

Hemofilik Artropati; Patofizyoloji ve Klinik Yaklaşım

Hemophilic Arthropathy; Pathophysiology and Clinical Approach

Berna Atabay

SB. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesi, İzmir

ÖZET

Hemartroz, hemofilide sık görülen, artropatiye neden olabilen bir klinik bulgudur. Eklem içindeki kan ve hücrel elmanlar, özellikle eritrositlerden açığa çıkan demir, sinoviyum ve kıkırdakta moleküler, biyokimyasal ve histolojik düzeyde hasarlanma yaparak dejeneratif artrit benzeri tabloya neden olur. Kan ve kan elemanlarının hemofilik sinovit patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konu ile ilgili, genetik olarak faktör VIII eksikliği oluşturulan fareler ile ilgili çalışmalar hemofilik sinovit için model oluşturmuş ve histolojik bulguların gösterilmesini sağlamıştır. Hemofilide hemartroz tedavisinde temel prensip, eklemi en az hasarlı ve en fonksiyonel durumda kalmasını sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Eklem durumu, ortopedik ve radyolojik eklem skorları ile değerlendirilmektedir. Tedavide ortopedik yaklaşım, rehabilitasyon ve etkin replasman tedavisi ile eklem hasarı azaltılabilmektedir. Bu derlemede hemofilik artropatide fizyopatolojiye yönelik çalışmalar ve klinik yaklaşım sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, artropati, patofizyoloji, klinik yaklaşım

SUMMARY

Hemarthrosis is the most common clinical manifestation of hemophilia and can adversely affect joints and leads to arthropathy. Blood and its cellular component, and more likely iron from erythrocytes perturb the synovium and cartilage, resulting in molecular, biochemical and histological changes resembling a degenerative arthritis. The pathogenesis and molecular changes leading to blood induced hemophilic synovitis are poorly understood.

FVIII-deficient knockout mice with trauma-induced hemarthrosis serve as a model system for hemophilic synovitis, reproducing the histological features observed in patients. Treatment of hemophilia aims to minimize structural damage to joints and maximize patients' functional independence and quality of life. Joint scores--both clinical and radiological--have traditionally been measured in patients with hemophilia. From an orthopedic perspective, rehabilitation and treatment efficacy can be judged by quantifying the extent of joint damage. In this review, we briefly report the main physio-pathologic studies done and clinical approach for hemophilic arthropathy.

Key Words: Hemophilia, arthropathy, pathophysiology, clinical approach

Başvuru tarihi: 04.05.2007

İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(1):1-7

Hemofili hastalarında görülen kanamaların %60-80'ini hemartrozlar oluşturmaktadır. Bu kanamalar zamanında ve yeterli bir şekilde tedavi edilmediğinde kalıcı olarak fonksiyonel, yaşam kalitesini bozan sakatlıklara yol açabilmektedir. Hemartrozlara bağlı morbiditenin sonucu olarak ağır hemofili olgularında 25'li yaşlara ulaşıldığında, 1-6 eklemlerde kronik dejeneratif artrit gelişmektedir. Gelişmiş ülkelerde profilaktik faktör tedavisinin erken yaşta başlanmasına rağmen yine de hemofilik artropati görülmektedir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ekonomik ve sosyal sorunlar, hemofili hastalarının kısmen ve/veya yetersiz tedavisi şiddetli artropati ve kalıcı sekellere neden olmaktadır.

Özellikle ağır hemofilide büyük eklemlerde spontan ciddi kanamalar görülmektedir. Eklem kanamalarının %80'i mekanik faktörlerin etkisi ile diz (%45), dirsek (%25) ve ayak bileği (%15) gibi eklemlerde olmaktadır. Diz eklemindeki kanamaların sıklığının nedeni olarak, günlük hareketler sırasında taşıdığı yük, kolaylıkla travmaya maruz kalabilmesi ve sinovyal doku miktarının fazla olması sorumlu tutulmaktadır. Hemartroz gelişiminde, koagülasyon faktör eksikliğinin derecesi, eklem tipi, daha önceden kanama olup olmadığı, eklem komşu yapıların mekanik özelliği, hastanın yaşı ve inhibitör varlığı etkili olmaktadır.

