite benzer. Hipertrofik sinovitin olduğu ilk evrelerde yumuşak doku şişliği, osteopeni ve epifi-

zin aşırı büyümesi görülür. Bundan sonra eklem aralığı daralması, osteofitler, subkondral kistler ile osteoartritin bilinen görüntüsü yerleşir.

Hemofilik artritlerin izlenmesi ve tedavi endikasyonlarının belirlenmesi amacıyla radyolojik görüntüler sınıflandırılmıştır. Arnold- Hilgartner'in diz eklemi için tanımladığı sınıflama uzun yıllar kullanılmıştır.⁽¹⁾

Tablo 1: Arnold ve Hilgartner'in radyolojik hemofilik artropati sınıflaması.

Evre 0	Normal diz
Evre 1	Yumuşak doku şişliği
Evre 2	Yumuşak doku şişliği, Osteopeni, Epifizyal aşırı büyüme, Eklem aralığında daralma yok
Evre 3	Eklem aralığında belirgin daralma yok, subkondral kist, osteopeni. HA: 120°
Evre 4	Kıkırdağ tahribatı ve eklem aralığında daralma mevcut. HA: 90°
Evre 5	Son evre, eklem tahribatı ve kemik değişiklikleri. HA: 45°

(HA: Hareket açıklığı)

Ancak diğer eklem patolojilerine de uygulanabilen ve puanlama şeklinde eklem kıkırdağının deformasyonunu derecelendiren sınıflama Petterson ve ark. tarafından yapılmış ve evrensel özelliğiyle 1981 Dünya Hemofili Federasyonu tarafından önerilen sınıflama olmuştur. 1989'da Green tarafından daha basitleştirilen bu sınıflama bugün bu son şekliyle kullanılmaktadır.^(4,5)

Tablo 2: Hemofilik artropati radyolojik skorlaması (Green)

	Yok	0 Puan
Subkondral Düzensizlik	Hafif (< %50)	1 Puan
	İleri	2 Puan
Eklem Aralığında Daralma	Yok	0 Puan
	< %50	1 Puan
	> %50	2 Puan
Eklem Kenarlarında Erozyon	Yok	0 Puan
	Var	1 Puan
Eklem Yüzeyinde Uyumsuzluk	Yok	0 Puan
	Hafif	1 Puan
	İleri	2 Puan

Direkt radyografiler dışında ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri hemofilik artropatide kullanılabilir. Ultrasonografide sinovyal doku kalınlığını tayin etmek mümkün olur. MRG ise hem yumuşak doku hipertrofisi, hem de kemik iliği içindeki değişiklikler hakkında bilgi verebildiği gibi, diz içine enjeksiyon yapılacaksa sinovyanın kompartmanlara ayrılıp ayrılmadığını tayin edebilir.

Ortopedik Cerrahin Rolü

Ev profilaksi uygulaması oldukça etkili bir yöntem olmakla beraber eklem tahribatını her zaman önleyemez. Cerrahi dışı yöntemler hemofilide altı çizilmesi ve sonuna kadar denenmesi gereken tedavi seçenekleridir. Çünkü cerrahi tedavi pahalıdır, komplikasyonlara açıktır ve sistemik hastalık devam ettiği için nihai çözüm değildir. Bu aşamada eklem içine yapılacak enjeksiyonlarla sinovyal dokunun atrofiye uğratılması veya ileri evrelerde fonksiyonunu kaybetmiş ağrılı eklemlere müdahale yönünden, hastalar ortopedistler tarafından görülür.⁽²⁾

Akut Hemartroz

Hemofilide en çok kanayan eklemler diz, ayak bileği ve dirseklerdir. Omuz ve kalça da daha az sıklıkla kanayan eklemler arasındadır.

Şiddetli hemofilide eklem kanamaları minör travma sonrası veya spontan olarak olabilir. Kanamanın başlangıcı en iyi hastanın kendisi tarafından hissedilir ve eklem içinde bir ürperti olarak tanımlanır. Bundan sonra eklemde şişlik, kızarıklık ve ağrı gelişecektir. Eklem istirahat pozisyonunda (çoğunlukla fleksiyon) tutulur ve hareketleri kısıtlanır. Hasta kanamayı hissedince vakit kaybetmeden faktör uygulanmalıdır. Akut kanamada ulaşılmaması gereken faktör seviyesi %30-50 arasında olmalıdır. Bu uygulama ağrı geçinceye kadar devam eder. Yük taşıyan eklemlerde ağrı geçene ve eklem hareket açıklığı tama yakın kazanılana değin kol-tuk değnekleriyle parsiyel ağırlık verilir. Ağrının kontrolünde basit analjezikler ve buz uygulaması yapılabilir.

