



**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

EKLEM İÇİ KANAMANIN EKLEM HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

TAVŞANLARDA DİZ EKLEMİNDE DENEYSEL ÇALIŞMA

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. TAHSİN SAMİ ÇOLAK

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Semih AYDOĞDU**

**İZMİR
2015**

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

EKLEM İÇİ KANAMANIN EKLEM HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

TAVŞANLARDA DİZ EKLEMİNDE DENEYSEL ÇALIŞMA

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. TAHSİN SAMİ ÇOLAK

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Semih AYDOĞDU**

**İZMİR
2015**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
Önsöz	4
Kısaltmalar	5
Tablo Listesi	6
Şekil Listesi	7
Resim Listesi	8
1-Giriş ve Amaç	9
2. Genel Bilgiler	10
2.1. Hemofili	10
2.1.1 Tanım ve Genel Özellikler	10
2.1.2 Tanı	11
2.1.3 Hemofili Klinik Bulguları	12
2.2. Hemofilide Eklem Tutulumu (Hemofilik Artropati)	12
2.2.1 Hemofilik Artropatide Radyolojik Görüntüleme	14
2.2.1.1. Direkt Grafi	14
2.2.1.2. Ultrasonografi	17
2.2.1.3. Bilgisayarlı Tomografi	17
2.2.1.4. Anjiografi	17
2.2.1.5. Radyonüklid Görüntüleme	18
2.2.1.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.3. Tedavi	18
2.3.1. Tedavide Kullanılan Kan Ürünleri	19
2.3.2. Tedavide Kullanılan İlaçlar	20
2.3.3. Hemartroz Tedavisi	20
2.3.3.1. Akut Hemartroz Tedavisi	21
2.3.3.2. Subakut Hemartroz Tedavisi	22
2.3.3.3. Kronik Hemartroz Tedavisi	23
2.3.4 Hemofilide Profilaksi Tedavisi	24
2.4. Yaşam Kalitesi Kavramı	25
3.Çalışma veYöntem	27
3.1. Gruplar	28

3.2. Sakrifikasyon ve Hazırlık	31
3.3. Makroskopik Değerlendirme	32
3.4. Mikroskopik Değerlendirme	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	33
4.Bulgular	34
4.1. Makroskopik bulgular	35
4.2. Mikroskopik bugular	36
5.Tartışma	55
6. Sonuçlar	62
7. zet	63
8.Kaynaklar	65

ÖNSÖZ

Tez konumun belirlenmesinde, proje aşamasında ve tezin yürütülmesinde desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli tez danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. Semih AYDOĞDU'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca değerli ağabeyim Doç.Dr. Levent Küçük'e ve sevgili uzmanım Op.Dr. Melekper Elcil KAYA BİÇER'e tez çalışmam süresince yapmış oldukları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Semih AYDOĞDU olmak üzere ortopedi asistanlık eğitimim süresince iyi bir hekim olma yolunda sadece bilimsel olarak değil, aynı zamanda sosyal ve paramedikal konularda da yol gösterici ve destek olan tüm değerli öğretim üyeleri hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İhtiyaç duyduğum zamanlarda her zaman yardımına koşan, arkadaşım Asist.Dr.Kubilay EROL'e ve , 5 yıl süresinde ailemden daha fazla zaman geçirdiğim diğer asistan arkadaşlarıma böylesi uzun ve yorucu bir eğitim döneminde yanımda oldukları için minnettattım.

Bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan annem ve babama şükranlarımı sunarım.

Tez hazırlama süresince kendisine fazla zaman ayıramadığım sevgili eşime ve biricik kızıma tüm yorgunluğumu unutturduğu için çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince uyum içinde çalıştığım klinik hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline de ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Tahsin Sami ÇOLAK

İZMİR-2015

KISALTMALAR

F VIII : Faktör VIII

F IX : Faktör IX

vWF : vonWillebrand faktör

aPTT : Aktive parsiyel trombin zamanı

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

DNA : Deoksiribo nükleik asit

DDAVP : Desmopressin

TNF-a : Tümör nekrozis faktör alfa

IL-1 : İnterlökin 1

IL-6 : İnterlökin 6

GAG : Glikozaminglikan

DG :Direk grafi

MR : Manyetik rezonans

BT : Bilgisayarlı tomografi

USG : Ultrason

EHA : Eklem Hareket Açıklığı

FM : Fizik muayene

COX : Siklooksijenaz

TDP : Taze donmuş plazma

ARK :arkadaşları

TL : Türk lirası

NSAİD : Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar

WHO : Dünya Sağlık Teşkilatı

WFH : Dünya Hemofili Fedarasyonu

ARMD-MDHAQ : Çok boyutlu sağlık değerlendirme anketi

H&E: Hematoksilen-eozin

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Hemofilide klinik sınıflama	12
Tablo 2: Hemofilik Artropatide Arnold-Hilgartner Skalası	15
Tablo 3: Radyolojik sınıflandırma (Pettersson skalası)	15
Tablo 4 : Aspirasyonun Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.	22
Tablo 5 : Grupların dağılımı	29
Tablo 6: Kıkırdığın ve artroz bulgularının histopatolojik değerlendirme kriterleri ve skorlama sistemi (Colombo ve ark.)	33
Tablo 7: Sinoviyal dokuların histopatolojik değerlendirme kriterleri ve skorlama sistemi (Madhok ve ark.)	33
Tablo 8: Çalışma grubu histolojik skorlaması	39
Tablo 9: Kontrol grubu histolojik skorlaması	40
Tablo 10 : Süperfisyal doku kaybının gruplara yüzdelik dağılımı	41
Tablo 11 : Fibirlasyonun gruplara yüzdesel dağılımı	42
Tablo 12 : Fissürün gruplara yüzdesel dağılımı	43
Tablo 13 : Kondrosit dezorganizasyonunun gruplara yüzdesel dağılımı	44
Tablo 14 : Kondrosit kaybı/nekrozunun gruplara yüzdesel dağılımı	45
Tablo 15 : Pannusun gruplara yüzdesel dağılımı	46
Tablo 16 : Ülserasyon/Erozyonun gruplara yüzdesel dağılımı	47
Tablo 17 : Sinoviyal Anormalliğin gruplara yüzdesel dağılımı	48
Tablo 18: Kıkırdak ve Artroz bulguların tanımlayıcı değerleri	49
Tablo 19: Sinovial anormalliğin tanımlayıcı değerleri	49
Tablo 20 : Grup A nın çalışma grubu skorlaması	49
Tablo 21 : Grup B nin çalışma grubu skorlaması	50
Tablo 22 : Grup C nin çalışma grubu skorlaması	50
Tablo 23 : Grup D nin çalışma grubu skorlaması	51
Tablo 24 : Grup E nin çalışma grubu skorlaması	51

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Pıhtılaşma mekanizması	11
Şekil 2 : Tavşan cinsiyet dağılımı	34
Şekil 3 : Tavşan kilo dağılımı	34
Şekil 4 : Süperfisyal doku kaybının gruplara sayısal dağılımı	41
Şekil 5 : Fibrilasyonun gruplara sayısal dağılımı	42
Şekil 6 : Fissürün gruplara sayısal dağılımı	43
Şekil 7 : Kondrosit dezorganizasyonunun gruplara sayısal dağılımı	44
Şekil 8 : Kondrosit kaybı/nekrozunun gruplara sayısal dağılımı	45
Şekil 9 : Pannusun gruplara sayısal dağılımı	46
Şekil 10 : Ülserasyon/Erozyonun gruplara sayısal dağılımı	47
Şekil 11 : Sinoviyal anormalliğin gruplara sayısal dağılımı	48

RESİM LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 1: 32 yaşındaki hemofili hastasında sağ dizdeki artrozun grafisi	16
Resim 2: Diz eklemlerinde hemartroz gelişmiş 17 yaşında bir hasta	21
Resim 3: Hayvan deneyleri etik kurul onay formu	27
Resim 4 : Tavşan kafesleri	28
Resim 5 : Tavşan kulak veninden kan alma	29
Resim 6 : Kan ve santrifüj tüpleri	29
Resim 7 : İntraartiküler enjeksiyon için kullanılan ilaçlar	30
Resim 8 a,b,c : Deney hayvanları sakrikasyonu	31
Resim 9 a,b,c : Deney hayvanları diz eklemi sagittal plan kesitleri	31
Resim 10 : Makroskopik eklem bulguları	35
Resim 11 a,b,c,d : Sinoviyal doku değişiklikleri	36
Resim 12 a,b : Sinoviya içerisindeki kırkırdak parçaları	37
Resim 13 a,b : Pannus, Sinoviyal kist	37
Resim 14 a,b : Subkondral kistler	37
Resim 15 a,b : Kondrosit değişiklikleri	38
Resim 16 a,b,c : Kondrosit değişiklikleri	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan kaynaklı eklem hasarının patogenezi iki ana unsur oluşturmaktadır. Bunlar; kırık hasarı ve sinoviyal dokudaki değişikliklerdir(1).Eklem kırıkta kondrositler ve kollajenden zengin ekstraselüler matriksten oluşmaktadır. Ekstraselüler matriksin içeriği yapım ve yıkım arasındaki döngü ile yenilenir. Bu döngünün yıkım tarafına kayması kırık hasarına sebep olur. Tekrarlayan eklem içi kanamalarda bu döngü yıkımın daha baskın olduğu bir sürece dönüşür. Oluşan kırık hasarının sonrasında geri dönüşümsüz eklem hasarı meydana gelir(2). Ayrıca eklem içindeki kan sinoviyal dokularda demirin hemosiderin formunda birikmesiyle elimine edilir. Bu durum lenfositlerin sinoviyal dokuya infiltrasyonuna ve sonrasında enflamatuvar sürece girmesine sebep olur. Enflamatuvar süreçle beraber kırık hasarının oluşması kaçınılmazdır. Tekrarlayan kanamalar neticesinde sinoviyal doku hipertrofisi, fibrozis ve neovaskülarite gelişir. Çeşitli mediatörlerin örneğin; enzimlerin, sitokinlerin, oksijen metabolitlerinin ve demirin bu süreçte etkin olduğu bildirilmiştir. Bu durum hemofilide sıkça karşılaşılan bir durumdur(3-5).

Literatürde kan kaynaklı eklem hasarının oluşmasının sebepleri arasında kanın kendi etkisinin ve hemoglobindeki demirin etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı, eklem içi kanamanın eklem hasarı oluşturmada kanın hangi bileşeninin etkili olduğunu ve serbest demirin eklem hasarı üzerindeki etkisini tavşan diz eklemine deneysel olarak ortaya koymaktır. Kan kaynaklı eklem hasarına sebep olan etkenin bulunması ve bu etkene yönelik tedavi protokollerinin oluşturulmasının klinik açıdan önemi büyüktür. Oluşturulacak tedavi, gelişebilecek artrozun belirti ve bulgularını en aza indirecektir.

2.GENEL BİLGİLER

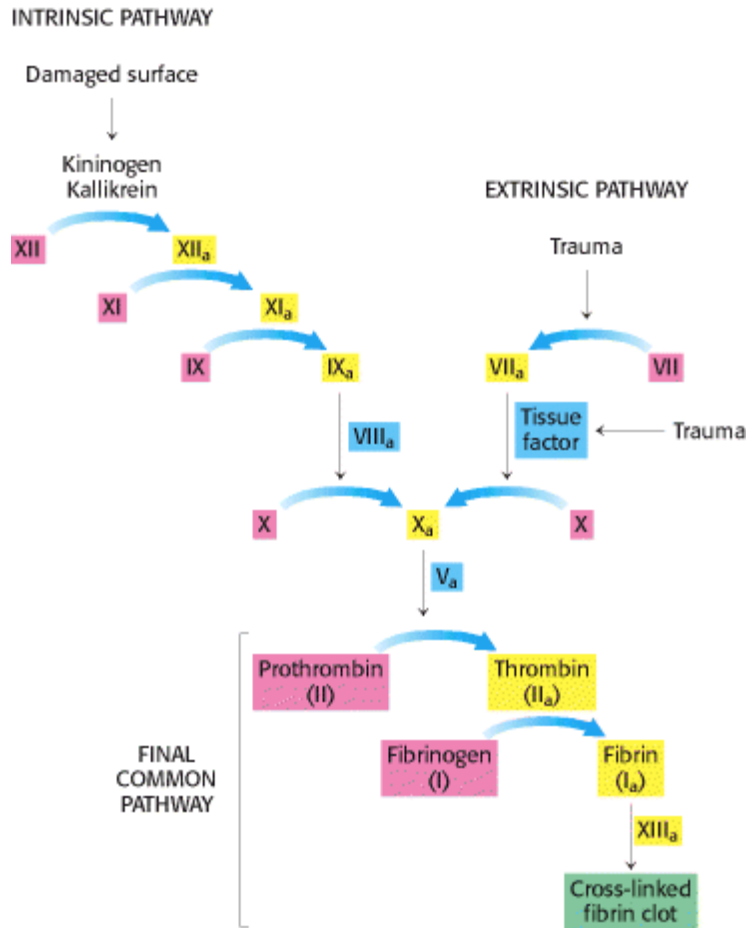
2.1. HEMOFİLİ

2.1.1 Tanım ve Genel Özellikler

Hemofili koagülasyon sisteminde rol oynayan faktör VIII veya faktör IX' un kalıtsal eksikliği veya yokluğu sonucu ortaya çıkan, genetik geçiş gösteren, pıhtılaşma bozukluğu ile giden kronik komplike bir hastalıktır. İnsidansı 5000-10000 erkek doğumda bir olarak bildirilmiştir. Görülme sıklığı açısından hemofili A (faktör VIII eksikliği) ile hemofili B (faktör IX eksikliği) arasındaki oran 5/1'dir (6-9). Her ikisi de X'e bağlı resesif geçişli olduğundan sadece erkekleri etkiler, kadınlar taşıyıcıdır. Dünya Hemofili Federasyonu'nun 2008 yılına ait 108 veri girişi yapan ülke verilerine göre küresel kayıtlı hemofili A ve B sayısı 148.971, von Willebrand'lı birey sayısı 52.330 ve diğer kanama bozuklukları sayısı 21.510'dur (10,11). Her iki faktörü kodlayan genler 1980'li yıllarda X kromozomu üzerine haritalanmış ve deoksiribo nükleik asit (DNA) dizisi çıkarılmıştır. Hemofilinin kadınlarda görülmesi X kromozomu inaktivasyonuna veya nadiren iki defektif allelin kalıtılmasına bağlıdır. Hastalığın genotipi F VIII ve F IX genlerinde meydana gelen mutasyonların saptanması ile belirlenir. Hastalık 1/3 oranında sporadik olarak oluşur. Bu durumda mutasyon annenin gametlerinden birinde oluşmuştur. Ailede bir tek hasta birey vardır ve anne taşıyıcı değildir. Ailesel geçişli hemofilide ise hastalık ailede birden çok bireyde görülür ve hastanın annesi taşıyıcı durumdadır (12,13). Faktör VIII geninin bulunduğu genomik bölge toplam 2332 amino asiti kodlamaktadır. Faktör VIII geni üzerinde bu güne kadar 600'ün üzerinde mutasyon belirlenmiştir. Serum faktör VIII oranını düşüren bu mutasyonlar tip itibariyle büyük değişimler göstermektedir. Hastaların %40'ında intron 22 inversiyonuna rastlanırken %30-35'inde nükleotid değişimlerden oluşan noktasal mutasyonlar görülür. Hastaların %5-10'unda küçük delesyonlar ve insersiyonlar %5'inde büyük delesyonlar tanımlanmıştır (14-18).

Faktör VIII sentezi en çok karaciğerde sinüzoidal hücrelerde ve endotel hücrelerinde olmaktadır. Faktör VIII'in plazmada taşınması ve proteolitik etkiden korunması için von Willebrand faktöre (vWF) ihtiyacı vardır. Faktör VIII'in aktivitesinde azalma, faktör VIII genindeki bozukluklara bağlı olarak faktör VIII protein miktarında eksiklik, proteinin anormal fonksiyon yapması veya bu ikisinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Ancak hastaların çoğunda Faktör VIII düzeyinde eksiklik ön planda iken %5 gibi az bir kısmında fonksiyonel olarak defektif bir protein vardır (19). Faktör VIII ve IX'un eksikliğinde, faktör X aktif hale dönüştürülemez vepıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü olan fibrin oluşumu gerçekleşmez

(Şekil 1). Bunun sonucunda, kanamanın başlamasıyla aktifleşen trombositlerin adhezyon ve agregasyon sonucu meydana getirdiği primer tıkaç fibrin ile desteklenemez yani sekonder tıkaç oluşamaz. Bu durum hemofilide görülen kanamaların başlıca sebebidir(19).