Hemofilili hastaların neden spontan eklem kanamalarına eğilimli olduğu hep merak konusu olmuştur. Bu durum eklem bazı biyolojik özellikleri ile açıklanmaya çalışılmış, sinovyal hücrelerde endojen TFPI ekspresyonunun fazla olduğu gösterilerek kanamaya eğilim yarattığı öne sürülmüştür.

Hemofilik artropatide patogenez multifaktöriyeldir. Sinovyum, kemik, kartilaj, ve vasküler yapıdaki değişiklikler sonucunda hemofilik artropati oluşmaktadır. Hemoglobinin yıkımı ile açığa çıkan demir tüm bu olaylarda kritik rolü üstlenmektedir.

Sağlıklı bireylerde eklem aralığı normalde ince, düz, beyaz ve göreceli olarak avasküler sinovyum ile kaplıdır. Eklemi oluşturan kemiklerin

uçlarındaki kartilaj, yenilenme kapasitesi sınırlı kondrositler ve kollajen fibriler matrix ile proteoglikandan oluşmaktadır. Kondrositler ekstrasellüler matriksin yapısal bütünlüğünü sağlar. Ekstrasellüler matriks sentezi azaldığında veya matriks bileşenleri yıkımı olduğunda kartilaj bozulur. Geçirgenlik artar, baskıcı güçlere karşı dayanıklılık azalır. Eklem içine olan kanamayı uzaklaştıracak doku sinovyumdur. Ancak sürekli ve sık tekrarlayan kanamalar ile kanın hepsi uzaklaştırılmaz, sinovyum uyarılır ve kanamaya bağlı demir birikimi ile enflamasyon başlar. Hemoglobin degradasyonu sonucu oluşan hemosiderinin sinovyum ve subsinovyal dokuda birikimi; sinoviosit hipertrofisine (villi oluşumu), subsinovyal katmanda neovaskularizasyona (vaskularitede artma), sinovyal membranın mononükleer hücreler ile infiltrasyonuna neden olmaktadır. Hipertrofiye olan sinovyumun daha da fragil hale gelmesi ile bir kısır döngü oluşur ve kanama kolaylaşır (kanama-sinovit-kanama). Hemofilik eklemde aslında kanayan ve hipertrofiye olan sinovyum olmasına rağmen eklem geleceğini belirleyen doku kırıkdadır. Avasküler ve anöronal bir doku olan kırıkdak, aslında hemofilideki kanama ve rezorpsiyon sürecine aktif olarak katılmamaktadır. Ancak, kanın rezorpsiyonu sırasında salınan proteolitik enzimler, sitokinler IL-1, γ -interferon ve TNF- α kırıkdağa zarar vermekte ve osteoklastları aktive etmektedir. Sonuçta yaygın ilerleyici yıkım, fibrozis ve ankiloz oluşmaktadır. Bir kez sinovyal hipertrofi oluştuğunda tekrarlayan kanamalara predispozisyon gelişir ve hızla ilerleyici artropati oluşur. Bu dejeneratif eklem kullanılmaması da kas atrofisi ve osteoporozu neden olur. Hemofilik artropati gelişiminde patogenez ve moleküler temelin tam olarak anlaşılması ile yeni tedavi modalitelerinin geliştirilerek ciddi komplikasyonların önlenmesine yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır.

Hemofilik Sinovitte Deneysel Çalışmalar ve Demirin Rolü

Hemofilik sinovitte kaç kanama sonrası veya ne kadar miktar kanın klinik olarak eklemde geri dönüşümü olmayan hasar oluşturduğu,

hemofilik artropatide histolojik değişiklikler ve kolaylaştırıcı faktörlere dair sorulara cevap bulmaya yönelik in vitro ve indirek in vivo çalışmalar devam etmektedir.