Aspirasyon yapılması tartışmalıdır. Eklem içindeki kanın alınması hemosiderin hasarını önlediği için profilaktik etkiye sahiptir. Kanın uzaklaştırılması septik artrit için de bir profilaksi sağlar. Ayrıca ağrıda dramatik bir azalma sağlanır. Bu nedenle biz rutin aspirasyonu öneriyoruz. Aspirasyon sonrası ekstremitenin atellenmesi hem hasta konforunu sağlar hem de tekrarlayan kanamaları önler. Ancak immobilizasyon 24-48 saati aşmamalıdır. Aksi halde eklem sertlikleri gelişebilir.^(2,3)

İlk kanama geliştikten sonra verilen tedaviye ve yapılan aspirasyona rağmen sinovyal eklemlerde inflamasyon olduğu için, hemen izleyen dönemde bir kanama daha olması olasıdır. Bu nedenle en az bir hafta süreyle faktör VIII veya IX düzeyi %1'in üzerinde tutulmalıdır.

Subakut Hemartroz

Arnold ve Hilgartner, kanama olsun veya olmasın, hipertrofik sinovya olduğu zamandan itibaren tabloya subakut artropati olarak adlandırdılar. Bu dönemde eklem hareket genişliğinde 10-30 derece arasında bir kayıp söz konusudur ve tabloya sinovyal hipertrofi hakimdir. Sinovyal sıvıya aspirasyon yapılırsa %10-20 hematokrit düzeyinde bir kanama bulunur; bu fragil, hipertrofik sinovyumdan sızma tarzında olan kanamaya bağlıdır.^(2,3)

Bu dönemde sinovyanın kendine gelebilmesi için faktör ile profilaksi yapılmalıdır. Haftada 3 kere yapılan profilaksiyle faktör düzeyi %1'in üzerinde tutulmalı ve tekrarlayan kanamaların önüne geçilmelidir. Bu şekilde tedaviye 3 hafta kadar devam edildikten sonra, haftada iki defa profilaksi verilerek 3 hafta daha profilaksi sürdürülebilir.

Bundan sonra en az 4 ay daha profilaksi verilmelidir. Bu dönem sonrasında hastalara radyoaktif sinoviyotomi önerilebilir.

Kronik Artropati

Hemofilik artropatinin ileri evrelerinde ağrı ve eklem deformiteleri tabloya hakim olur. Bu evreye, şiddetli faktör yetmezliği olan hastalar hayatlarının ikinci ve üçüncü dekadında, daha henüz genç ve aktifken ulaşırlar.

Hastalara fizyoterapi ve analjeziklerle yardımcı olunmaya çalışılır. Fizyoterapiden amaç eklem hareket genişliğini korumak ve çevre kasların güçlerini arttırmaktır. Bu dönemde diz fleksiyon kontraktürü 15° altında tutulması için gayret sarf edilmelidir. Aksi halde gastroknemius yükü artar ve eklem binen yükün artması nedeniyle dejenerasyon süreci hızlanır. Aspirin ve steroid ilaçlar dışındaki analjezikler bu hastalarda kullanılabilir. Fleksiyon kontraktürünün düzeltilmesi için atelleme ve traksiyon teknikleri profilaktik faktör uygulaması eşliğinde denenmiş kısmi başarılı sonuçları bildirilmiştir.⁽¹⁻³⁾

Bu hastalarda gelişmiş kalça, diz ve ayak bileği deformitelerine uyum sağlayan ayakkabılar kullanılması önemlidir. Ekindeki ayaklar için topuğu yükseltilmiş ayakkabı, kontraktürlü hastalar için rocker bottom

profilli ayakkabılar yürümeyi kolaylaştırma konusunda belirgin faydalar sağlar.

Kas Kanamaları

Şiddetli faktör yetmezliği olan hastalarda eklem kanamaları gibi kas kanamaları da spontan olarak veya küçük travmalar sonrası görülebilir. En sık kanamanın görüldüğü bölgeler quadriceps, gastrocnemius, bacağın anterior kompartmanı, iliopsoas ve önkolun volar kompartmanı olarak sıralanır. Klinik semptomlar kasta bir gerginlik, ağrı ve istirahat ağrısına kadar uzanan şekilde olabilir. Eklem kanamalarında olduğu gibi, ev tedavisiyle faktör düzeyinin %30-50'ye getirilmesi ve tam semptomatik iyileşme sağlanana kadar koltuk değnekleriyle mobilizasyon önerilir.⁽¹⁾

Kas içine kanamalar, kompartman sendromu ve komşu sinirlere baskı sonucu sinir arazları yaratabilir. Bu nedenle yakından takip edilmeleri gerekir.