Şekil 1: Pıhtılaşma Mekanizması (Biochemistry by Jeremy M. Berg 2006)

2.1.2 Tanı

Sıyrık ve kesilerin uzun süre kanaması, eklemler ve kaslar başta olmak üzere derin doku içi kanamalar, doğumda gelişen göbek kordonu kanamaları, adolesan dönemde uzun süren menorajiler hemofiliyi düşündürmelidir. Hemofili tanısı bu klinik bulguların nedenlerinin araştırılması ile konur (20). Hemofilinin ortalama tanı yaşı ağır tip için 9 ay, orta tip için 22 aydır. İlk başvuru semptomu %30 olguda sünnet kanaması, %1-2 olguda ise yenidoğan döneminde kafa içi kanamadır (21-25). Hemofili hastalarında pıhtılaşma ve aktive parsiyel trombin zamanı (aPTT) uzamış olarak bulunur. Hemofilide tarama testi olarak kullanılan aPTT plazma faktör düzeyi %40-50'nin altına inmedikçe uzamaz. Bu nedenle tanıda en kesin ve güvenilir yöntem faktör düzeylerinin ölçümüdür (19,26). Günümüzde genetik ve moleküler

analiz konusundaki gelişmeler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknolojisi sayesinde prenatal olarak hemofili tanısı konulabilmektedir. 18-20 haftalık fetüs kanında taşıyıcılık saptanabilmekte, hamileliğin 8-10. haftasında da koryon villüs DNA analizleriyle kesin tanıya varılabilmektedir. Hemofilinin ayırıcı tanısı von Willebrand hastalığı, F VIII veya F IX'a karşı inhibitör varlığı, herediter faktör XI, faktör XII eksikliği, antifosfolipid antikor (lupus antikoagülan) varlığı, heparin karışmış kan numunesi, temas sonucu aktiflenebilen ağır moleküllü kininojenlerin ve prekallikreinin herediter eksikliği ile yapılmalıdır (20).

2.1.3 Hemofili Klinik Bulguları

Hemofilide değişen oranlarda gastrointestinal, genitoüriner, intrakraniyal, kas ve yumuşak doku kanamaları görülür. Kanamaların sıklığı ve boyutu faktör düzeyi ile doğru orantılıdır. Faktör düzeyi %1 ve altındaysa ağır, %1-5 arasında orta, %5'den fazla ise hafif hemofili olarak kabul edilir (21) (Tablo 1).

Tablo 1: Hemofilide klinik sınıflama

Ağır hemofili	Orta hemofili	Hafif hemofili
Faktör düzeyi. < %1	% 1-5	> %5
Spontan kanamalar tipiktir.	Hafif travmayla kanama olasıdır.	Ciddi travma, cerrahi girişim ve invaziv girişimler sonrası kanama olur, spontan kanama nadirdir.
Haftada 1-2 kez kanama	Ayda 1-2 kez kanama	Kanamaya problemi nadirdir.
Eklem içi kanama tipiktir.	Eklem içi kanama olabilir.	Eklem kanaması nadirdir.

2.2. HEMOFİLİDE EKLEM TUTULUMU (Hemofilik Artropati)

Hemofilinin kas ve iskelet sistemi komplikasyonları; akut hemartroz, subakut ya da kronik artrit ve hemofilik artropatilerdir. Bunların yanında yumuşak dokuda ve kas içinde kanamalar ve nadiren psödotümörler, septik artrit ve sinir kompresyonları görülebilir (27).

Ağır ve orta dereceli hemofili hastalarında en önemli ve en sık izlenen komplikasyonu kas iskelet sistemine ait kanamalardır. Çoğunlukla hemartroz şeklinde olan bu kanamalar zamanla eklem içinde dejeneratif değişikliklere neden olarak hemofilik artropatinin gelişmesine sebep olurlar. Hemartrozun ağır hemofili hastalarında görülme sıklığı %75-90 civarındadır. En sık olarak diz eklemi tutulur, bunu sırasıyla dirsek, ayak bilekleri, kalça ve omuz izler. Büyük

eklemler diğerlerine göre daha sık tutulmaktadır. Bilateral tutulum seyrek değildir (28). Eklem içi kanamalar alt ekstremitelerde üst ekstremitelere nazaran daha sık görülür (29). Beş yaşın altında ayak bileği tutulumu en sık gözlenirken yaş ilerledikçe dizlerde tutulumu daha sık görülür. Aynı şekilde dirsek tutulumu da beş yaşından sonra daha sık izlenir. Hemartrozların görülmesi, çocukların yürümeye geçtiği 12-18 aylar arasında başlar. Kanamaların zarar verdiği sinoviyum, bir arteriyovenöz fistül gibi çalışarak epifiz plaklarına bol miktarda kan geçmesine neden olur. Böylece osifikasyon hızlanır ve kemiklerde hipertrofi oluşur. Çocukların gelişmekte olan iskelet sisteminde meydana gelen bu değişiklikler kemikler arası uzunluk farkı, eklemlerde açılanma ve duruş bozuklukları gibi yapısal deformitelere neden olur (30). Hemofilik artropatinin kronik belirtileri ise genellikle 2 ve 3. dekatta ortaya çıkar. İskelet sistemindeki gelişmenin tamamlanmış olduğu bu dönemde eklem kıkırdağındaki hasar ön plandadır, hareketler ağrılı ve kısıtlı bir hal alır.

Hemartrozun üç klinik şekli vardır.

- 1- Akut hemartroz.
- 2- Subakut hemartroz.
- 3- Kronik hemartroz

Eklem içine olan kanama sonucunda etkilenen eklemden ağrı, şişme ve sıcaklık oluşur, eklem hareketleri kısıtlanır. Sadece sinoviyal proliferasyonun görüldüğü bu dönemde eksik plazma faktörlerinin replasmanı ile semptomlar hızla geriler, efüzyon rezorbe olurken eklem hareketleri normale dönmeye başlar. Kanama kısa sürede durdurulmadığı takdirde, eklem içi yapılar hasar görür ve subakut aşamaya geçer. Bu aşamada hemosiderinin toksik etkileri ve kan ürünleri intraartiküler efüzyon, sinoviyumda hipertrofi ve fibrozise yol açarak eklem hareketliliğinin kısıtlanmasına neden olur. Eklem içindeki belirgin hasara karşın, bu aşamada eklem ağrısı ön planda değildir. Tekrarlayan ataklar veya 6 aydan uzun süren kanamalar sonucunda kronik aşamaya geçilir. Bu evredeki bulgular osteoartrit bulgularını taklit eder (31-33).

Tekrar eden kanamalar subkondral ve sinoviyal iskemiye neden olarak özellikle eklem köşelerinde hiyalin kıkırdak kaybına yol açarlar. Subkondral ve kemik içine kanamalar sonucu kaviteler oluşabilir. Kronik iltihabi olay, kıkırdak harabiyetine bağlı olarak eklem yüzeyinde bozulma, kemik uçlarında nekroz, kist veya osteofit oluşumuna neden olur. Sinoviyum zamanla fibröz nedbe dokusuna dönüşerek eklemlerde kemiksel veya fibröz ankiloz gelişir.

Subluksasyon ve instabilite bu dönemde görülür. Kronik dönemde, kanamanın ana kaynağı olan sinovyum fibröz bağ dokusuna dönüştüğünden eklem içi kanamalar nadiren görülür (31). Özetleyecek olursak hemofilik artropati histopatolojisi oldukça komplekstir. Erken evrede, romatoid artriti anımsatan histolojik değişiklikler görülür. Sinoviyal hipertrofi, hemosiderin birikimi ve fibrozis mevcuttur. Fibrozisin ilerlediği geç evrede kartilaj hasarı ve subkondral kemik kisti oluşumları izlenir (34). Kıkırdak ve kemik hasarının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, hemosiderinin toksik etkileri ve direkt mekanik etkilerle oluştuğu düşünülmektedir. Hemofilinin belirgin özelliği olan kist formasyonu, dejenerasyon ve kemik içi kanamanın göstergesidir (34,35).

2.2.1 HEMOFİLİK ARTROPATİDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

2.2.1.1. Direkt Grafi

Hemofilik artropatide en erken DG değişiklikleri yumuşak dokuda izlenir: eklem kapsülü gerilmiştir ve intrartiküler kanama artan yoğunluk ile belirginleşir. Proliferatif sinovitin ilerlemesiyle irreversibl radyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler periartriküler yumuşak doku kalınlaşması, demineralizasyon, marjinal erozyonlar, subkondral düzensizlik ve kist oluşumu, azalmış eklem aralığı, osteofitler ve kondrokalsinozdur. Hemofilik artropatinin spesifik bulguları arasında femoral interkondiler çentiğin genişlemesi, distal patellar kenarın açılanması, proksimal radiusun büyümesi ve ayak ekleminde ankilozla birlikte ya da tek başına talusun düzleşmesi bulunmaktadır (36). Direk grafi ile osteopeni, deformasyon ve ilerlemiş kemik destrüksiyonu daha kolay değerlendirilebilir (37).

Tıbbi kaynaklarda hemofili ilk olarak 19. yüzyılda tanımlandı. Henüz X ışınları bulunmadan önce, König tarafından akut hemartroz, artrit ve hemofilik artropatinin dejeneratif aşamaları arasındaki klinik farklılıklar tariflenmişti (38). 1895'te X ışınlarının keşfiyle birlikte, hastalığın progresyonunun, farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirmesinde ve eklem bulgularının sınıflandırılmasında DG kullanılmaya başlanmıştır. Key 1932'de, hemofilik artropatiyi iki aşamaya ayırmıştır: akut hemartroz ve kronik artrit .

Hemofilide insan plazma transfüzyonu tedavisi ilk olarak 1942'de uygulanmıştır(39). Tedavilerin gelişmesiyle birlikte, hastalığın daha detaylı sınıflandırılması ihtiyacı ortaya çıkmıştır. De Palma 1966 yılında klinik, patolojik ve radyolojik bulguları içeren bir sınıflandırma yapmıştır (40). Bu sınıflandırmada eklem harabiyeti dört dereceye ayrılmıştır. En erken safha olan birinci derecede; yumuşak doku dansitesinde artma ve kemik dansitesinde azalma görülürken, dördüncü aşama; tamamen tahrip olmuş eklemler ve ciddi radyolojik

değişiklikleri içermektedir. 1969'da Wood ve arkadaşları (ark.) kanama atağı sayısını göz önüne alarak akut ve kronik değişikliklere dayanan puanlama sistemine sahip bir radyolojik sınıflandırma yapmıştır(41).

Günümüzde halen kullanılan iki radyolojik sınıflandırma sistemi mevcuttur: Arnold & Hilgartner (1977) ve Petterson (1980) (42,43,44). Arnold & Hilgartner sınıflandırılması progresiftir, yani bu skor en ağır eklem bulgusunu gösterir (Tablo 2).

Tablo 2: Hemofilik Artropatide Arnold-Hilgartner Skalası

Derece I	İskelet sistemi normal. Yumuşak doku ödemi.
Derece II	Osteoporoz ve epifizde genişleme. Erozyon ve eklem aralığında daralma yok
Derece III	Erken Subkondral kemik kistleri, patellada köşelenme. Distal femur ve humerusta interkondiler aralıkta genişleme. Eklem aralığı korunmaktadır
Derece IV	Derece III bulgularında ağırlaşma. Eklem aralığında önemli daralma.
Derece V	Son safha. Fibröz eklem kontraktürü, eklem aralığı kaybolmuştur, epifizlerde belirgin büyüme mevcut ve eklemler büyük ölçüde tahrip olmuştur.

Petterson sınıflandırması ise kümülatif puana dayanır ve görülen tüm anomalilerin toplamı kullanılır. Bu çalışmaların hedefi, artropatinin doğal seyrini, profilaksi etkinliğini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasını sağlayan bir sınıflandırma sistemi oluşturmaktır (43) (Tablo 3).

Tablo 3: Radyolojik sınıflandırma (Petterson skalası)

Değişiklik türü	Bulgu	Skor (puan)
Osteoporoz	Yok	0
	Var	1
Epifizde genişleme	Yok	0
	Var	1
Subkondral yüzey düzensizliği	Yok	0
	Kısmı	1
	Tamamı	2
Eklem aralığında daralma	Yok	0
	Aralık 1 mm den büyük	1
	Aralık 1 mm den küçük	2
Subkondral kist formasyonu	Yok	0
	1 kist	1
	1 den fazla kist	2

Eklem köşelerinde erozyon	Yok	0
	Var	1
Eklem katılan kemik yüzeylerinde önemli uyumsuzluk	Yok	0
	Hafif	1
	Belirgin	2
Eklem deformitesi (angülasyon ve/veya deplasman)	Yok	0
	Hafif	1
	Belirgin	2

1981’de World Federation of Hemophilia (WFH), Petterson sınıflandırmasının kullanımını önermiştir. Puanlama kümülatif olduğundan, düz filmlerde değerlendirilmesi güç olan yumuşak doku değişiklikleri (eklemde şişme ve sinoviyal kalınlaşma gibi) puanlamaya katılmamıştır. Zaten yumuşak doku değişiklikleri geri dönüşümlü olabilir ve eklem prognozunu etkilememektedir. Dolayısıyla, Petterson sistemi sadece ölçülebilir geri dönüşümsüz bulguları dikkate alır. Puanlar bulguya göre 0 ila 1 veya 2 arasında değişir. Farklı aşamalara ait eklem anomalileri aynı anda tek bir eklemde görülebilir, ilerlemiş hastalığın varlığı erken safha bulgularının puanlanmasını engellemez. Tek eklem verilebilecek en yüksek puan 13’tür ve tam eklem harabiyetini gösterir.

İki sistem arasında pratik farklar bulunmaktadır. Progresif metod kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilir. Additif metod ise daha uğraştırıcıdır. Fakat artropatinin farklı safhalarını daha iyi ayırmayı sağlar (45). Örneğin; Petterson sistemi kartilaj kaybı yanında kist ve erozyonlar olan vakalarda, sadece kartilaj kaybı olanlara göre daha yüksek puan verir. Arnold-Hilgartner sistemi iki vakayı da eklem daralması bulgusuyla 4. safha olarak değerlendirir. Öte yandan, sadece efüzyon olan bir eklem, Arnold-Hilgartner skalasında 1. aşamaya girerken, Petterson’da sıfır puan almaktadır.



Resim 1: 32 yaşındaki hemofili hastasında sağ dizdeki artrozun ön-arka ve yan grafisi.

Direk grafide bazı eklem patolojileri atlanır çünkü yumuşak doku değişikliklerive erken safhadaki kemik ve kartilaj hasarı net olarak görülemez. Sinovyal hiperplazi görülemeyebileceği gibi, eklem effüzyonu ile de karıştırılabilir. Erken kemik kistleri ve erozyonları atlanabilir. Kartilaj direkt olarak görülemez, bu yüzden eklem aralığında daralma kartilaj kaybı olarak değerlendirilir ve çocuklarda bu daralmanın ölçümü zordur (46).Direk grafinin erken evre kemik lezyonlarını saptamadaki sınırlılığı ve kartilaj hasarı bulgularını ancak indirekt saptaması nedeniyle diğer tekniklere ihtiyaç duyulmuştur. Bilgisayarlı tomografi (BT), anjiografi, sintigrafi, USG ve MRG vb. teknikler kemik yapılarıdaki değişiklikler hakkında ilave bilgi sağlayarak fiziksel değerlendirmeye yardımcı olur .

2.2.1.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi, eklemdeki şişmenin nedeninin eklem sıvısı, sinoviyal kalınlaşmaya da hematoma kaynaklı olup olmadığını gösterir (47,48). Ayrıca sıvı koleksiyonunun aspirasyonunda ve radyonüklid enjeksiyonunda yol göstericidir. Doppler USG ile sinovyal dokunun vaskülarizasyonu hakkında bilgi edinilebilir (49,50). Ultrasonografi kartilaj kalınlığını değerlendirmede de kullanılır. Diğer yöntemlere göre ucuz ve noninvazif olması nedeniyle değerlidir. Ancak kartilajın tam olarak değerlendirilmesi için yeterli değildir (51). Funk ve ark. ilk ve ikinci klinik eklem kanamasında USG, üç veya sonraki ataklarda erken artropatik değişikliklerin gösterilmesi için de MRG'nin tercih edilmesini savunmaktadır. İlerlemiş vakalarda artropatik değişiklikler MRG ile daha iyi saptanır (52).

2.2.1.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografinin kesitsel görüntüleme yeteneği ve yüksek uzaysal çözünürlüğü, geleneksel X ışını ile görüntülemeye güçlü bir alternatiftir. Kemik içi hemorajiler ve subkondral kistlerin değerlendirilmesine imkan tanır. Fakat kartilaj ya da sinoviyum lezyonlarındaki faydası sınırlıdır (53). Bilgisayarlı tomografi yumuşak dokuların lokalizasyonunu ve kemik destrüksiyonunu saptamadaki gücünden dolayı, şüpheli psödötümörlerin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (54,55).

2.2.1.4. Anjiografi

Önceleri sinoviyal proliferasyonu göstermek ve ölçmek için anjiyografi kullanılmıştır (56). Artık sinoviyum görüntülemesinde bu yöntem kullanılmamaktadır. Günümüzde girişimsel

radyoloji, kanamaların embolizasyonunda yada vasküler psödotümörün pre-op değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (57,58,59).