Hemofilik artropatide demirin rolü ile ilgili çalışmalar sonucunda, in vitro normal sinovyal hücre kültürlerinde doza bağlı olarak ferrik sitratın proliferasyona neden olduğu, histolojik olarak da hemosiderin şeklinde biriken demirin proliferasyon yanında inflamasyona da neden olduğu gösterilmiştir. Eklem kartilajına yönelik çalışmalarda; in vivo kısa süreli (4 gün) kanla temas eden insan ve köpek kartilajında matriksi oluşturan proteoglikan sentezinin %98 azaldığı, bu azalmanın 10 gün kadar devam ettiği, 10 hafta sonra kartilaj matriksi turnoverinin normale döndüğü ve eklem yük binmesinin eşlik etmesi durumunda, kalıcı ve ilerleyici eklem hasarı oluşturuğu, yük binmeyen eklemde benzer değişikliklerin olmadığı, in vivo hayvan çalışmasında da, immatür kartilajın matür kartilaja göre kanamaya bağlı hasar oluşumuna daha duyarlı olduğu, proteoglikanın azaldığı; katabolik aktivite gösterilerek, erken yaşta gelişen kanamalarda daha fazla hasar oluşturuğu saptanmıştır. In vivo çalışmalarda demir aracılı makrofaj / IL-1 stimülasyonu ile kondrositler tarafından hidrojen peroksit üretimi arttığı ve hidoksil radikalleri oluşarak kondrosit hasarına neden olduğu gösterilmiştir.

Hemofilik sinovitin patogeneziye yönelik, genetik olarak faktör VIII eksikliği oluşturulan farelerle yapılan çalışmalar oldukça aydınlatıcı olmuştur. Bu fareler ile yapılan bir çalışmada sağ diz patellaya uygulanan künt, kontrollü travma ile hemartroz oluşturulmuş, travma uygulanmayan sol diz ile 1., 2. ve 3. kanamadan sonra değerlendirilmiştir. Her üç travmadan sonra sağ dizde sola göre belirgin şişlik saptanmıştır. Histopatolojik incelemede, tek travma sonrası 7. ve 14. günde sinovyal hücre katmanları 2-2.5 kat artmış olarak bulunmuş, 21. günde hipersellülarite azalmasına rağmen yine de travma olmayan eklemde belirgin artmış olarak kalmıştır. Diğer değişiklikler, monosit ve makrofajlardan oluşan mononükleer infiltrasyon ve neovaskülarizasyon olarak

saptanmış. 3. kanamadan sonra kartilaj kaybı, kas atrofisi bulguları, eklem yüzeyinde destrüksiyon saptanmıştır. 3. travmadan sonraki 1-3 haftalarda her iki eklem açılıp bakıldığında mikroskopik olarak kan miktarında farklılık görülmemiş (sağ eklemde hemofilik sinovit düzelmediği halde), infiltrate olan makrofajlar tarafından kanın rezorbe edildiği anlaşılmıştır. Eklem hasarının uzun dönem etkilerini incelemek üzere hemofilik fareler 3 hemartroz atağından 7 ay sonra incelendiğinde diz eklemde dismorfik kemik matriksi, eklem yüzeylerinde düzensizlik, fibrokartilaj formasyonu ve sinovyal membranda kalınlaşma gözlenmiştir. Yoğun mononükleer infiltrasyonun devam ettiği görülmüştür. Hemofilik artropatide klinik heterojenitede genetik faktörler konusuna açıklık getirmek üzere hemofili hastalarında HFE gen mutasyonları çalışılmış ve dolaşımdaki demir miktarının yüksek olduğu gen mutasyonlarının hemofilik artropati gelişimine katkıda bulunabileceği kanısına varılmıştır. "Doku Mühendisliği" araştırmaları ile mevcut canlı dokuların uyarılması, doku tamiri ve yenilenmesine yönelik otolog kondrosit implantasyonu, kemik iliği stromal hücreler ile replasman tedavilerinin uygulamaya geçirilmesi çalışmaları devam etmektedir.