Radyosinoviortez

Hemofilik hastalarda, primer profilaksi etkili olmakla birlikte pahalı bir yöntemdir. Sekonder profilaksi aynı nedenle dezavantajlıdır. Cerrahi uygulamanın zorlukları ve profilaktik cerrahi yönetmelerin sınırlı etkisi de dikkate alındığında, kimyasal ajanlarla medikal sinovektomi veya radyonüklid sinoviortez gündeme gelir. Amaç, hipertrofik sinovyanın atrofiye uğratarak kanamaya olan eğiliminin azaltılmasıdır.

Bu işlemimin endike olduğu hastalar sinovyal hipertrofisi olan ve medikal tedaviye rağmen kanaması devam eden olgulardır.⁽⁷⁾ Buradaki kanama sıklığı görülmektedir. Hacettepe protokolünde son altı ay içinde üçten fazla kanama olmasını, radyonüklid uygulama için yeterli endikasyon olarak kabul ediyoruz.

Önceki yıllarda verilen radyonüklidin uzun dönemde yol açabileceği karsinogenik etkiden korunmak için pediatrik yaş grubundaki hastalara radyoaktif sinoviortez yapılmaması genel olarak kabul edilirken; günümüzde düşük radyoaktivite, kısa yarı ömür ve düşük doku penetrasyonu nedeniyle bu ajanların bu yaş grubu için de güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Bugüne kadar bu uygulamada Beta radyasyon yayan ajanların kullanılması sonucu olan bir onkogenik vaka bildirilmemiştir. Kimyasal ajanlarla yapılan sinoviortez (osmik asit, rifampisin) radyonüklid sinoviortez kadar başarılı değildir. Caviglia sinovit evrelerini sınıflamış ve buna göre yapılacak girişimlerin endikasyonlarını belirlemiştir (Tablo 3).⁽⁸⁾

Tablo 3: Hemofilik sinovit sınıflandırması,

Derece	
I	Geçici sinovit, kanama sekelli yok ve 6 ay içinde 3'den az kanama atağı mevcut, koruyucu önlem olarak cerrahi olmayan sinovektomi endike
II	Eklem hacminde artış, sinovyal kalınlaşma ve hareket kısıtlılığı ile beraber kalıcı sinovit mevcut. Cerrahi olmayan sinovektomi gerekli.
III	Aksiyal deformite ve kas atrofisi ile beraber kronik artropati mevcut. Cerrahi olmayan sinovektomi yardımcı
IV	Ankiloz. Cerrahi olmayan sinovektomi kontraendike ve teknik olarak mümkün değil

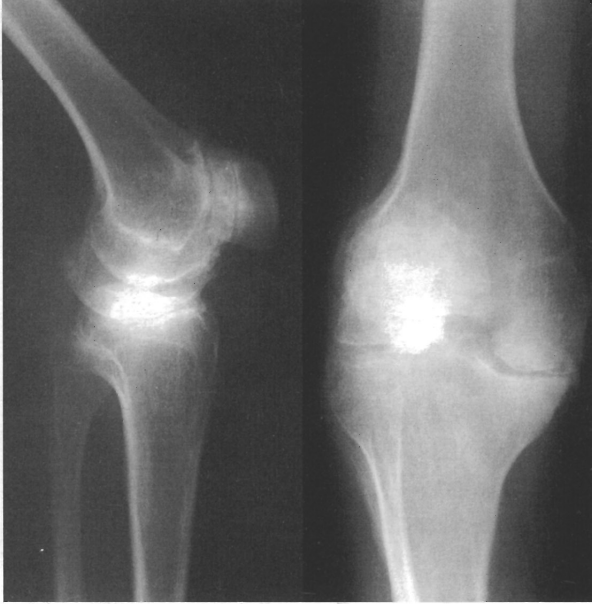
Literatürde radyonüklid sinoviortez sonrası %75-80 oranında başarılı sonuç bildirilmektedir. Amaç kanama sıklığını azaltmak olmakla beraber, bazı hastalarda birkaç yıl süreyle kanamanın tekrarlamadığı da gözlemlenebilir. İşlem yapıldığı sıradaki sinovya kalınlığı artıktıkça başarılı sonuç alınabilmesi olasılığı azalmaktadır.