2.2.1.5. Radyonüklid Görüntüleme

Hemofilide radyonüklid kullanımı üç durumda tercih edilir; Hasta eklemlerin görüntülenmesi, osteoporozun ölçümü, sinovitin radyoaktif ajanlarla tedavisi (60-68). Sintigrafi, kemik ve eklemlerin görüntülenmesinde iyi bir tarama yöntemi olmasına rağmen düşük uzaysal çözünürlüğü nedeniyle eklem anatomisini gösterme yeteneği kısıtlıdır. İkinci uygulama şeklinde, kemik mineral kitlesinin dual photon X ray absorpsiyometre ile hemofili gibi bazı çocukluk çağı hastalıkları değerlendirilmektedir(62). Sonucu kullanım şeklinde ise hasta çocukların eklem aralığına radyonüklid enjeksiyonları ile hemoraji ve sinovitin önlenmesi ve tedavisi yapılmaktadır. Bu işleme radyoaktif sinoviyortesis denir. Romatizmal hastalıkların tedavisi için geliştirilen bu yöntem son zamanlarda hemofilik eklemlerin tedavisinde kullanılmaktadır (65).

2.2.1.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tüm bu gelişmiş teknikler içinde, eklem hastalığının derecesi hakkında Arnold-Hilgartner ya da Petterson sisteminin yerini alabilecek yada destekleyecek tek sistemin MRG olduğu düşünülmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme, hemofilik artropatide ilk olarak 1986'da Kulkarni tarafından kullanılmıştır (69). Arkasından daha birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre; MRG tüm eklem yapıları hakkında detaylı bilgiler verir ve sinoviyal kalınlaşma, kanama ve kartilaj hasarını saptamada oldukça duyarlıdır. Hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde direkt grafide olduğu gibi progresif ve additif sınıflamalar kullanılır (Denver skalası, Mathew skalası, Dobon skalası).

2.3 TEDAVİ

Gerek kanamaların önlenmesi gerekse tedavisinde uygun doz ve sürede faktör kullanımı söz konusu olduğunda hemofili hastaları da sağlıklı akranları gibi normal hayat sürebilirler (70). Faktör replasman tedavisi, endojen faktör stoklarının serbestlenmesi ve pıhtının stabilizasyonu kanama kontrolünde öncelikli olarak uygulanan tedavi metotlarıdır (71-73). Tedavinin amacı kanamayı durdurmak, kısa sürede ve daha az ürün kullanarak en az masrafla iyileşmeyi sağlamak; böylece deformite ve sekel gelişimine engel olmaktır. Hastaya mümkün olan en kısa sürede, hatta mümkünse evde müdahale edilmelidir. Bu tedavi, kanamalara karşı

çok etkili olmakla birlikte, hemofili hastalarının %5'lik kısmında hastaya verilen faktöre karşı inhibitör adı verilen antikor gelişmektedir. İnhibitör varlığında vücuda verilen faktör hızlı bir şekilde yıkıma uğradığından etki gösteremez. Bu hastalarda kanamaları durdurmak çok güç olduğu gibi olası bir cerrahi müdahale esnasında ameliyat yerindeki kanamaların kontrolü imkansız hale gelmektedir (70,74).

2.3.1. Tedavide Kullanılan Kan Ürünleri

Faktör Konsantreleri: Faktör konsantrelerinin kullanımıyla hemofili tedavisinde gerçek anlamda başarı sağlanmıştır. Faktörler plazma kökenli (1970'li yıllarda kullanıma girdi) ve rekombinant olmak üzere iki grupta incelenebilir. Faktör konsantrelerinin kullanımı hemofiliklerin tedavisinde ve dolayısıyla sosyal hayatlarında pek çok olumlu etki sağlamıştır. Ancak hastalara bu yolla bulaşan viral enfeksiyonlar sorun yaratmıştır. Plazma kökenli faktör konsantrelerini virüsten arındırarak kullanım güvenilirliklerini artırmaya yönelik çeşitli viral inaktivasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Ayrıca plazma donörlerinin serolojik testlerle sıkı denetim altında tutulması bu ürünlerden kaynaklanan viral bulaşı büyük ölçüde azaltmıştır. Ancak Creutzfeldt Jakob hastalığı, dirençli (özellikle parvovirüs b19) veya henüz tanımlanmamış diğer virüslerle ortaya çıkabilecek hastalıklar plazma kökenli ürünlerin kullanımı ile ilgili tedirginliğin devam etmesine yol açmaktadır (75). 1990'lı yıllarda rekombinant faktörler geliştirilmeye başlanmıştır. Plazma kökenli faktörlerle rekombinant ürünler arasında etkinlik açısından belirgin fark yoktur. Rekombinant faktörler plazma kökenlilere göre pahalıdır ancak viral bulaş riskleri yok denecek kadar azdır. Gelişmiş ülkelerin tedavi kılavuzlarında hemofili tedavisinde ilk seçenek olarak rekombinant faktör önerilse de az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde uzunca bir süre daha plazma kökenli faktörler replasman tedavisinin temelini oluşturmaya devam edecektir (75,76).

Taze Dondurulmuş Plazma (TDP): İstenen faktör düzeyine ulaşmak için aşırı miktarda ürüne ihtiyaç duyulur. Volüm yüklenmesine neden olacağı için ağır tip hemofilililerin kanamalarında ve cerrahi girişimlerde kullanışsızdır, ancak minör kanamalarda ve hafif tip hemofilililerde faydalıdır (70,74). TDP 200-250 ml hacmindedir ve mililitrede 0.6-0.9 ünite FVIII ve vWF, 0.9-1 ünite F IX içerirler. Günlük uygulamada TDP'ye 10-20 mililitre/kilogram dozunda başlanır (77).

Kriyopresipitat: Faktör IX içermediğinden hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edici iken hemofili B hastalarında etkisizdir. TDP'ye oranla daha az volümde daha çok faktör aktivitesi sağlayabilmektedir (70,74).

2.3.2. Tedavide Kullanılan İlaçlar

Antifibrinolitikler: Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar traneksamik asit ve epsilon amino kaproik asittir. Burun kanamaları ve ağız içi kanamalar başta olmak üzere mukoza kanamaları çoğu kez antifibrinolitik ilaçlarla durdurulabilir. Plazminin etkisini inhibe ederek kanamayı durdururlar. Traneksamik asitin plazmini inhibe etkisi aminokaproik asitten daha güçlüdür. Oral veya topikal yolla alınması mümkündür. Antifibrinolitiklerin idrar yolu kanamalarında kullanımı kontrendikedir (70,74,78).

Desmopressin (DDAVP): DDAVP damar endotelinde depolanmış olan FVIII bileşikleri ve plazminojen aktivatör salınımını uyararak plazmaya geçmelerini sağlar ve plazma düzeyini artırır. DDAVP orta ve hafif tip olgularda kullanılır (70,74,78)

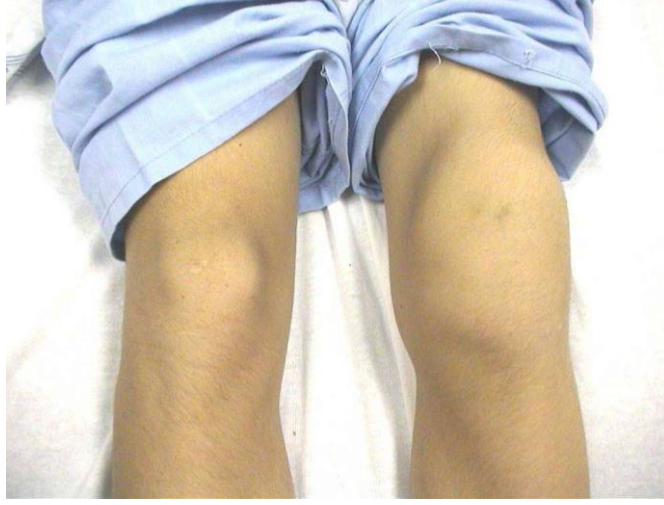
Lokal Hemostatikler: Bu ürünlerin başında kollajen, hemostat, fibrin yapıştırıcılar gelir. Diş tedavileri, ağız içi kanamalar, sünnnet, küçük cerrahi girişimlerde kullanılırlar (70,74).

2.3.3. Hemartroz Tedavisi

Hemofilik hastalarda eklemler, kaslar ve çeşitli yumuşak dokular içine gelişen kanamaların başarılı bir şekilde tedavisi için multidisipliner bir ekip yaklaşımı gereklidir. Bu tedavide hematolog, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, ortopedi ve travmatoloji uzmanı, fizyoterapist, hemşire, sosyal hizmet uzmanı ve genetik danışman işbirliği içinde olmalıdır. Tedavi edilmediklerinde hemofili hastaları yetersizlik, özürülük ve engellilik yönünden yüksek riske sahiptirler. Bu hastalarda rehabilitasyonun amacı, iyi bir kas gücü ve tonusu ile eklem stabilizasyonunu sağlamaktır. Böylece özürülülüğü en aza indirmek ve engelliliği önleyerek fonksiyonel bağımsızlığı kazandırmak hedeflenir. Erken müdahalenin çocuklarda ve erişkinlerde daha az eklem hasarı oluşmasına katkı sağladığı bilinmektedir, bu da hemofilinin uzun dönemde yaratacağı morbiditenin önlemesi açısından çok önemlidir (79,80).

2.3.3.1. Akut hemartroz tedavisi

Hemofili tedavisinde en önemli nokta, eksik olan faktörü erken dönemde yerine koyma, yani replasman tedavisidir. Bu amaçla faktör konsantreleri, taze donmuş plazma (TDP) ve kriyopresipitat kullanılır (81,82). Analjezik tedavide nonstreoid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) trombosit fonksiyonunu bozduklarından hemofililerde pek tercih edilmezler. Asetaminofen, meperidin, kodein tercih edilebilen alternatiflerdir (83). Ayrıca mefanamik asit, tolfenamik asit, diflunisal da kullanılabilir (84).



Resim 2 : Diz eklemlerinde hemartroz gelişmiş 17 yaşında bir hasta.

Eyster ve arkadaşları 2285 hemofili hastasının 42'sinde üst gastrointestinal sistem kanaması meydana geldiğini bildirmişler ve NSAİİ kullanan hastalarda kanama riskinin artmış olduğunu, siklooksijenaz 2 inhibitörleri kullananlarda ise kanama riskinin artmadığını gözlemlemişlerdir (85). Bu sebepten, halen ilk seçilecek ilaç olmasına rağmen parasetamol ağrıyı kontrol altına almada etkisiz olduğunda NSAİİ'lerin yerine siklooksijenaz-2 (COX2) inhibitörlerini tercih etmek gerekmektedir (86). Oral steroidler, kanamaya eşlik eden inflamatuvar proçesi azaltmak için 3-4 gün, 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Analjezik ilaçlar ve soğuk uygulama eklem kapsülünün gerilmesiyle ortaya çıkan ağrıyı hafifletir. Kanamanın durması ve hematoma rezorbsiyonu sonrasında ağrı tamamen ortadan kalkar. Bu nedenle ağrı, replasman tedavisi uygulanırken terapötik yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir bir göstergedir (83). İlk olarak eklem dinlendirilir. Daha sonra kemikteki biçim bozukluğunu düzelteren, eklem fonksiyon bozukluğunun eklem vereceği yükü azaltan ve destek verene araç kullanımı olarak tanımlanan ortezleme yapılır. Böylece intraartiküler sıvının reabsorbsiyonu hızlanır, sinovitin gerilemesi mümkün olur, hemartrozların gelişme sıklığı

azalır. Bunun için kullanılan splintlerin (üst ekstremitte kanamaları için kullanılan askılar gibi) kısa dönem kullanımları destek ve koruma sağlar.

Alt ekstremitte kanamasında ise başlangıçta yatak istirahati önerilir, daha sonra yük bindirmemek için koltuk değnekleri, yürüteçler kullanılabilir (87,88). Ek olarak soğuk uygulama duyuşal sinirlerin iletimini azaltarak lokal anestezi etkisi yaratır ve şişliği kontrol eder. Vazokonstriksiyona bağlı olarak kan akımını yavaşlatır ve viskoziteyi arttırır. Bu nedenle akut dönemde soğuk uygulama çok önemlidir. Buz, soğuk su torbaları 10-15 dakikalık periyodlarla, 2-3 saatte bir tatbik edilebilir, 2-6 haftaya kadar uygulanabileceği belirtilmiştir. Akut kanamalı bölgeye kesinlikle sıcak uygulama yapılmamalıdır (89-91). Akut dönemde uygulanan istirahatin devam ettirilmesi, kas gücü kaybı veatrofiye yol açar. Bu nedenle rehabilitasyon programına yeterli replasman tedavisi altında, ağrı geriledikten sonra olabildiğince çabuk başlanmalıdır. Akut dönemde kanamanın olduğu bölgeye soğuk uygulama yapılır ve izometrik egzersizler verilir. Diğer bölgelerde aktif Eklem Hareket Açıklığı (EHA) uygulamaları ve dirençli egzersizler sürdürülür. Kanamalı bölgede akut semptomlar hafifleyince pasif EHA egzersizlerine başlanmalıdır (80,81,92). Hemartrozlu eklemdaki kanın aspirasyonu tedaviye yanıtın hızlı olmasını sağlayabilir. Tablo 4'te aspirasyonun endikasyonları ve kontrendikasyonları belirtilmiştir. Aspirasyon yapılacağı zaman, faktör düzeyinin %50 olması sağlanmış olmalıdır. Aspirasyondan 12-24 saat sonra ikinci bir kez faktör infüzyonu genellikle önerilmektedir (93) (Tablo 4).

Tablo 4 : Aspirasyonun Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.

Endikasyonları	Kontrendikasyonları
1. 24 saatte faktör replasman tedavisine yanıt vermeyen ağrılı, hassas eklem	1. Kontrol edilemeyen inhibitör varlığı
2. Klinik muayene bulguları ile uyumlu olmayan ağrı	2. Deri üzerinde açık yara bulunması
3. Nörovasküler bulguların varlığı	
4. Alışılmışın dışında ağrı ve ısı artışı	

2.3.3.2. Subakut hemartroz tedavisi

Profilaktik replasman tedavisi eşliğinde fizik tedavi başlanmalıdır. Tutulan ekleme göre ortezlerden yararlanılabilir (81). Akut dönemde kullanılan soğuk uygulamaya devam edilebilir. Şişlik az ise sıcak tedavi de uygulanabilir. Isı etkisi ileağrıyı rahatlatır, spazmı azaltır, EHA'yı artırır, kasları kuvvetlendirir, egzersiz toleransını arttırır, dolaşımı hızlandırır, denge,

koordinasyon, postür ve propriosepsiyonu geliştirir. Kaldırma kuvveti, hem pasif, hem aktif yardımcı hem de dirençli hareketleri oluşturur (89,94). Egzersiz tedavisi kasların güçlenmesini ve elastikiyetini sağlar, eklem hareket açıklığını artırır ve eklem stabilite kazanmasına yardım eder. Dayanıklılığı ve travmalara karşı direnci artırır (92,95).

2.3.3.3. Kronik hemartroz tedavisi

Bu dönemde fizik tedavi yine profilaktik faktör replasman tedavisi eşliğinde yapılmalıdır. Kontraktür geliştiğinde veya kontraktür riski varsa ortez kullanımı düşünülmelidir (95). Subakut hemartroz tedavisinde uygulanan sıcak tedaviler ve hidroterapi kullanılır. Terapötik USG spor yaralanmaları ve kronik lezyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek frekanslı ses dalgaları ile ısı enerjisinin üretilmesi esasına dayalı bir yöntemdir. USG biyolojik etkileriyle membranların geçirgenliği artırır, vazodilatasyonu sağlar, kollajenin esneyebilme yeteneğini artırır, doku onarımını artırır ve ağrıyı azaltır (89,90,95). Bu dönemde egzersiz programları izometrik, aktif-yardımlı, aktif, dirençli izotonik, izokinetik ve aktif EHA egzersizlerini içerir. Hemofilide gelişen kas-iskeletsistemi sorunların rehabilitasyon yaklaşımı, hastalığın şiddetine ve dönemine göre özellikler gösterir. Ancak genel amaç, hastanın ağrısının azaltılması, EHA'nın, eklem çevresi kasların kuvvet ve dayanıklılık gibi özelliklerinin korunması ile hastanın hareket sistemi bağımsızlığının sağlanmasıdır. Sonuç olarak hemofilik artropatinin her evresinde profilaktik faktör tedavisi altında tedavi ekibi ve ailenin katılımı ile yapılan fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları ileride gelişebilecek dejeneratif artropati ve özürülüğün önlenmesinde etkilidir (79,80,96). Konservatif tedavinin yetersiz olduğu durumlarda radyonüklid, kimyasal ya da cerrahi sinoviyektomi, yumuşak doku ameliyatları, artrodez, total eklem artroplastisi, osteotomiler önerilmektedir (89). Görüntüleme yöntemlerinden sintigrafi tedavide de kullanılır. Radyoaktif sinoviyortezis denilen eklem aralığına radyonüklid enjeksiyonları ile hemoraji vesinovitin önlenmesi ve tedavisi yapılmaktadır. Bu işlem romatizmal hastalıkların tedavisi için geliştirilmiştir ve son zamanlarda hemofilik eklemlerin tedavisinde kullanılmaktadır (97). Sinoviyortezis cerrahi girişime karşı bir seçenek oluşturmakta veson yıllarda kullanımı artmaktadır. Özellikle inhibitörlü ve elektif cerrahinin söz konusu olmadığı hastalarda uygun olmaktadır.