Onkogen Çalışmaları

Hemofilik sinovitte, neoplastik transformasyondaki gibi proliferatif değişikliklerin görülmesi, araştırmacıları sinovyal hücrelerde benzer onkogen ekspresyonu varlığı konusuna yöneltmiştir. Normal insan sinovyal fibroblastları in vitro ferrik sitrat ile proliferat olmaktadır. c-myc protoonkogeni hücre büyümesi, çoğalması ve apoptozis üzerine etkilidir. Bu onkogenin insan ve deneysel neoplazmlarda aberan ekspresyonu gösterilmiştir. Hiperplastik sinovyum da da histopatolojik olarak maliyn doku gibi görünmekte, benzer invaziv ve destrüktif davranış göstermektedir. İnsan sinovyal hücre kültürlerinde demirin c-myc protoonkogeninin aberan ekspresyonunu uyardığı ve bu durumun sinovyal hücrelerde apoptozise neden olan ceramid ile geri döndürüldüğü saptanmıştır. c-myc proteini ile H-ferritin baskılanır, IRP-2 uyarılır ve

demir havuzu artarak proliferasyon hızlanır. Ferrik sitrat ile uyarılmış sinovyal hücrelerin başka onkogenleri eksprese edip etmediği total hücrel mikroyarar teknoloji ile incelenmiş ve mdm2 (p53 ile tetiklenen apoptozisi düzenleyen bir p53 binding protein) ekspresyonunun yaklaşık 8 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Fas/CD95 2 kat, p2 2.5 kat, TNF related apoptozis indükleyici ligand 3 kat artmış bulunmuştur. Bu konu ile ilgili sorulara açıklık getirmek için Faktör VIII eksik farelerdeki gibi in vivo çalışmalara gereksinim vardır. Mikroarray analizlerle, faktör VIII deficient farelerde hasarlanmış ve hasarlanmamış diz eklemi sinovyal dokuları incelendiğinde 6000'den fazla gen ekspresyonunun farklılığı görülmüştür. Eğer uygun hedef genler tanımlanırsa hemofilik sinovitte moleküler çalışmaların uygulanabilir hale gelebileceği beklenebilir.

HEMOFİLİK ARTROPATİDE KLİNİK YAKLAŞIM

Ağır hemofilide ilk spontan hemartroz genellikle iki yaşından önce görülür. Bu yaşlarda kanamanın ebeveynler tarafından tanımlanması ve ilk tedavinin yapılması oldukça önemlidir. Fark edilmeyen veya önemsenmeyen

kanamalar kısa süre sonra hemofilik artropati gelişimine ve morbiditeye neden olacaktır. Daha büyük çocuklar, özellikle deneyimli hastalar, kanamanın başlangıcında karıncalanma veya eklemde gerginlik hisseder. Aura olarak tanımlanan bu durum, eklemde ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı gibi akut hemartroz bulgularından önce çıkar. Eklem boşluğu kanla dolduğunda eklem şiş, sıcak ve duyarlı hale gelir, hareketi azaltmak için de kas spazmı gelişir. Tedavide amaç en kısa sürede faktör replasmanı ile kanamayı durdurmaktır. En iyi zaman aurayı tanımladığı zamandır. Kuşku varsa bulgular çıkmadan da tedavi uygulanabilir. Kısa süreli istirahat (major kanamada yatak istirahati) sonrasında ağrı olmadığı sürece normal aktiviteye dönülür. Soğuk uygulamaya hemen başlanmalı ve en az on iki saat ya da eklemdeki ısı farkı düzeline kadar uygulanmalıdır. Akut hemartrozun hareket kısıtlılığına neden olup olmadığı önemlidir, varsa hemen germe egzersizlerine başlanmalıdır.