Radyonüklid sinovektomide P^{32} , Y^{90} , Er^{169} , Re^{186} ve Au^{198} kullanılmaktadır. Re^{186} ve Au^{198} β ve γ emisyonu, diğerleri ise yalnızca β emisyonu yayar. İdeal bir izotopun yalnızca β ışınması yapması, 3-5 mm doku penetrasyonu olması, kolloid formda olması gerekmektedir.^(7,8)

Hacettepe'de yapılan çalışmada Ortopedi, Hematoloji (erişkin ve çocuk) ve Nükleer Tıp işbirliğiyle kurulan konseyde endikasyon konulan hastalara radyonüklid sinoviortez uygulanmaktadır. Bir senedir uygulanmakta olan protokole göre 6 aylık süre zarfında aynı ekleme en az 3 kanama atağı geçirmiş, kronik hipertrofik sinoviti olan hastalara intraartiküler radyonüklid madde enjeksiyonu yapılmaktadır. Bir sene içinde 11 konjenital hemofilik hastanın, 10 diz ve bir dirsek eklemine enjeksiyon yapıldı. Diz için Y^{90} , dirsek içinse Re^{186} radyokolloidleri kullanıldı. Bu uygulama sırasında hedef eklemlerde kanama sıklığında azalma kaydedilmiş ancak iki hastada 6 ay içinde ikinci enjeksiyonun yapılması gerekmiştir. Sinoviortezin hemofilik dejenerasyonun erken evrelerinde yapılması, hem sinovyal hipertrofinin daha az olması yönünden daha etkili olmakta hem de eklem kırırdağını korumak mümkün olabilmektedir. İleri evrelerde dejeneratif artrit sürecini durdurabilmek mümkün değildir. Ancak biz uygulamamızda daha ileri evrelerdeki hastalara da uygulayarak kanama sıklığında azalma etkisinden faydalanmayı düşündük.

Total Eklem Artroplastileri

Hemofili A ve diğer kanama hastalıklarında durdurulamayan kanama komplikasyonları ve enfeksiyon yüzdesi yüksekliği nedeniyle cerrahi uygulamalardan uzun zaman kaçınılmıştır. Bir yandan etkili profilaktik uygulamalarla hemofilik artropatinin önü alınmaya çalışılırken, diğer yandan saflaştırılmış faktör VIII'in ticari olarak kullanıma sunulmasıyla Hemofili A hastalarında diğer cerrahi girişimler gibi ortopedik müdahaleler de yapılabilir olmaya başlamıştır.⁽⁹⁻¹⁵⁾



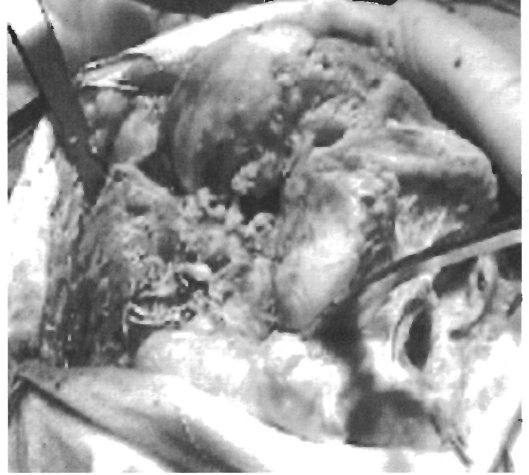
Şekil 1, a

Hemofili hastalarında diz eklemi en çok kanamalara maruz kalan ve bu nedenle sekonder dejenerasyonları en fazla gelişen bir eklemdir. Ağır kontraktürler ve eklem kıkırdağının tam harabiyetinin gelişmediği dönemlerde cerrahi (açık-artroskopik) veya radyoaktif maddelerle yapılan sinovektomi-sinoviortezler bu hastaların diz sorunlarına çözüm olabilirken, ileri deformitelerde artroplasti tek seçenek gibi gözükmektedir. Son yıllarda hemofilik hastalarda uygulanmış kalça ve diz total eklem artroplasti serilerinin bildirildiği yayınlar literatürde yer almaktadır.⁽⁹⁻¹⁵⁾

1997 yılında Hacettepede bilateral diz artroplastisi uygulamasıyla hemofilik eklem artroplastileri yapılmaya başlandı. Bugüne kadar 15 diz artroplastisi, bir kalça artroplastisi ve bir hastada ayak bileği artrodezi uygulandı.