Dunn ve arkadaşları 44 hemofili hastasında uyguladıkları artroskopiksinovektominin 12 yıllık sonuçlarında; kanama sıklığında %84 oranında azalma, hareket açıklığında ise değişiklik olmadığını veya arttırdığını bildirmişlerdir (98,99).

2.3.4 Hemofilide Profilaksi Tedavisi

Hemofili hastalarında profilaksi tedavisi dolaşımda bulunan faktör seviyelerinin kanama engellenecek kadar yüksek oranlarda tutulabilmesi için oluşturulan infüzyon programı dahilinde düzenli faktör infüzyonu yapılması olarak tanımlanır. Hemofili hastalarında kanama sırasında yapılan faktör tedavisi, sadece kanamayı durdurmakta ve dokuda meydana gelen hasarı önlememektedir. Doku hasarını önlemenin tek yolu, hastanın plazmasında sürekli olarak faktör düzeylerinin yüksek olması ve böylece hastanın kanamamasıdır. Profilaktik tedavi bu yüzden giderek önem kazanmaktadır. Erken yaşlarda başlanan profilaksi bu olumsuz sonuçların gelişmesini engelleyebilir veya geciktirebilir. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO), Dünya Hemofili Federasyonu(WFH) ve birçok ulusal bilimsel komite ağır hemofiliklerin tedavilerinde ilk seçeneğin profilaksi olmasını önermektedir (100,101). Genel olarak iki tür profilaksi tedavisi uygulanmaktadır. Bunlardan ilki primerprofilaksi; belirlenmiş program dahilinde 1-2 yaşında başlanan düzenli faktör infüzyonudur. Sekonder profilaksi ise daha geniş anlamı bir terimdir. Bir sefere mahsus olmak üzere veya belli bir zaman dilimini kapsayacak şekilde verilen faktör infüzyonu anlamına gelebilir. (diş çekimi, cerrahi girişim gibi medikal bir müdahale öncesinde veya rehabilitasyon tedavisi süresince). Sekonder profilaksi, hemofiliye bağlı eklemhasarı olan hastalarda daha büyük hasar oluşmasının engellenmesi amacıyla da uygulanabilir. Sekonder profilaksi genellikle bir ayda 3 veya daha fazla kanaması olan ağır hemofili hastalarına uygulanır. Profilaksidede amaç plazma faktör düzeylerinin %1'inüzeyinde tutulmasını sağlayarak eklem ve doku hasarını önlemek, hastayı gündelik yaşamında fonksiyonel ve verimli kılmak, okul ya da iş hayatında devamlılığı sağlamak ve yaşam kalitesini arttırmaktır (100,102).

Günümüzde primer profilaksi yani 2 yaşından önce ve/veya bir eklem kanamasından hemen sonra başlanan düzenli ve uzun süreli faktör konsantrelerinin uygulanması ağır hemofilik hastalarda eklem fonksiyonlarını korumak için altın standart olarak kabul edilmesine rağmen sekonder profilaksi halen tartışmalıdır. Bunun nedeni genç erişkin hemofiliklerde sekonder profilaksi üzerine yapılmış çok az sayıda çalışma olmasıdır ve bu çalışmalar, küçük gruplar üzerinde yapılmış retrospektif çalışmalardır. Erken ve geç sekonder profilaksinin etkinliğini gösteren çalışmalar yayınlanmış olmakla beraber optimal doz, doz intervalleri ve sekonder profilaksi süresi gibi birçok soru halen cevapsızdır (100,103).Okul çağındaki çocuklarda ve hatta adolesanlarda başlanmış sekonder profilaksiile ilişkili yayınlarda 3-19 yaşları arasında gecikmiş profilaksinin bile kanama sıklığını azalttığı, fizik fonksiyonları düzelttiği, hastanın yaşam kalitesini arttırdığı ve artropatinin progresyonunu geciktirdiği gösterilmiştir (104).

Erişkinlerde, çocuklarda belirlenmiş olan WHO, İsveç modeli, Kanada modeli gibi belirli bir profilaksi şeması yoktur. Yapılmış olan çalışmalarda genellikle 25-40IU/kg dozlarda faktör VIII veya IX haftada 3 veya 2 kez uygulanmıştır (102). Adolesan ve erişkin hemofiliklerde profilaksinin klinik iyileşmeye katkısının araştırıldığı, çok sayıda hastayı kapsayan, prospektif, uzun süreli ve randomize çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır (102).

2.4. YAŞAM KALİTESİ KAVRAMI

Yaşam kalitesi, yaşam koşulları içinde elde edilebilecek kişisel doyumun düzeyini etkileyen hastalıklara ve günlük yaşamın fiziksel, ruhsal ve toplumsal etkilerine verilen kişisel tepkileri gösteren bir kavramdır. İçinde kültür, değer yargıları, kişinin konumu, amaçları bulunur (105,106). Yaşam kalitesi, genel bir iyilik hali olmasının yanında bir çeşit memnuniyeti simgelemektedir. Birçok etmen yaşam kalitesine katkıda bulunabilir. Bunlar arasında yaşamın "iyi" olması, kişinin mutluluğu ve başkalarına bağımlı olmadan işlerini yaparak yaşamın keyfini çıkarması sayılabilir(107). WHO 1948'de, sağlığı sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik olma hali olarak tanımlamasından sonra yaşam kalitesi konusu sağlık bakım uygulamalarında ve araştırmalarında önem kazanmaya başlamıştır. 1970'li yıllardan bu yana giderek artan sayıda klinik araştırmada yaşam kalitesi kavramı kullanılmaktadır (108,109).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bireyin sağlığını etkileyen veya sağlığından etkilenen yaşam alanlarındaki doyum ve mutluluğudur. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi sağlık hizmet durumunun alanına giren etkenlerle doğrudan ilişkisi nedeniyle yaşam kalitesinden ayrılır. Genel olarak sağlıkla ilgili değişkenlerin (örneğin hastalık veyatedavi), genelde veya belli bir hastalığı olanlarda önemli olan yaşam olaylarıyla ilişkisini değerlendirmektedir (110). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, sağlıkla doğrudan ya da dolaylı olarak ilgili birçok faktörü içine alan geniş bir kavramdır ve genel yaşam kalitesi kavramında olduğu gibi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi konusunda da kabul görmüş evrensel tek bir tanım bulunmamaktadır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, hastalıklar ve hastalıkların tedavisiyle etkilenebilen durumlarla ilgilidir. Örneğin, hastalığa bağlı ağrı ve bunun işlevlere getirdiği kısıtlamalar, günlük etkinliklerde başkalarının yardımını gerektirir ve hastanın yaşam kalitesini azaltır (107).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde sağlık hizmeti görevlileri genellikle yaşam kalitesini anketler kullanarak ölçmektedirler. Bu anketler, hastadaki fiziksel ve zihinsel belirtiler, ağrı ve günlük yaşam etkinlikleri gibi birkaç konuyla ilgili sorular içerir. Butür anketler, doktorların bir hastalığın ya da tedavi uygulamalarının kişinin yaşamını nasıl etkilediğini daha iyi anlamalarını

sağlar. Bu ölçüm araçlarından en çok bilinenler WHO Quality of Life (WHOQOL), SF- 36 Health Survey, Quality of Well- BeingScale, Sickness İmpact profile (SIP), Nottingham Health Profile'dir (111). Arthritis Registry Monitoring Database Multidimensional Health Assessment Questionnaire (ARMD-MDHAQ) eklem aktivitesi, ağrı, fiziksel fonksiyon, sabah tutukluğu, yorgunluk gibi parametreleri içeren bir ankettir (112,113). Eklem fonksiyonlarını bozan romatoid artrit ve benzeri kronik inflamatuvar hastalıklarda ve hemofilik artropatide başarıyla uygulanmaktadır.

Yaşam kalitesi açısından hemofili hastalarında hemofilik artropati akut ve kronik dönemde yol açtığı eklem fonksiyon kaybıyla hemofili hastalarının yaşam kalitesini etkileyen temel unsurdur. Hemartroz sonucu oluşan sakatlıklar hemofili hastalarının günlük yaşamlarını olumsuz etkilemenin yanında, gelir düzeylerini düşürmekte, sosyal yaşamlarını sınırlamaktadır. Sonuç olarak hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir.

3. ÇALIŞMA VE YÖNTEM

Tavşanlar İzmir Bornova Veteriner Enstitüsünden alındı ve ARGEFAR araştırma laboratuvarındaki uygun ölçüdeki kafeslerde ve uygun bakım şartlarında deneyimiz uygulandı. Çalışmamız için Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan gerekli onay alındı (2014-043). 2014-TIP-060 nolu Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesinden destek alındı (Resim 3).

EGE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

SAYI: 2014-043
KONU: Onay

30.04.2014

Etik kurulumuza yapmış olduğunuz başvuru doğrultusunda "TAVŞAN DİZ EKLEMİNDE KAN KAYNAKLI EKLEM HASARININ ARAŞTIRILMASI" isimli araştırma projeniz değerlendirilmiştir.

Yürütücü: Prof. Dr. Semih AYDOĞDU, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Başak DOĞANAVŞARGİL YAKUT, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Murat SEZAK, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Op. Dr. Levent KÜÇÜK, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Op. Dr. Elcil Kaya BİÇER, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Uzm. Vet.Hk. Ş. Tuğrul KUNT, Ege Üniversitesi Argefar
Asist. Dr. Tahsin Sami ÇOLAK, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Proje başvuru formunuzda belirtildiği koşullarda deney hayvanı kullanarak araştırmayı gerçekleştirmeniz kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Saygılarımla bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Rasih YILMAZ
(E.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı)

Prof. Dr. Gülcihan Mehtap KÖKSAL
Prof. Dr. Hüseyin TEZEL
Prof. Dr. İsmet DELİLOĞLU GÜRHAN
Prof. Dr. Lokman ÖZTÜRK
Prof. Dr. Haşmet ÇAĞIRGAN
Prof. Dr. Figen KIRKPINAR
Prof. Dr. N. Ülkü KARABAŞ YAVAŞOĞLU
Yrd. Doç. Dr. Sumru SÖZER KARADAĞLI
Özcan NALBANTOĞLU
Tingiz ÖZCAN

Resim 3 : Hayvan deneyleri etik kurul onay formu

3.1. Gruplar :

Çalışmamızda, 5 grupta her bir grupta 7 adet olmak üzere toplam 35 adet Yeni Zelanda ırkı albino tavşanlar kullanıldı. Deneklerimiz cinsiyet farkı gözetilmeden her biri en az 2.5 kg olacak şekilde seçildi. ARGEFAR faz öncesi araştırma laboratuvarında tavşan kafeslerinde, her kafeste 1 adet olmak üzere 1 hafta süreyle karantinaya alındı (Resim4). Karantina sonrası deneklerimiz yedişerli gruplara rastgele ayrıldı; gruplara sırasıyla A, B, C, D, E isimleri verildi.



Resim 4 : Tavşan kafesleri

Çalışmamızda grupları eklem hasarı yapabileceğini düşündüğümüz kanın bileşenlerine göre belirledik. Bunlar: kanın plazma bileşeni, kanın hücresel bileşeni ve demirdi. Ayrıca, iki grupta daha çalışmaya şelatör ekleyerek hem sadece şelatörün sinoviyal dokulara ve kıkırdaklara etkisine hem de şelatörün demirle beraber kullanıldığında demirin eklem içinde nasıl etki edeceğine bakmayı amaçladık. Bu gruplar ise demir+şelatör ve yalnızca şelatör grubuydu (Tablo 5).

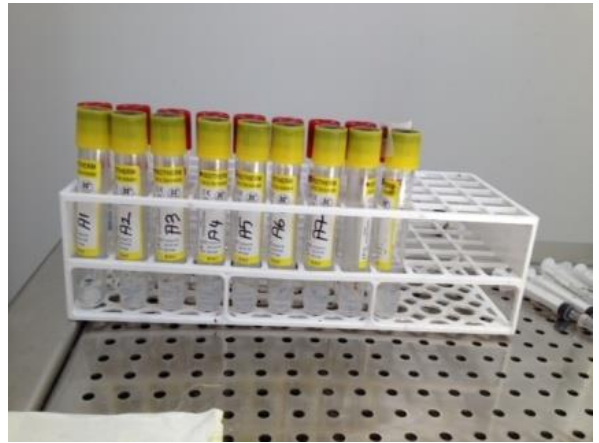
Tablo 5 : Grupların dağılımı

GRUPLAR	Enjekte edilen madde
A GRUBU	Kanın plazma bileşeni
B GRUBU	Kanın hücresel bileşeni
C GRUBU	Demir
D GRUBU	Demir+Şelatör
E BRUBU	Şelatör

A ve B gruplarına sırasıyla kanın plazma bileşenini ve kanın hücresel bileşenlerini enjekte ettik. Bu gruplarda kanı, her enjeksiyon öncesi anestezi vermeden tavşan kulak veninden aldık (Resim5). Sonrasında kanı 3000 devirde oda sıcaklığında 10 dakika santrifüj ettik. A grubuna santrifüj sonrası üste kalan kanın plazma bileşenini, B grubuna santrifüj sonrası kanın altta kalan hücresel bileşenini serum fizyolojik ile sulandırılarak enjekte ettik. Enjeksiyon miktarını tavşanların ağırlığına göre -her 300 gr'a 0.1 cc olacak şekilde- belirledik. Her gruba baticon ile antisepsi uyguladıktan sonra, haftada 3 er kez olmak üzere 12 hafta boyunca anestezi vermeden sağ dize intraartiküler enjeksiyonları yaptık (114). Diğer dizleri (sol) kontrol grubu olarak atadık. Her tavşana her zaman kendi otolog kan ürünlerini enjekte ettik (Resim 6).



Resim 5: Tavşan kulak veninden kan alma



Resim 6: Kan ve santrifüj tüpleri

C, D ve E gruplarına sırasıyla demir, demir+şelatör ve şelatör enjekte ettik. Demir preparatı makrofajların fagosite edebileceği boyut dikkate alınarak insan demir eksikliği anemisinde kullanılan Fe^{+3} (ferrik) hidroksit sükrözü (Venofer IV Abdi İbrahim) seçtik (115) (Resim7). Enjeksiyon miktarını 2 cc kan ile kaybedilen demir miktarı kadar demir preparatını

hesaplayarak belirledik(1mg Fe⁺³). Belirlenen miktardaki demiri C grubu için 1 cc'ye D grubu için 0.5 cc'ye sulandırdık. Şelatör olarak ise; yine insanlarda aşırı biriken demiri bağlamak için kullanılan desferoksamin metansülfonatı (Desferal 500 mg IV Novartis) kullandık (Resim 7). Doz ayarlaması 2cc kandaki demiri bağlayacak yeterlilikteki şelatör miktarını hesaplayarak belirledik (25 mg desferoksamin metansülfonat). Belirlenen miktardaki şelatörü D grubu için 0.5 cc'ye E grubu için 1 cc'ye sulandırdık. D grubunda (demir+şelatör grubu) daha önce hazırlanan 1 mg Fe⁺³ ve 25 mg desferoksamin metansülfonatı beraber karıştırarak toplamda 1 cc olacak şekilde hazırladık. Yine her gruba baticon ile antisepsi uyguladıktan sonra haftada 3 er kez olmak üzere 12 hafta boyunca sağ dize aneztezi vermeden intraartiküler enjeksiyonları yaptık. Diğer dizleri (sol) kontrol grubu olarak atadık.



Resim 7: İnteraartiküler enjeksiyon için kullanılan ilaçlar

Çalışmamızın 6. 7. ve 11. enjeksiyon zamanlarında sırasıyla C4, A7 ve B5 isimli tavşanlarımız kafeslerinde ölü buldukları için çalışmamıza sonradan onların yerini alan 3 yeni tavşan ekledik. Eklenen tavşanlara 12 hafta boyunca eksiksiz olarak enjeksiyonlarını yaptık. Ayrıca çalışmamız boyunca bazı hayvanlarımızda uzman veteriner hekimimizce teşhis edilen uyuz (cheyletiella parasitivorax) hastalığına yönelik tedavileri uyguladık.