Sık kanamaları ve eklem şişlikleri olan hastalarda kronik sinovit gelişimini belirlemek bazen güçlük gösterebilir. En önemli ayırd edici özellik, sinovit gelişmesi durumunda, eklemdeki şişliğin tek bir faktör uygulamasına yanıt vermemesidir. Eklem, genellikle daha az ağrılıdır.

Tablo 1. Hemofilik artropatide patolojik bulgular.

Akut Sinovit	Subakut Sinovit	Kronik Sinovit
<ul style="list-style-type: none"> Eklem genişliğinde artma Sinovyal membranda proliferasyon Villus oluşumu Subsinovyal dokuda neovaskülarizasyon Mononükleer hücre ve nötrofil infiltrasyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Yumuşak dokuda şişlik Atrofi Eklem aralığında hücrel debris Eklem yüzeyi düzensiz Kartilaj kaybı Subsinovyal dokuda yoğun inflamatuvar hücre birikimi 	<ul style="list-style-type: none"> Eklem yüzeyinde erozyon Subkondral kist Fibrokartilaj formasyonu ile birlikte devam eden mononükleer hücre infiltrasyonu Adacıklar halinde yeni kemik oluşumu, dismorfik kemik matrisi

Tablo 2. Hemofilik sinovitin klinik görünümüne göre yapılan evreleme sistemi ve tedavi seçenekleri.

	Klinik görünüm	Tedavi
EVRE I	Geçici sinovit, kanama sekeli yok, 6 ay içinde 3'ten fazla kanama	Önleyici olarak cerrahi olmayan sinovektomi
EVRE II	Eklem çapında artış, sinovyal kalınlaşma, hareket kısıtlılığına yol açan kalıcı sinovit	Zorunlu olarak cerrahi olmayan sinovektomi
EVRE III	Aksiyel deformite ve kas atrofisi ile birlikte kronik artropati	Cerrahi olmayan sinovektomi yararlı
EVRE IV	Ankiloz	Cerrahi ortopedik yaklaşım

Hemofilik eklemde değerlendirilmesinde, klinik/fizik bulgulara yönelik skorlama sistemleri uygulanmakta, ancak çocukluk çağında fizik bulguların tanınmaması nedeni ile optimal klinik yöntemin belirlenmesinde fikir birliği sağlanamamaktadır. Bu durumda radyolojik tetkikler bize yardımcı olmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgi tedavi kararında önemli rol oynar. Direkt grafi, ultrason ve manyetik rezonans tetkikleri eklemi değerlendirmede kullanılmaktadır. Direkt grafiler, eklem içi erken yumuşak doku değişikliklerini göstermede yetersiz kaldığından, ultrasonografinin de akut hemartroz dışında rolünün sınırlı olmasından dolayı sık kullanılmamaktadır.

Özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sinovyumun ayrıntılı görüntülenmesi, kanama lokalizasyonu, kartilaj kaybının durumu saptanabilir. Erken bulguların saptanması profilaktik tedavi seçimi kararında ve sinovektomi için eklemde uygunluğunu belirlemede de yardımcı olur. Sinovyal hipertrofi, epifizyal büyüme, osteoporoz, interkondiler çentikte genişleme, subkondral kistler radyolojik olarak saptanan önemli bulgulardır.

MRG ile Denver sistemi yanı sıra yeni geliştirilen Avrupa MR skorlaması kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda her iki skalanın kombine edilmesi ile yeni bir uluslararası MRG skalası geliştirilmektedir.

Bir Eklem Ne Zaman "Hedef Eklem" olur?

Tekrarlayan kanamalar sonucu gelişen hedef eklem, 6 ay içinde 4'den fazla veya hastanın hayatı boyunca 20 den fazla aynı eklemde kanama olması olarak tanımlanır. Hafif, orta ve ağır hemofilide sırasıyla %17, %28, %42 oranında hedef eklem gelişmektedir.