1997-2003 yılları arasında 9 hastanın 13 dizine uygulanan total diz protezlerinin klinik ve radyografik sonuçlarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların

hepsi erkek ve tümü 50 yaş altındaydı. Dört hastada her iki dizdeki patoloji nedeniyle simültane bilateral uygulama yapılmıştı. Bu hastalardan bir tanesi her iki dizinde 60 derece üstünde olan kontraktürleri nedeniyle yataklık durumdaydı. Hastaların 3'ünde hepatit B veya C taşıyıcılığı tespit edildi. Ameliyat öncesi değerlendirmede hastalarda ortalama 35 derece fleksiyon kontraktürü saptandı. Hastaların ağrı skorlarında ameliyat öncesi değerlere göre dramatik düzelme elde edildi ve takip süresince bu sabit kaldı. Fonksiyonel skorlarda daha kısıtlı bir düzelme elde edilebildi (Şekil 1).



Şekil 1, b

Şekil 1a, b: 65 yaşında erkek hastada hemofilik artropati. a: radyografik görünümünde osteoartrit benzeri ileri evre hemofilik artrit bulguları; b: Aynı dizin ameliyatta makroskopik görünümünde sinovyal dokudaki hipertrofi ve eklem kıkırdağının dejenerasyonu.

Fleksiyon kontraktürlerinin düzelmesinde görece olarak daha başarılı olunurken, eklem hareket açıklığı normal derecelere ulaşmaktan uzaktı. Bu bulgular klasik olarak diz artroplastilerinde ameliyat sonrası elde edilebilecek hareket genişliğinin ameliyat öncesi mevcut hareket genişliğine yakından bağımlı olduğu yolundaki genel literatür bilgisini destekler nitelikteydi. Komplikasyon olarak bir hastada ikinci haftada tekrarlayan kanama; diğer bir hastada geç dönem travmatik periprotetik kırık tespit ettik. Kanama olan olgu, faktör düzeyinin %75 civarına yükseltilep bir hafta süresince bu seviyede tutulmasıyla tedavi edildi. Hastaların tamamına yakınında diğer eklem patolojileri de mevcuttu. Hastaların ameliyat öncesi ortalama diz içine kanama insidansı ameliyat sonrası anlamlı derecede azaldı. Takip süresi kısa olmakla beraber bu süre içinde aseptik gevşemeye ait bulgular kaydedilmedi. Bilateral artroplasti yapılan bir hastanın bir dizinde tekrarlayan kanamalar sonrası 40 dereceye varan fleksiyon kontrak-

türü hastanın yürümesini çok zorlaştırmış ve bu nedenle bu hastaya revizyon yapılmıştır.

Vaka sayısı az ve takip süresi kısa olan bu seride, aseptik gevşemeye bağlı revizyon ihtiyacı olmazken böyle bir ihtiyaç halinde revizyon cerrahisinin hemofilik dizlerde ileri derecede riskli ve zor bir cerrahi olması mutlakdır. Bu hastalardaki yüksek enfeksiyon riski ve aseptik erken gevşeme olasılığına literatürde değinilmiştir.^(15,16) Bu nedenle total diz protezi uygularken endikasyonların çok kısıtlı tutulması gerektiği görüşündeyiz.

Sonuç olarak hemofili hastalığında total diz protezi uygulamaları erken dönemde fonksiyonel olarak yüz güldürücüdür. Uygun dozda faktör replasmanı yapıldığı takdirde majör kanama riski kontrol edilebilir. Ameliyat öncesi dönemdeki ileri derecede kısıtlı diz hareketleri ve kontraktürlere bağlı olarak, protez uygulamasından sonra da hastaların diz hareketlerindeki kısıtlılık tam olarak düzeltilemez. Fonksiyonel başarılı sonuçlarına rağmen faktör VIII'in çok pahalı olması nedeniyle ameliyat maliyeti çok yüksektir. Hastalardaki yüksek oranda mevcut hepatit veya HIV taşıyıcılığı, hastalara yapılacak müdahalelerde immün yetmezlik sorunu ve hastane personelinin korunması açısından dikkatli olunması gereken bir konudur. Yüksek oranda komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle artroplasti, hematoloji servislerinde hemofili hastalarının izlemi konusunda tecrübesi olan hastanelerde ve çok seçici olarak uygulanmalıdır.