3.2. Sakrifikasyon ve Hazırlık :



Resim 8a, b, c: Deney hayvanları sakrifikasyonu

12 haftanın sonunda deneklerimizi ketamin (60 mg/mL) ve ksilazin(8 mg/mL) kokteyl içinde 0.1-0.2 mL/250 g'dan daha fazla doz ile sakrifiye ettik. (Resim 8a,b,c) Sakrifiye ettikten sonra deneklerimizin her iki dizine -eklem seviyesinden ikişer cm uzakta olacak şekilde- femur ve tibiaya osteotomi uyguladık. Osteotomi uyguladığımız sağ ve sol dizleri, sol dizi kontrol grubu olarak atayarak ayrı ayrı kaplarda %10 tamponlanmış nötral formaldehit çözeltisinde 24-48 saat süreyle tespit ettik. Sonrasında hem sağ hem de sol dizi çevre yumuşak dokulardan diseke ederek diz eklemi açığa çıkardık ve %20'lik formik asit çözeltisinde 7-10 gün süreyle dekalsifiye ettik. Dekalsifikasyon işlemi sonrasında eklemi, 1'er cm proksimali ve distalinden transvers planda kestik. Daha sonra sagittal planda eklemi üç dilime ayırarak tamamını örnekledik (Resim 9 a,b,c). Rutin doku takibi sonrası parafine gömülen dokulardan, 4 µm kalınlığında seri kesitler alarak kesitleri deparafinize ettik. Alınan kesitleri hematoksilin-eozin (H&E) ile boyadık ve histolojik incelemeye hazır hale getirdik.



Resim 9 a,b,c : Deney hayvanları diz eklemi sagittal plan kesitleri

3.3. Makroskopik değerlendirme:

Çalışmamızda makroskopik olarak sakrifikasyon öncesinde eklem bütünlüğüne, hareket açıklığına, atrofi olup olmadığına, ısı artışına ve eklem rengine baktık. Ayrıca sakrifikasyon sonrası çalışmanın belli aşamalarında intra artikuler ve ekstra artiküler yapıları boyut, renk ve içerik açısından değerlendirdik.

3.4. Mikroskopik Değerlendirme:

Histolojik değerlendirmeyi, standart ışık mikroskopunda (Olympus BX50) çalışmaya ait diğer verilere kör olarak yaptık. Histolojik incelemede sinoviyal dokular, kıkırdaklar ve artroz bulguları bağımsız patolojiler tarafından incelendi. Eklem yüzeyinde izlenen bulguları, Colombo ve arkadaşları tarafından tanımlanan histolojik sınıflamayı modifiye ederek sınıflandırdık. Kıkırdakta ve eklem yüzeyinde (kıkırdak ve artroz bulguları) süperfisyal tabaka kaybına, fibrilasyona, fissüre, kondrosit düzensizliğine, kondrosit kaybına/nekrozuna, pannus oluşumuna, ülserasyon ve erozyon varlığına bakarak toplam yedi parametrede bulguların ciddiyetine göre artacak şekilde 0-3 arasında skorlama yaptık (Tablo 6). Maksimum skoru (en iyi sonuç: 0, en kötü sonuç: 21) 21 olacak şekilde değerlendirmeye aldık. Colombo ve ark. tarafından tanımlanmış olan skorlama sisteminin orijinalinde yer alan derece 4 olarak gruplandırılan ve her parametre için en ileri evreye karşılık gelen bulgular bizim çalışmamızda az olduğu için derece 3 ve derece 4 kategorilerini birleştirerek değerlendirilmemizi yaptık (116). Yine orijinal skorlamada bulunan 'osteofit oluşumu' parametresi, bizim çalışmamızda iyi gelişmiş osteofit izlenmediği için değerlendirmeden çıkardık.

Ayrıca sinoviyal dokudaki değişiklikleri Madhok ve arkadaşlarının çalışmasındaki kriterleri baz alarak değerlendirdik (117). Bu kriterlere ek olarak papiller proliferasyonu, hemosiderin birikimini, histiyosit kümelerinin olmasını göz önünde bulundurarak bulguların ciddiyetine göre artan 0-3 arasında derecelendirme yaptık (Tablo 7).

Gözlenen diğer mikroskopik değişiklikleri de (dejenerans, kistik değişiklikler, perivasküler lenfoplazmasiter infiltrasyon, enfeksiyon varlığı vb) ayrıca kaydettik.

Tablo 6: Kıkırdağın ve artroz bulgularının histopatolojik değerlendirme kriterleri ve skorum sistemi (Colombo ve ark.)

Eklem kıkırdak bozukluğu	Skorlar			
	0	1	2	3
Süperfisyal tabaka kaybı	Yok	Az	Orta	Belirgin
Fibrilasyon	Yok	Az	Orta	Yaygın
Fissür	Yok	Küçük	Orta	Büyük
Kondrositdezorganizasyonu	Yok	Az	Orta	Belirgin
Kondrosit kaybı/nekrozu	Yok	Az	Orta	Yaygın
Pannus	Yok	Küçük alanda	Belli alanda	Birçok alanda
Ülserasyon-erozyon	Yok	Küçük	Orta	Büyük

Maksimum skor 21

Tablo 7: Sinoviyal dokuların histopatolojik değerlendirme kriterleri ve skorum sistemi (Madhok ve ark.)

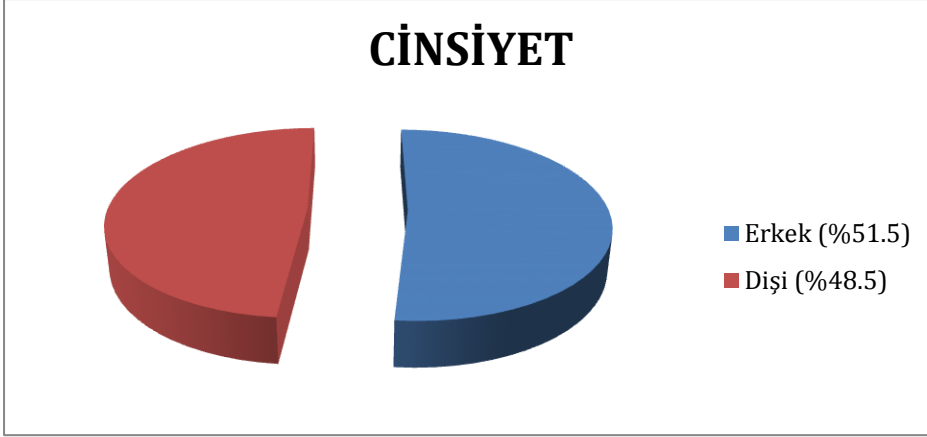
Derece 0	Sinovyal hipertrofi veya yangısal reaksiyon yok.
Derece I	Hafif sinovyal proliferasyon mevcut, belirgin yangı izlenmiyor. Hemosiderinle yüklü seyrek makrofajlar dikkati çekiyor. Sinovyal tabaka kalınlığı 10 hücre sırasından az
Derece II	Sinovyal proliferasyon belirgin veya papiller sinovyal hiperplazi izleniyor. Kronik lenfoplazmasiter hücrelerle karakterli sinoviyal mevcut. Hemosiderinle yüklü makrofajlar yoğun. Sinovyal tabaka kalınlığı 10 hücreden az
Derece III	Belirgin sinoviyal ve sinovyal proliferasyon mevcut. Geniş tabakalar yapmış yoğun hemosiderinle yüklü makrofaj toplulukları gözleniyor Sinovyal tabaka kalınlığı 10 hücre sırasını geçiyor

3.5. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirmeleri IBM SPSS 20 programı ile gerçekleştirdik. Tanımlayıcı istatistik yaptık. Histolojik sonuçları çalışma ve aynı deneklerin girişim yapılmamış dizlerinden oluşan kontrol grupları arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırdık. İstatistiksel anlamlılık düzeyini olarak $p < 0.05$ belirledik. Çalışma gruplarının histolojik sonuçlarını kendi aralarında Kruskal-Wallis varyans analizini kullanarak karşılaştırdık. İstatistiksel anlamlılık düzeyini yine $p < 0.05$ olarak belirledik. Posthoc analiz için Mann-Whitney U testini kullandık. Grupların kendi içinde karşılaştırılmasında 10 adet kombinasyon bulunduğu için anlamlılık düzeyini $p < 0.005$ olarak belirledik. Çapraz tablolarda Pearson Ki kare testini kullandık.

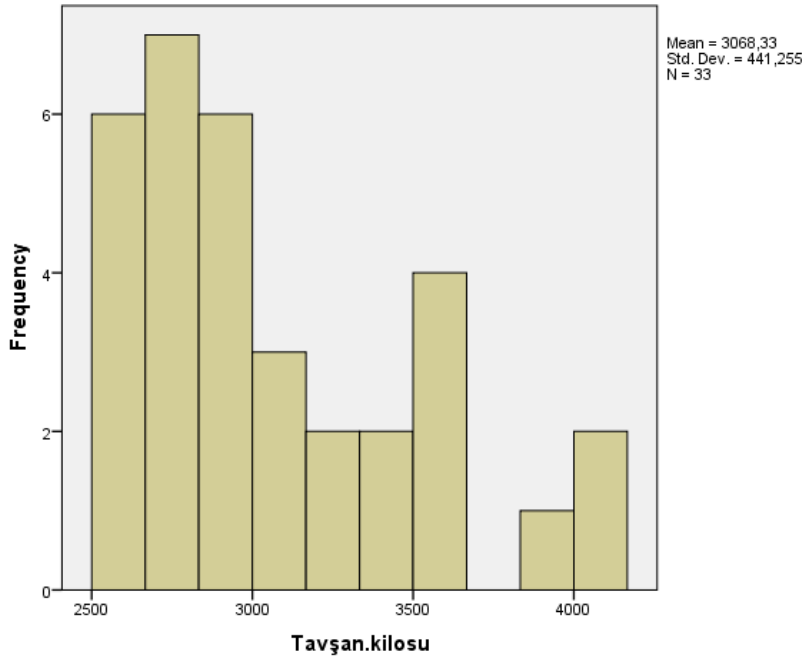
4. BULGULAR

Deneysel çalışmamıza 35 adet tavşan dahil ettik. Tavşanların 18'i erkek (%51.4) ve 17'si (%48.6) dişiydi. İki hayvan (%5.7) çalışma sonu yapılan histolojik değerlendirmeler neticesinde enfeksiyon varlığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldığı için değerlendirmeyi 33 tavşan üzerinden yaptık. Çıkarılan tavşanlar sırası ile kanna hücresel bileşeninin verildiği B grubunun beşinci tavşanı (B5) ve yalnızca şelatörün verildiği E grubunun beşinci tavşanıydı(E5). Geriye kalan 33 tavşanın 17'si erkek (%51.5) 16'sı dişiydi (%48.5) (Şekil 2).



Şekil 2 : Tavşan cinsiyet dağılımı

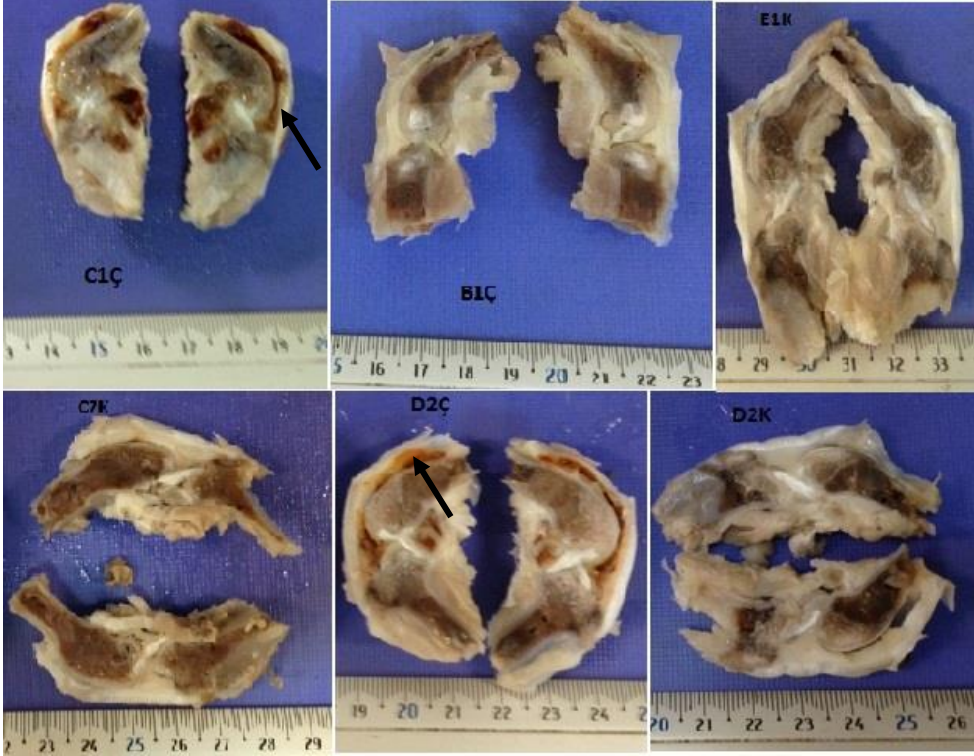
Ortalama ağırlıkları 3068 ($\pm 441,25$ sd) idi (en küçük 2520gr en büyük 4115 gr) (Şekil 3).Dişi ve erkek hayvanları gruplara rastgele seçtik.



Şekil 3 : Tavşan kilo dağılımı

4.1. Makroskopik bulgular:

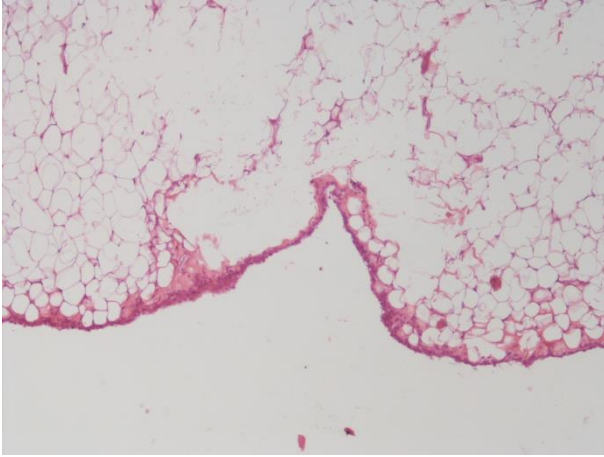
Değerlendirmeye alınan tavşanlarda sakrifikasyon sırasında fizik muayenelerinde ve eklem hareket açıklıklarında patolojik bulgu saptamadık. Eritem, ısı artışını görmedik. Asit takipleri sonucu alınan sagittal kesitlerde demir, demir+şelatör alan gruplarda (%40) (sırasıyla C ve D grupları) kontrol dizlere ve diğer gruplara göre eklem içerisinde kahverengi pigmentasyonlar gördük (Resim10).



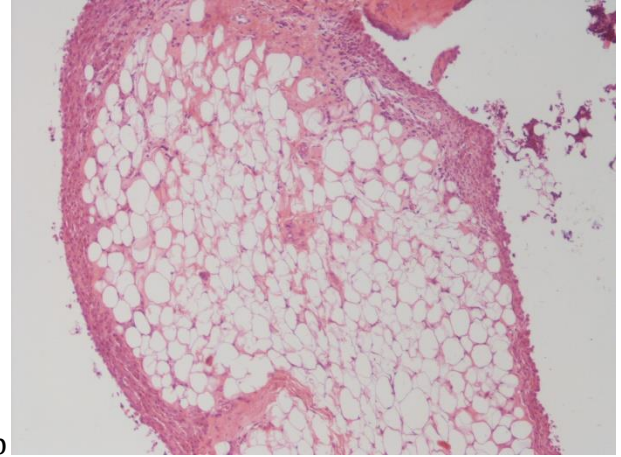
Resim 10 : Makroskopik eklem bulguları

Hayvanların 16'sında (%45.7) kontrol dizlerine göre makroskopik olarak sinoviyal doku hacimlerinde artış saptadık. Bunun dışında eklemde gros olarak osteofit, pannus, ülser, fissür oluşumu benzeri artrit bulgularını görmedik.

4.2. Mikroskopik bulgular



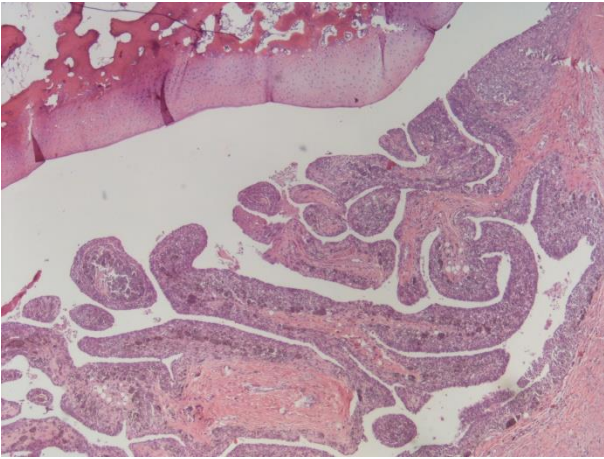
a



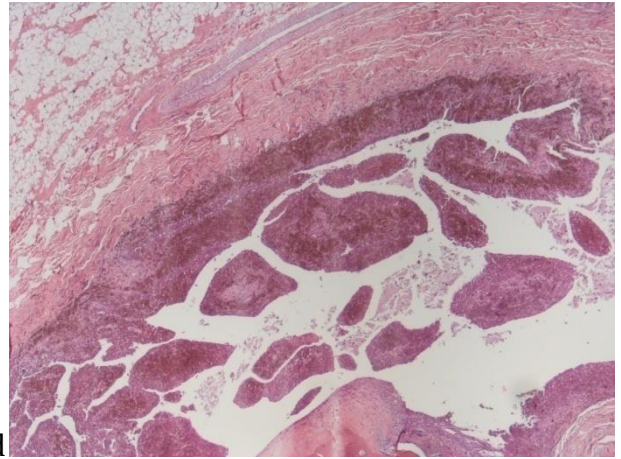
b

Resim 11 a : Derece 0 sinoviyal doku (Sinovyal hipertrofi veya yangısal reaksiyon yok).