Bir eklem kanamasını takiben 3-4 hafta içinde eklem boşluğundaki kan ve sıvı sinovyum tarafından ortadan kaldırılır. Fizik tedavi ve egzersiz ile eklem normal duruma gelir, hareket kısıtlılığı ve kas gücü düzelir ve eklem normal görünümünü kazanır. Ancak, aynı eklemde birkaç haftalık zaman içinde tekrarlayan kanamalar olduğunda eklem kanamaları arasında

eski normal haline dönemez. Eğer eklemi koruyucu ve rehabilite edici önlemler alınmazsa eklemde spontan kanamalar başlar. Hareket kısıtlılığı ve kas güçsüzlüğü kalıcı olur, eklem "boggy" görünümü alır. Bu durumda eklem artık hedef eklem olmuştur. Bu dönemdeki eklem şişliği, kanamaya bağlı değil, kronik sinovit ve sinovyal hipertrofiye bağlıdır. Sinovyal hipertrofi tekrarlayan kanamaların ilk reaksiyonlarından biridir. Bir kağıt kadar ince olan tabaka kalınlaşır, düz olan görünüm düzensiz hale gelir ve villöz çıkıntılar gelişir. Eklem irritasyonuna sekonder olarak hipertrofiye olan sinovyumun altında, kan ve kan ürünlerini uzaklaştırmak için zengin bir kapiller ağ gelişir. Hasta bu dönemde eklemi rehabilite etmeye çalıştığında sinovyal çıkıntılar ve villüsler de çekilmeler ve eklemde kayan yüzeyi tarafından oluşturulan vakum ile subsynovial damarlarda yırtılmalar ve kanamaya neden olur. Yeni kanamalar yeni irritasyon ve daha fazla sinovyal hipertrofi ve tekrar kanamalara neden olur. Bu noktada, lokal ve mekanik mekanizmalar ile profilaktik tedavi verilse bile eklem kanamaları devam edebilir.

Bir kere kronik sinovit geliştiğinde eklemde mekanik, enzimatik ve kimyasal reaksiyonlara bağlı yıkım başlamış olur ve geri dönüşümü olmayan hasar gelişmeye başlar. Bireysel olarak değişkenlik göstermekle beraber belirli bir eklem hasarı oluşunca da faktör profilaksisine rağmen osteoartritlik olay devam eder. Büyüme çağındaki eklem olayları, büyüme plağını etkiler ve bu dönemde hedef eklem, deformateler yanında ekstremitelerde uzunluk ve kısalığa neden olur. Bu nedenle genç hastalar eklem hasarı için daha fazla riskli grubu oluşturur. Bir yandan da genç hastaların eklem hasarına eklem adaptasyonunun daha iyi olduğu bilinmektedir. Ancak bu durum olumlu görünmekle birlikte adaptasyon, hemofilik artropati gelişiminin önlenmesini geciktirerek durumu kötüleştirmektedir. Büyüme kıkırdağı kapanmış kemiklerde ise epifizyal büyüme ve osteoporoz görülür. Kronik ağrı ve eklem fonksiyon kaybına bağlı hareketsizlik ve hepatit C birlikteliği osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. Uzun

dönem komplikasyonlar nedeni ile hedef eklem tanımlanması ve tedavisi oldukça önemlidir. Hemofili eklemin durumu ağrı skoru, kanama skoru, fizik muayene skoru ve klasik radyolojik skor ile tanımlanmaya çalışılır.

Hedef Eklem Oluşumu Nasıl Önlenebilir?

Hedef eklem ideal tedavisi ilk kanamanın oluşumunu önlemektir. Primer ve sekonder profilaksi ile kanamaların önlenmesi çalışılır. Hemartroz ne kadar erken ve tam olarak tedavi edilirse kronik sinovit gelişimi minimal olacaktır. Fizyoterapi de önemli rol oynamaktadır. Hasta ve ailesi;

- Kanamayı erken tanıma
- İlk yardım önlem uygulamalarını (istirahat, immobilizasyon, kompresyon) yapma
- Kanama düzeline kadar eklemi koruma (istirahat, hareket modifikasyonu)

Her kanamadan sonra hareket genişliği ve kas gücünün eski duruma gelmesinin sağlanması konusunda eğitilmelidir. Erken yoğun tedavi ve kanama sonrası yeterli rehabilitasyon sinoviti ve hedef eklem oluşmasını geciktirmekte ve/veya önlemektedir.