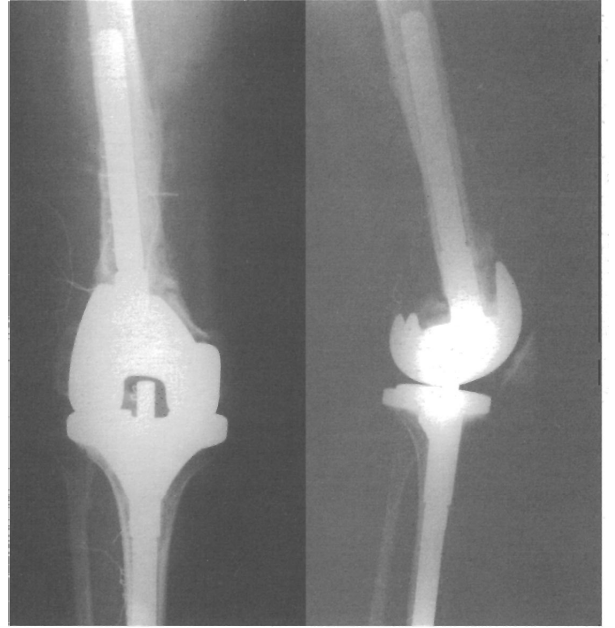
Yazışma adresi: Dr. Bülent Atilla
Hacettepe Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Samanpazarı 06100 Ankara
e-posta: batilla@hacettepe.edu.tr

Kaynaklar

- Greene WB, Mc Millan CW: Nonsurgical management of hemophilic arthropathy. Instr Course Lect 1989, 38:367-81.
- De Gnore LT, Wilson FC: Surgical Management of Hemophilic Arthropathy. Instr Course Lect 1989, 38:383-88.
- Lofqvist, T, Nilsson IM, Petersson C: Orthopaedic surgery in hemophilia: 20 years' experience in Sweden. Clin Orthop 1996, 332:232-41.
- Petterson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilic arthropathy. Clin Orthop 1980, 149:153-9.
- Greene WB, Yankaskas BC, Guilford WB: Roentgenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. J Bone Joint Surg 1989, 71-A(2):237-44.
- Fabry G: Early biochemical and histological findings in experimental hemarthrosis in dogs. Arch Orthop Trauma Surg 1982, 100(3):167-73.



Şekil 2, a



Şekil 2, b

Şekil 2a,b: 18 yaşında erkek hasta. a: Geçirdiği travma sonrası konservatif tedavi uygulanmış olan hastada gelişen femur suprakondiler malunion; b: Aynı hastanın deformitesi düzeltilip diz protezi uygulanmış dizi.

- Heim M, Martinowitz U, Horosowski H, Lieberman L: Intra-articular yttrium-90 therapy of chronic hemophilic synovitis. J Nucl Med 1986, 27:987-991.
- Caviglia HA, Fernandez PF, Maffei E, Galatro G, Barrionuevo A.: Chemical synoviorthesis for hemophilic synovitis. Clin Orthop 1997, 343:30-6
- Teigland JC, Tjonnfjord GE, Evensen SA, Charania B: Knee arthroplasty in hemophilia. 5-12 year follow-up of 15 patients. Acta Orthop Scand 1993, 64(2):153-6.
- Kjaersgaard-Andersen P, Christiansen SE, Ingerslev J, Sneppen O: Total knee arthroplasty in classic hemophilia. Clin Orthop 1990, 64(256):137-46.

11. Lachiewicz PF, Inglis AE, Insall JN, Sculco TP, Hilgartner MW, Bussel JB: Total knee arthroplasty in hemophilia. *J Bone Joint Surg* 1985, 67-A(9):1361-6.
12. Goldberg VM, Heiple KG, Ratnoff OD, Kurczynski E, Arvan G: Total knee arthroplasty in classic hemophilia. *J Bone Joint Surg* 1981, 63-A(5):695-701.
13. London JT, Kattlove H, Louie JS, Forster GL: Synovectomy and total joint arthroplasty for recurrent hemarthroses in the arthropathic joint in hemophilia. *Arthritis Rheum* 1977, 20(8):1543-5.
14. Atilla B, Tokgözoğlu AM, Alpaslan AM, Akarcalı İ, Tuğay N, Erden Z: Hemofili hastalarında total diz protezi uygulaması. *TOTBİD XVII. Ulusal Kongresi, Antalya 2001.*
15. Norian JM, Ries MD, Hambleton J, Karp S: Factor replacement and outcomes in hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg* 2002, 84-A(7):1138-41.
16. Atilla B: Factor replacement and outcomes in hemophiliacs undergoing total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2003, 85-A(5):965.