Resim 11 b : Derece I sinoviyal doku (Hafif sinovyal proliferasyon mevcut, belirgin yangı izlenmiyor. Hemosiderinle yüklü seyrek makrofajlar dikkati çekiyor. Sinovyal tabaka kalınlığı 10 hücre sırasından az)



c

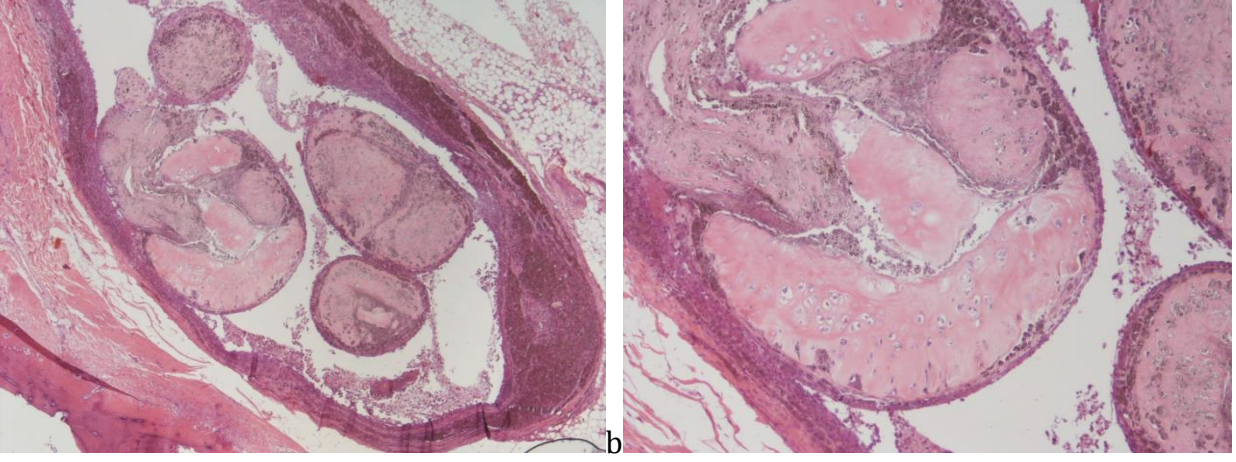


d

Resim 11 c : Derece II (Sinovyal proliferasyon belirgin veya papiller sinovyal hiperplazi izleniyor. Kronik lenfoplazmasiter hücrelerle karakterli sinovit mevcut.Hemosiderinle yüklü makrofajlar yoğun. Sinovyal tabaka kalınlığı 10 hücreden az)

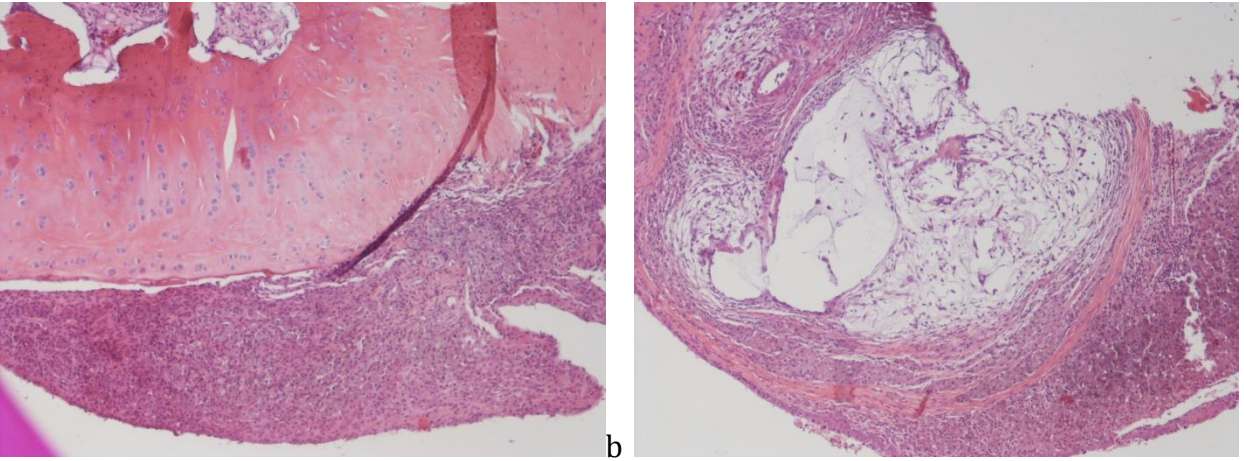
Resim 11 d : Derece III (Belirgin sinovit ve sinovyal proliferasyon mevcut. Geniş tabakalar yapmış yoğun hemosiderinle yüklü makrofaj toplulukları gözleniyor Sinovyal tabaka kalınlığı 10 hücre sırasını geçiyor)

Kimi eklemlerde artroz derecesine bağlı olarak bazı alanlarda Derece II-III sinoviyal değişikliklerin yanı sıra kıkırdak hasarını gösteren eklem kıkırdağı parçalarını sinoviyal doku içinde gördük.(Resim 12)



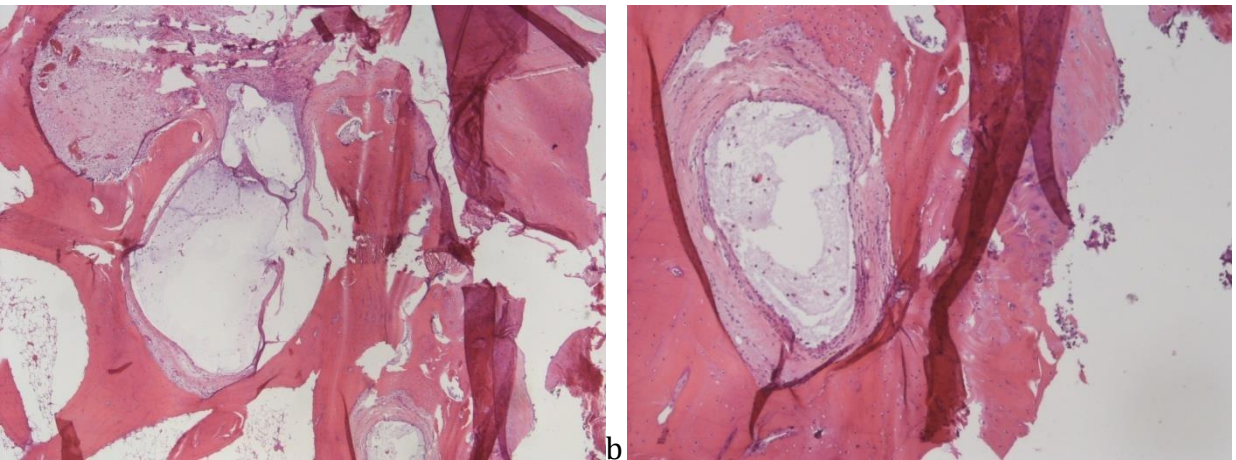
Resim 12 a,b : Sinoviya içerisindeki kırıkta parçaları

Histopatolojik olarak görülen bulgulardan bazıları; pannus, subkondral kist, sinoviyal kist idi.(Resim 13,14)



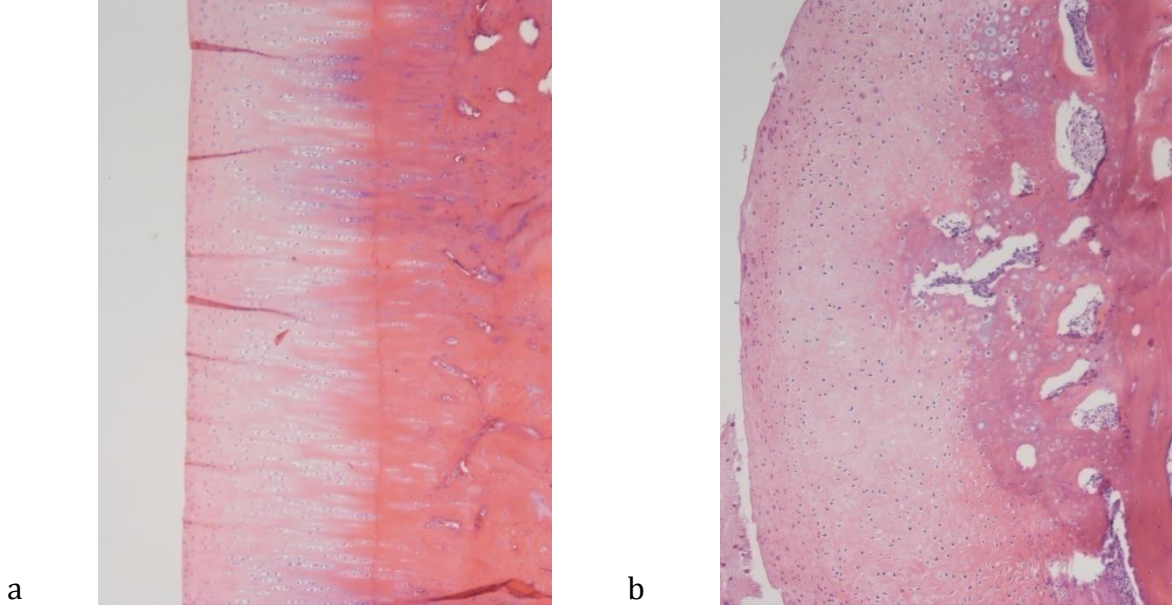
Resim 13 a : Pannus sinoviya ve kapiller proliferasyon eklem kırığının yüzeyini örtmekte

Resim 13 b : Sinoviyal kist



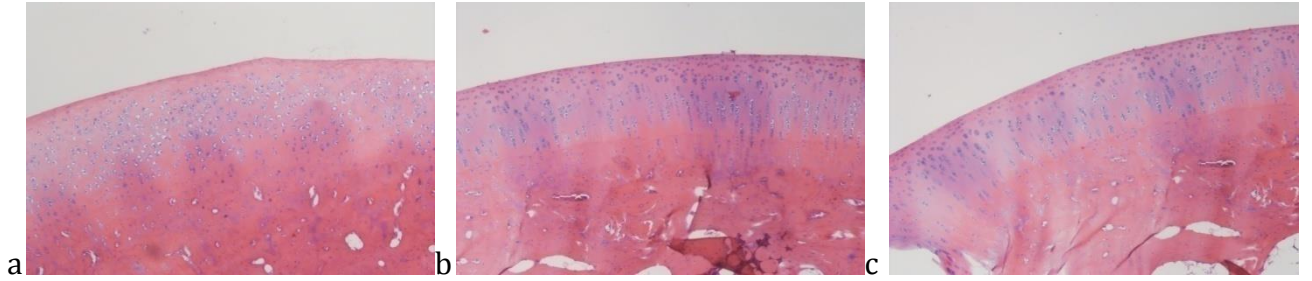
Resim 14 a,b : Subkondral kist

Kıkırdaklarda ise kondrosit dezorganizasyonu, yüzeysel tabaka kaybı ve kondrosit kaybı/nekrozu görüldü. (Resim 15,16)



Resim 15 a : Normal görünümde eklem kıkırdağı kondrositleri kolumnar düzenlenme mevcut nekroz yok kondrosit kaybı yok eklem kıkırdak yüzeyi düzgün tidemark izleniyor

Resim 15 b : Kondrosit dezorganizasyonu ve yüzeysel doku kaybı tidemark silinmiş



Resim 16 a,b,c : Kondrosit disorganizasyonu kolumnar dizilim kaybolmuş ve yüzeysel kondrosit kaybı subkondral kemikte skleroz tidemark belirgin değil

Çalışmamızda deneklerimizden aldığımız histopatolojik örneklerin skorlama sonuçları; sırasıyla çalışma ve kontrol gruplarında Tablo 8 ve Tablo 9'da belirtildi.

Tablo 8: Çalışma grubu histolojik skorlaması

		Süperfisyal tabaka kaybı	fibrilasyon	fissür	Kondrosit dezorganizasyonu	Kondrosit kaybı/nekrozu	pannus	Ülserasyon /erozyon	toplam skor		Sinovyal anormallik
	ağırlık	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç		Ç
A1	3530	1	0	0	1	0	0	0	2	A1	1
A2	3065	0	0	0	1	0	0	0	1	A2	1
A3	2720	0	0	0	1	0	0	0	1	A3	1
A4	2595	0	0	0	2	0	0	0	2	A4	1
A5	2805	0	0	0	1	0	0	0	1	A5	2
A6	2780	1	0	1	1	1	0	0	4	A6	2
A7	3380	1	0	0	1	1	0	0	3	A7	1
B1	2860	1	0	0	2	0	0	0	3	B1	2
B2	2990	1	0	0	3	1	0	0	5	B2	3
B3	2760	2	0	0	3	0	0	0	5	B3	2
B4	2995	1	0	1	1	1	0	0	4	B4	1
B6	2805	2	0	2	1	2	0	0	7	B6	2
B7	2670	3	0	0	1	0	0	0	4	B7	2
C1	2520	3	0	3	2	3	0	0	11	C1	3
C2	4115	2	1	0	2	2	1	0	8	C2	3
C3	3330	1	0	0	2	1	1	0	5	C3	3
C4	2910	3	0	1	3	1	0	0	8	C4	2
C5	3510	3	0	0	3	3	0	0	9	C5	3
C6	2520	2	1	0	2	1	0	0	6	C6	3
C7	3880	3	1	0	3	2	3	3	15	C7	3
D1	3160	3	0	0	2	1	0	0	6	D1	3
D2	2610	2	1	0	2	2	2	1	10	D2	3
D3	2980	2	1	0	3	1	0	0	7	D3	3
D4	3350	3	0	0	3	2	0	0	8	D4	3
D5	2760	2	0	0	2	1	0	3	8	D5	3
D6	3330	3	3	1	2	3	2	3	17	D6	3
D7	2860	1	0	0	3	1	1	1	7	D7	3
E1	3510	1	0	0	2	0	0	0	3	E1	2
E2	4040	1	0	0	1	2	0	0	4	E2	0
E3	3600	1	0	0	1	1	0	0	3	E3	1
E4	2525	1	0	0	1	0	0	0	2	E4	1
E6	2660	1	0	0	0	0	0	0	1	E6	2
E7	3130	1	0	0	1	2	1	0	5	E7	2

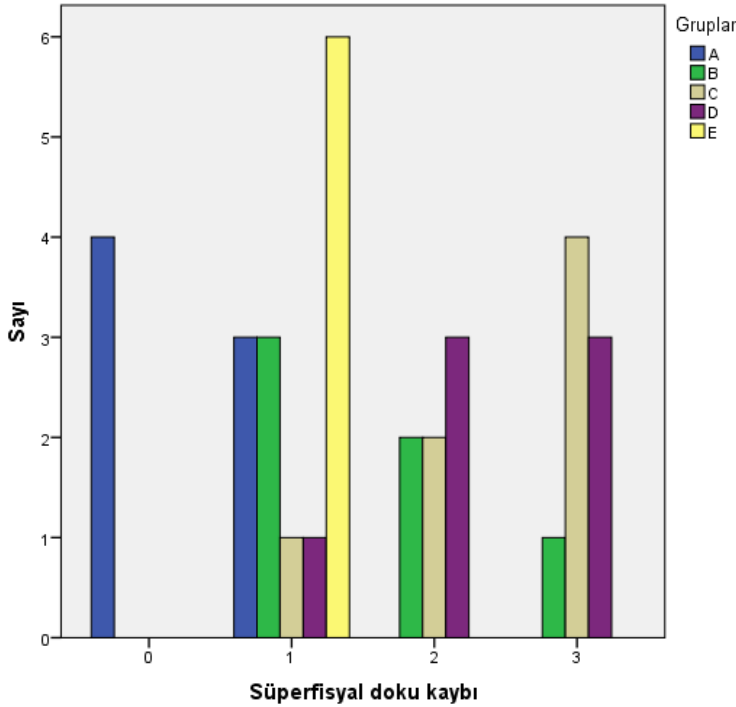
Tablo 9: Kontrol grubu histolojik skorlaması