Hedef Eklem Nasıl Tedavi Edilmeli?

Hedef eklemi olan hastalarda standart tedavi modalitesi faktör konsantrasyonlarının profilaktik verilmesidir. Profilaktik tedavi ile teorik olarak "eğer kanama epizodlarının azaltırsak kronik sinoviti önleriz" görüşü amaçlanmıştır. Ayrıca bazı merkezlerde sinovyal hipertrofiyi azaltmayı hızlandırmak için steroid tedavisi de uygulanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımı hem zahmetli ve hem de maliyeti yüksektir. Uygulanacak fizyoterapi ile şişliğin azaltılması, tam eklem hareket açıklığının sağlanması, kas gücünün kazanılması ve hastanın tekrar travma ve kanamalardan korunması sağlanmaktadır. Tüm bu tedavilere rağmen ilerleyen sinovyal hipertrofi ve tekrarlayan hemartrozlarda sinovektomi gibi invaziv tedavi yöntemleri gerekebilir. İdeal olarak sinovektominin kartilaj bozulmadan yapılması önerilmektedir.

Hemofilik artropatide tanı ve tedavi yaklaşımlarında halen hedef eklem oluşturacak kanama sayısı ve kan miktarının ne kadar olduğu, profilaktik tedavinin yarar/maliyet sonuçları, uzun dönem profilaksi riskleri, perkutan sinovektomi ile yanıt alınamayan durumlar ve postsinovektomi artrofibroz ve hidroartroz, profilaksi ve sinovektomi ile yanıt alınamayan hastalarda tedavinin ne olacağı konusundaki sorulara cevap aranmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Valentino LA, Hakobyan N. Histological changes in murine haemophilic synovitis: a quantitative grading system to assess blood-induced synovitis. *Haemophilia* 2006;12(6):654-62.
2. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic ankle. *Haemophilia* 2006;12(4):337-44.
3. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):117-21.
4. Hoots WK. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Semin Hematol* 2006;43 (1 Suppl 1):S18-22.
5. Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2005;11(3):227-32.
6. Mulder K, Llinas A. The target joint. *Haemophilia* 2004;10(Suppl4):152-6.
7. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004 104(7):2060-4.
8. Hooveld Mij, Rosendal G, Jacob KMG, Vianen ME, van den Berg NM, Bijlsma WJ, Lafaber FPJG. Initiation of degenerative joint damage by experimental bleeding combined with loading of the joint. *Arthritis Rheum* 2004;50:2024-31.
9. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological evaluation of hemophilic arthropathy. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:43-8
10. Roosendaal G, Lafeber FP. Blood-induced joint damage in hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):37-42.
11. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood* 2002;100(3):912-6.
12. Aydoğdu S. Hemofili hastalarında ortopedik yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2 (2):20-8.

13. Valentino LA, Scheiflinger F. Future aspects of hemophilia research and care. *Semin Thromb Hemost* 2006(Suppl) 2:32-8.
14. Rodriguez-Merchan EC. Management of musculo-skeletal complications of hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003;1:87-96.
15. Cruz E, Porto G, Morais S, Campos M, de Sousa M. HFE mutations in the pathobiology of hemophilic arthropathy. *Blood* 2005;105(8):3381-2.
16. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6(6):649-57.
17. Hooiveld MJ, Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Immature articular cartilage is more susceptible to blood-induced damage than mature articular cartilage: an in vivo animal study. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):396-403.
18. Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafeber F. Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *Am J Pathol* 2003;162(3):943-51.

Yazışma adresi:

Dr. Berna ATABAY
SB. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Çocuk Hematoloji Ünitesi, İZMİR
e-posta: batabay@ttnet.net.tr