		Süperfisyal tabaka kaybı	Fibrilasyon	Fissür	Kondrosit dezorganizasyonu	Kondrosit kaybı /nekrozu	pannus	Ülserasyon /erozyon	toplam skor		Sinovyal anormallik
	ağırlık	K	K	K	K	K	K	K	K		K
A1	3530	0	0	0	0	0	0	0	0	A1	0
A2	3065	0	0	0	0	0	0	0	0	A2	0
A3	2720	0	0	0	0	0	0	0	0	A3	0
A4	2595	0	0	0	0	0	0	0	0	A4	0
A5	2805	0	0	0	0	0	0	0	0	A5	0
A6	2780	0	0	0	0	0	0	0	0	A6	0
A7	3380	0	0	0	0	0	0	0	0	A7	0
B1	2860	0	0	0	0	0	0	0	0	B1	0
B2	2990	0	0	0	1	0	0	0	1	B2	0
B3	2760	0	0	0	0	0	0	0	0	B3	0
B4	2995	0	0	0	0	0	0	0	0	B4	0
B6	2805	0	0	0	0	0	0	0	0	B6	0
B7	2670	0	0	0	0	0	0	0	0	B7	0
C1	2520	0	0	0	1	0	0	0	1	C1	0
C2	4115	0	0	0	0	0	0	0	0	C2	0
C3	3330	0	0	0	1	0	0	0	1	C3	0
C4	2910	1	0	0	1	0	0	0	2	C4	0
C5	3510	0	0	0	0	0	0	0	0	C5	0
C6	2520	0	0	0	0	0	0	0	0	C6	0
C7	3880	0	0	0	0	0	0	0	0	C7	0
D1	3160	1	0	0	0	0	0	0	1	D1	0
D2	2610	0	0	0	0	0	0	0	0	D2	0
D3	2980	0	0	0	0	1	0	0	1	D3	0
D4	3350	0	0	0	0	0	0	0	0	D4	0
D5	2760	0	0	0	0	0	0	0	0	D5	0
D6	3330	1	0	0	0	1	0	0	2	D6	0
D7	2860	1	0	0	0	0	0	0	1	D7	0
E1	3510	0	0	0	0	0	0	0	0	E1	0
E2	4040	0	0	0	0	0	0	0	0	E2	0
E3	3600	0	0	0	0	0	0	0	0	E3	0
E4	2525	0	0	0	0	0	0	0	0	E4	0
E6	2660	0	0	0	0	0	0	0	0	E6	0
E7	3130	0	0	0	0	0	0	0	0	E7	0

Tablo 10 : Süperfisyal doku kaybının gruplara yüzdelik dağılımı

	Süperfisyal doku kaybı					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	4 57,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 12,1%
1	3 42,9%	3 50,0%	1 14,3%	1 14,3%	6 100,0%	14 42,4%
2	0 0,0%	2 33,3%	2 28,6%	3 42,9%	0 0,0%	7 21,2%
3	0 0,0%	1 16,7%	4 57,1%	3 42,9%	0 0,0%	8 24,2%
Toplam	7 100,0%	6 100,0%	7 100,0%	7 100,0%	6 100,0%	33 100,0%

Süperfisyal doku kaybı A grubunda derece0 4 tane(%57,1), derece1 3 tane(%42,9) idi. Derece2 ve 3 A grubunda hiç görülmedi. B grubunda derece1 3 tane(%50), derece2 2 tane(%33,3), derece3 1 tane(%16,7) idi. B grubunda derece0 hiç yoktu. C grubunda derece1 1 tane(%14,3), derece2 2 tane(%28,6), derece3 4 tane(%57,1) idi. C grubunda derece0 hiç yoktu. D grubunda derece1 1 tane(%14,3), derece2 3 tane(%42,9), derece3 3 tane idi(%42,9). D grubunda derece0 hiç yoktu. E grubunun hepsi toplam 6 tane(%100) derece1 idi. Diğer dereceler E grubunda hiç yoktu. Tüm gruplarda derece0 süperfisyal doku kaybı 4 tane(%12,1), derece1 14 tane(%42,4), derece2 7 tane(%21,2), derece3 8 tane(%24,2) idi (Tablo 10 Şekil 4).

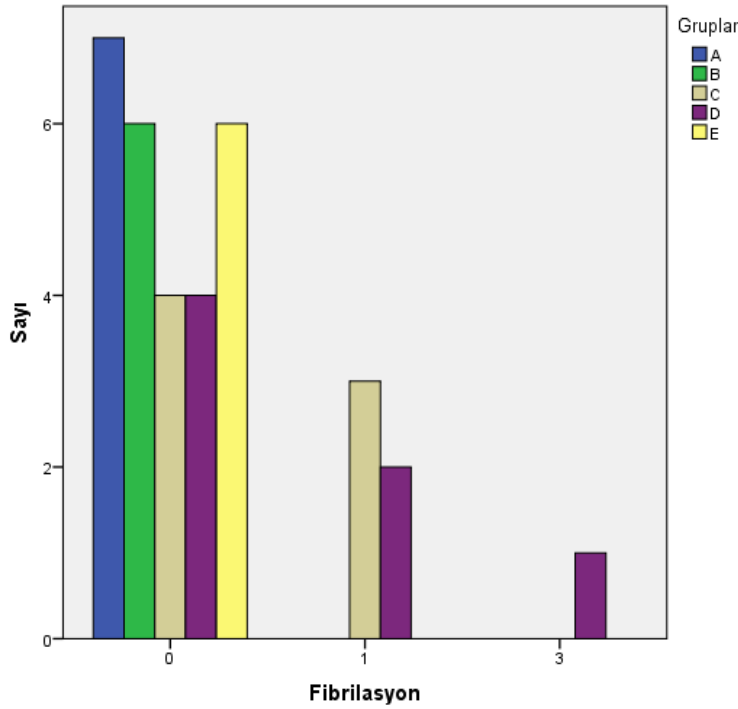


Şekil 4 : Süperfisyal doku kaybının gruplara sayısal dağılımı

Tablo 11 : Fibrilasyonun gruplara yüzdesel dağılımı

	Fibrilasyon					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	7 100,0%	6 100,0%	4 57,1%	4 57,1%	6 100,0%	27 81,8%
1	0 0,0%	0 0,0%	3 42,9%	2 28,6%	0 0,0%	5 15,2%
3	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 14,3%	0 0,0%	1 3,0%
Toplam	7 100,0%	6 100,0%	7 100,0%	7 100,0%	6 100,0%	33 100,0%

Fibrilasyon derecesi A grubundaki deneklerin hepsinde (n=7) 0'dı. A grubunda diğer derecelerde fibrilasyon görülmedi. B grubundaki deneklerin hepsi derece 0 (n=6) idi. B grubunda diğer derecelerde fibrilasyon yoktu. C grubunda derece0 4 tane(%57,1), derece1 3 tane(%42,9) idi. C grubunda derece2 ve derece 3 fibrilasyon yoktu. D grubunda derece0 4 tane(%57,1), derece1 2 tane(%28,6), derece3 1 tane idi(%14,3). D grubunda derece2 hiç yoktu. E grubunun hepsi toplam 6 tane(%100) derece0 idi. Diğer dereceler E grubunda hiç yoktu Tüm gruplarda derece0 fibrilasyon 27 tane(%81,8), derece1 5 tane(%15,2), derece3 1 tane(%3) idi. Derece2 fibrilasyon tüm gruplarda hiç yoktu (Tablo 11 Şekil 5).

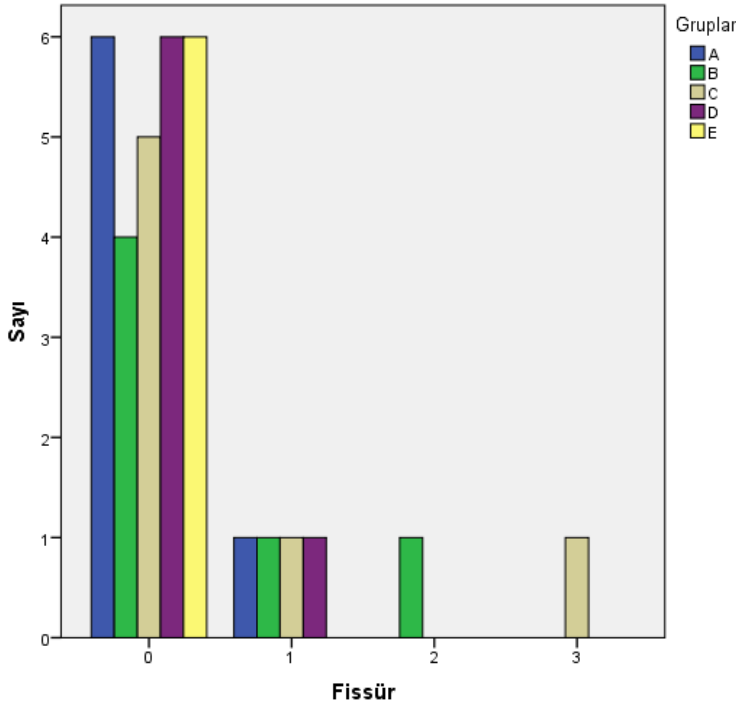


Şekil 5 : Fibrilasyon derecesinin gruplardaki sayısal dağılımı

Tablo 12 : Fissürün gruplara yüzdesel dağılımı

	Fissür					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	6 85,7%	4 66,7%	5 71,4%	6 85,7%	6 100,0%	27 81,8%
1	1 14,3%	1 16,7%	1 14,3%	1 14,3%	0 0,0%	4 12,1%
2	0 0,0%	1 16,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 3,0%
3	0 0,0%	0 0,0%	1 14,3%	0 0,0%	0 0,0%	1 3,0%
Toplam	7 100,0%	6 100,0%	7 100,0%	7 100,0%	6 100,0%	33 100,0%

Fissür derecesi A grubunda derece0 6 tane(%85,7) derece1 1 tane(14,3) idi. A grubunda diğer derecelerde fissür görülmedi. B grubunda derece0 4 tane(%66,7) derece1 1 tane(%16,7), derece2 1 tane(%16,7) idi. B grubunda derece3 fissür yoktu. C grubunda derece0 5 tane(%71,4), derece1 1 tane(%14,3), derece3 1 tane(%14,3) idi. C grubunda derece2fissür yoktu. D grubunda derece0 6 tane(%85,7), derece1 1 tane(%14,3) idi. D grubunda derece2 ve derece3 hiç yoktu. E grubunun hepsi toplam 6 tane(%100) derece0 idi. Diğer dereceler E grubunda hiç yoktu Tüm gruplarda derece0 fissür 27 tane(%81,8), derece1 4 tane(%12,1), derece2 1 tane(%3) ve derece3 1 tane(%3) idi. (Tablo 12 Şekil 6).

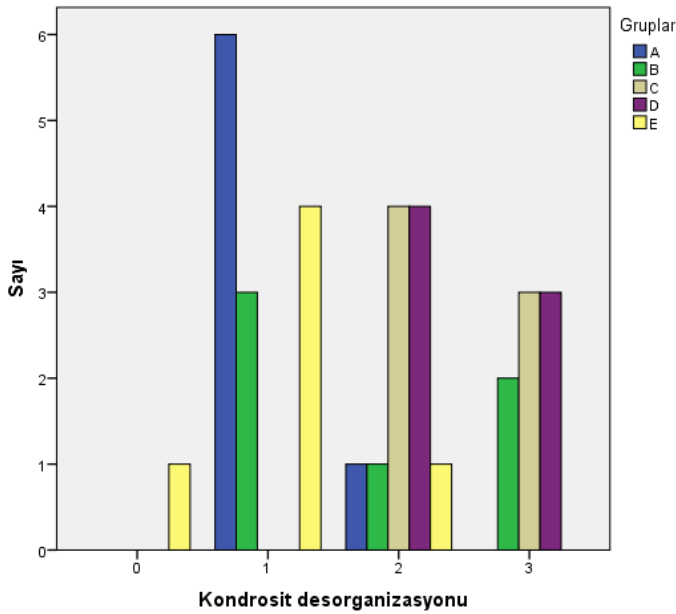


Şekil 6 : Fissürün gruplara sayısal dağılımı

Tablo 13 : Kondrosit dezorganizasyonunun gruplara yüzdesel dağılımı

	Kondrosit dezorganizasyonu					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 16,7%	1 3,0%
1	6 85,7%	3 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 66,7%	13 39,4%
2	1 14,3%	1 16,7%	4 57,1%	4 57,1%	1 16,7%	11 33,3%
3	0 0,0%	2 33,3%	3 42,9%	3 42,9%	0 0,0%	8 24,2%
Toplam	7 100,0%	6 100,0%	7 100,0%	7 100,0%	6 100,0%	33 100,0%

Kondrosit dezorganizasyonu derecesi A grubunda derece1 6 tane(%85,7), derece2 1 tane(%14,3) idi. A grubunda derece0 ve derece3 kondrosit dezorganizasyonu görülmedi. B grubunda derece1 3 tane(%50), derece2 1 tane(%16,7), derece3 2 tane(%33,3) idi. B grubunda derece0kondrosit dezorganizasyonu yoktu. C grubunda derece2 4 tane(%57,1), derece3 3 tane(%42,9) idi. C grubunda derece0 ve derece1 kondrosit dezorganizasyonu yoktu. D grubunda derece2 4 tane(%57,1), derece33 tane(%42,9) idi. D grubunda derece0 ve derece1 kondrosit dezorganizasyonu hiç yoktu. E grubunda derece0 1 tane(%16,7), derece1 4 tane(%66,7) derece2 1 tane(%16,7) idi. E grubunda derece3 yoktu. Tüm gruplarda derece0 kondrosit dezorganizasyonu 1 tane(%3), derece1 13 tane(%39,4), derece2 11 tane(%33,3) derece3 8 tane(%24,2) idi(Tablo13 Şekil 7).

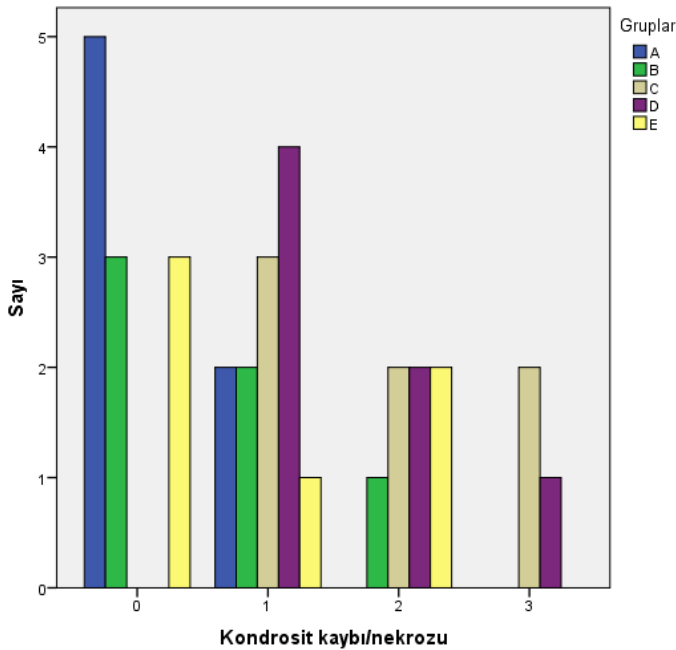


Şekil 7 : Kondrosit dezorganizasyonunun gruplara sayısal dağılımı

Tablo 14 : Kondrosit kaybı/nekrozunun gruplara yüzdesel dağılımı

	Kondrosit kaybı/nekrozu					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	5 71,4%	3 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 50,0%	11 33,3%
1	2 28,6%	2 33,3%	3 42,9%	4 57,1%	1 16,7%	12 36,4%
2	0 0,0%	1 16,7%	2 28,6%	2 28,6%	2 33,3%	7 21,2%
3	0 0,0%	0 0,0%	2 28,6%	1 14,3%	0 0,0%	3 9,1%
Toplam	7 100,0%	6 100,0%	7 100,0%	7 100,0%	6 100,0%	33 100,0%

Kondrosit kaybı/nekrozu derecesi A grubunda derece0 5 tane(%71,4), derece1 2 tane(%28,6) idi. A grubunda derece2 ve 3 kondrosit kaybı/nekrozu görülmedi. B grubundaderece0 3 tane(%50), derce1 2 tane(%33,3) derece2 1tane(%16,7) idi. B grubunda derece3 kondrosit kaybı/nekrozu yoktu. C grubunda derece1 3 tane(%42,9), derece2 2 tane(%28,6), derece3 2 tane(%28,6) idi. C grubunda derece0 kondrosit kaybı/nekrozuyoktu. D grubunda derece1 4 tane(%57,1), derece2 2 tane(%28,6), derece3 1 tane idi(%14,3). D grubunda derece0 hiç yoktu. E grubundaderece0 3 tane(%50) derece1 1 tane(%16,7), derece2 2 tane(%33,3) idi. E grubunda derece3 yoktu. Tüm gruplarda derece0 kondrosit kaybı/nekrozu 11 tane(%33,3), derece1 12 tane(%36,4), derece2 7 tane(%21,3), derce3 3tane(%9,1) idi. (Tablo 14,Şekil 8).

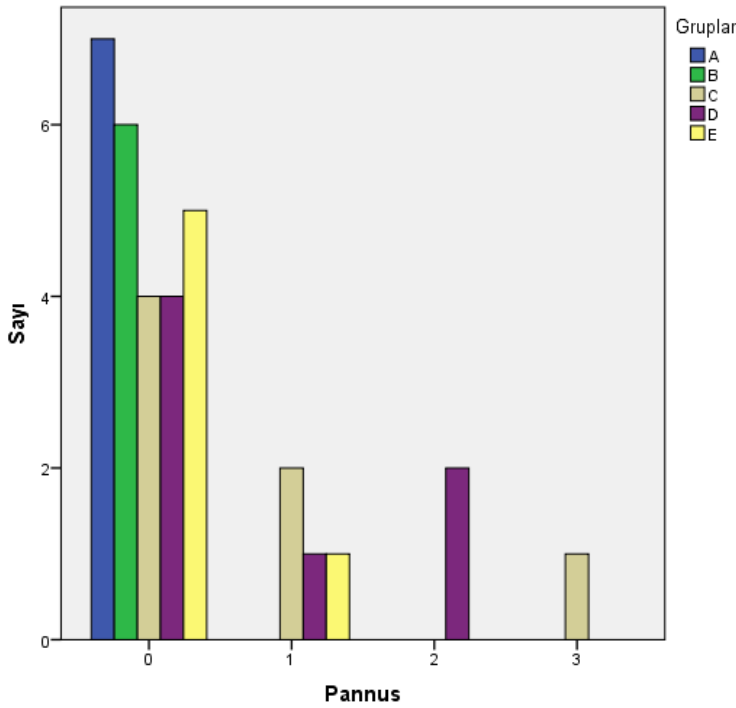


Şekil 8 :Kondrosit kaybı/nekrozunun gruplara sayısal dağılımı

Tablo 15 : Pannusun gruplara yüzdesel dağılımı

	Pannus					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	7 100,0%	6 100,0%	4 57,1%	4 57,1%	5 83,3%	26 78,8%
1	0 0,0%	0 0,0%	2 28,6%	1 14,3%	1 16,7%	4 12,1%
2	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 28,6%	0 0,0%	2 6,1%
3	0 0,0%	0 0,0%	1 14,3%	0 0,0%	0 0,0%	1 3,0%
Toplam	7	6	7	7	6	33

Pannus derecesi A grubundaki deneklerin hepsinde (n=7) 0'dı. A grubunda diğer derecelerde pannus görülmedi. Pannus derecesi B grubundaki deneklerin hepsinde (n=6) 0'dı. B grubunda diğer derecelerde pannus yoktu. C grubunda derece0 4 tane(%57,1), derece1 2 tane(%28,6), derece3 1 tane(%14,3) idi. C grubunda derece2 pannus yoktu. D grubunda derece0 4 tane(%57,1), derece1 1 tane(%14,3), derece2 2 tane idi(%28,6). D grubunda derece3 hiç yoktu. E grubunda derece0 5 tane(%83,3), derece1 1 tane(%16,7) idi. E grubunda derece2 ve 3 hiç yoktu. Tüm gruplarda derece0 pannus 26 tane(%78,8), derece1 4 tane(%12,1), derece2 2 tane(%6,1), derece3 1 tane(%3) idi. (Tablo 15 Şekil 9).

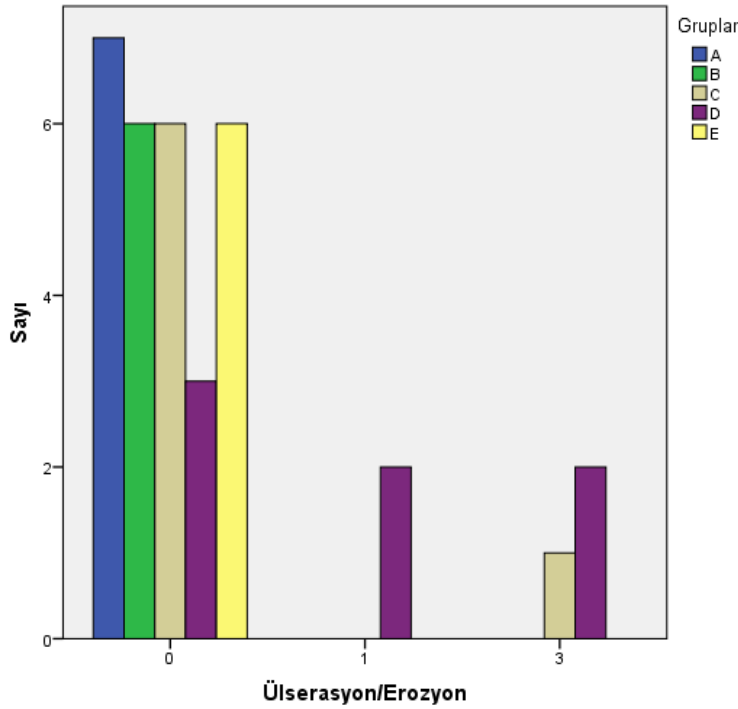


Şekil 9 : Pannusun gruplara sayısal dağılımı

Tablo 16 : Ülserasyon/Erozyonun gruplara yüzdesel dağılımı

	Ülserasyon/Erozyon					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	7 100,0%	6 100,0%	6 85,7%	3 42,9%	6 100,0%	28 84,8%
1	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 28,6%	0 0,0%	2 6,1%
3	0 0,0%	0 0,0%	1 14,3%	2 28,6%	0 0,0%	3 9,1%
Toplam	7 100,0%	6 100,0%	7 100,0%	7 100,0%	6 100,0%	33 100,0%

Ülserasyon/Erozyon derecesi A grubundaki deneklerin hepsinde (n=7) 0'dı. A grubunda diğer derecelerde Ülserasyon/Erozyon görülmedi. Ülserasyon/Erozyon derecesi A grubundaki deneklerin hepsinde (n=6) 0'dı. B grubunda diğer derecelerde Ülserasyon/Erozyon yoktu. C grubunda derece0 6 tane(%85,7), derece3 1 tane(%42,9) idi. C grubunda derece1 ve 2 Ülserasyon/Erozyon yoktu. D grubunda derece0 3 tane(%42,9), derece1 2 tane(%28,6), derece3 2 tane idi(%28,6). D grubunda derece2 hiç yoktu. Ülserasyon/Erozyon derecesi E grubundaki deneklerin hepsinde (n=6) 0'dı. Diğer dereceler E grubunda hiç yoktu. Tüm gruplarda derece0 Ülserasyon/Erozyon 28 tane(%84,8), derece1 2 tane(%6,1), derece3 3 tane(%9,1) idi. Derece2 Ülserasyon/Erozyon tüm gruplarda hiç yoktu (Tablo 16 Şekil 10).

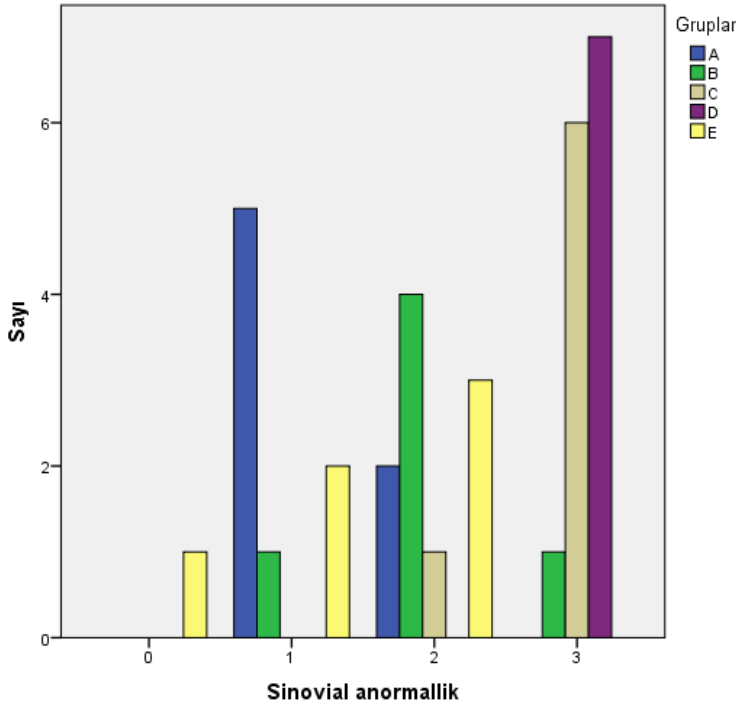


Şekil 10 : Ülserasyon/Erozyonun gruplara sayısal dağılımı

Tablo 17 : Sinoviyal Anormalliğin gruplara yüzdesel dağılımı

	Sinoviyal Anormallik					Toplam
	A	B	C	D	E	
0	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 16,7%	1 3,0%
1	5 71,4%	1 16,7%	0 0,0%	0 0,0%	2 33,3%	8 24,2%
2	2 28,6%	4 66,7%	1 14,3%	0 0,0%	3 50,0%	10 30,3%
3	0 0,0%	1 16,7%	6 85,7%	7 100,0%	0 0,0%	14 42,4%
Toplam	7 100,0%	6 100,0%	7 100,0%	7 100,0%	6 100,0%	33 100,0%

Sinoviyal Anormallik A grubunda derece1 5 tane(%71,4), derece2 2 tane(%28,6) idi. A grubunda derece0 ve 3 Sinoviyal Anormallik görülmedi. B grubunda derece1 1 tane(%16,7), derece2 4 tane(%66,7), derece3 1 tane(%16,7) idi. B grubunda derece0 Sinoviyal Anormallik yoktu. C grubunda derece2 1 tane(%14,3), derece3 6 tane(%85,7) idi. C grubunda derece0 ve 1 Sinoviyal Anormallik yoktu. D grubunun hepsi toplam 7 tane(%100) derece3 idi. D grubunda diğer dereceler hiç yoktu. E grubunda derece0 1 tane(%16,7), derece1 2 tane(%33,6), derece2 3 tane(%50) idi. E grubunda derece3 yoktu. Tüm gruplarda derece0 Sinoviyal Anormallik 1 tane(%3), derece1 8 tane(%24,2), derece2 10 tane(%30,3), derece3 14 tane(%42,4) idi(Tablo 17 Şekil 11).



Şekil 11 : Sinoviyal anormalliğin gruplara sayısal dağılımı

Tablo 18: Kıkırdak ve Artroz bulguların tanımlayıcı değerleri

	Çalışma	Kontrol
Gruplar	Ortanca	Ortanca
A	2,00 (min 1 maks 4)	0
B	4,50 (min 3 maks 7)	0 (min 0 maks 1)
C	8,00 (min 5 maks 15)	0 (min 0 maks 2)
D	8,00 (min6 maks 17)	1 (min 0 maks 2)
E	3,00 (min1 maks 5)	0

Tablo 19: Sinovial anormalliğin tanımlayıcı değerleri

	Çalışma	Kontrol
Gruplar	Ortanca	Ortanca
A	1,00 (min 1 maks 2)	0
B	2,00 (min 1 maks 3)	0
C	3,00 (min 2 maks 3)	0
D	3,00 (min3 maks 3)	0
E	1,50 (min 0 maks 3)	0

A grubunda çalışma grubunun kıkırdak ve artroz bulguları skor ortalaması 2.0 (± 1.15 sd), ortancası 2(min1 maks4) idi. Süperfisyal tabaka kaybı ortalaması 0,42, fibrilasyon ortalaması 0, fissür ortalaması 0,14, kondrosit dezorganizasyonu ortalaması 1,14, kondrosit kaybı/nekrozu ortalaması 0,28, pannus ortalaması 0, ülserasyon/erozyon ortalaması 0 idi.

A grubunda çalışma grubunun sinovial anormallik skor ortalaması 1,29($\pm 0,49$ sd), ortancası 1(min1 maks2)idi. (Tablo 20)

Tablo 20 : Grup A nın çalışma grubu skorlaması

		Süperfisyal tabaka kaybı	fibrilasyon	fissür	Kondrosit dezorganizasyonu	Kondrosit kaybı/nekrozu	pannus	Ülserasyon /erozyon		Sinovial anormallik
	ağırlık	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç		Ç
A1	3530	1	0	0	1	0	0	0	A1	1
A2	3065	0	0	0	1	0	0	0	A2	1
A3	2720	0	0	0	1	0	0	0	A3	1
A4	2595	0	0	0	2	0	0	0	A4	1
A5	2805	0	0	0	1	0	0	0	A5	2
A6	2780	1	0	1	1	1	0	0	A6	2
A7	3380	1	0	0	1	1	0	0	A7	1
Ortalamalar		0,42	0	0,14	1,14	0,28	0	0		1,29

B grubunda çalışma grubunun kıkırdak ve artroz bulguları skor ortalaması 4,67 (± 1.36 sd), ortancası 4.5(min3 maks7)idi. Süperfisyal tabaka kaybı ortalaması 1,66, fibrilasyon ortalaması 0, fissür ortalaması 0,5, kondrosit dezorganizasyonu ortalaması 1,83, kondrosit kaybı/nekrozu ortalaması 0,66, pannus ortalaması 0, ülserasyon/erozyon ortalaması 0 idi.

B grubunda çalışma grubunun sinoviyal anormallik skor ortalaması 2,00($\pm 0,63$ sd), ortancası 2,0(min1 maks3) idi. (Tablo 21)

Tablo 21 : Grup B nin çalışma grubu skorlaması

		Süperfisyal tabaka kaybı	fibrilasyon	fissür	Kondrosit dezorganizasyonu	Kondrosit kaybı/nekrozu	pannus	Ülserasyon /erozyon		Sinoviyal anormallik
	ağırlık	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç		Ç
B1	2860	1	0	0	2	0	0	0	B1	2
B2	2990	1	0	0	3	1	0	0	B2	3
B3	2760	2	0	0	3	0	0	0	B3	2
B4	2995	1	0	1	1	1	0	0	B4	1
B6	2805	2	0	2	1	2	0	0	B6	2
B7	2670	3	0	0	1	0	0	0	B7	2
Ortalamalar		1,66	0	0,5	1,83	0,66	0	0		2,0

C grubunda çalışma grubunun kıkırdak ve artroz bulguları skor ortalaması 8,86 ($\pm 3,33$ sd), ortancası 8(min5 maks15)idi. Süperfisyal tabaka kaybı ortalaması 2,43, fibrilasyon ortalaması 0,43, fissür ortalaması 0,57, kondrosit dezorganizasyonu ortalaması 2,43, kondrosit kaybı/nekrozu ortalaması 1,86, pannus ortalaması 0,71, ülserasyon/erozyon ortalaması 0,43 idi.

C grubunda çalışma grubunun sinoviyal anormallik skor ortalaması 2,86($\pm 0,37$ sd), ortancası 3,00(min2 maks3) idi. (Tablo 22)

Tablo 22 : Grup C nin çalışma grubu skorlaması

		Süperfisyal tabaka kaybı	fibrilasyon	fissür	Kondrosit dezorganizasyonu	Kondrosit kaybı/nekrozu	pannus	Ülserasyon /erozyon		Sinoviyal anormallik
	ağırlık	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç		Ç
C1	2520	3	0	3	2	3	0	0	C1	3
C2	4115	2	1	0	2	2	1	0	C2	3
C3	3330	1	0	0	2	1	1	0	C3	3
C4	2910	3	0	1	3	1	0	0	C4	2
C5	3510	3	0	0	3	3	0	0	C5	3
C6	2520	2	1	0	2	1	0	0	C6	3
C7	3880	3	1	0	3	2	3	3	C7	3
Ortalamalar		2,43	0,43	0,57	2,43	1,86	0,71	0,43		2,86

D grubunda çalışma grubunun kıkırdak ve artroz bulguları skor ortalaması 9 ($\pm 3,74$ sd), ortancası 8(min6 maks17) idi. Süperfişyal tabaka kaybı ortalaması 2,28, fibrilasyon ortalaması 0,57, fissür ortalaması 0,14, kondrosit dezorganizasyonu ortalaması 2,43, kondrosit kaybı/nekrozu ortalaması 1,57, pannus ortalaması 0,71, ülserasyon/erozyon ortalaması 1,14 idi. D grubunda çalışma grubunun sinoviyal anormallik skor ortalaması 3, ortancası 3(min ve maks3)idi. (Tablo 23).

Tablo 23 : Grup D nin çalışma grubu skorlaması

		Süperfişyal tabaka kaybı	fibrilasyon	fissür	Kondrosit dezorganizasyonu	Kondrosit kaybı/nekrozu	pannus	Ülserasyon/erozyon			Sinoviyal anormallik
	ağırlık	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç			Ç
D1	3160	3	0	0	2	1	0	0		D1	3
D2	2610	2	1	0	2	2	2	1		D2	3
D3	2980	2	1	0	3	1	0	0		D3	3
D4	3350	3	0	0	3	2	0	0		D4	3
D5	2760	2	0	0	2	1	0	3		D5	3
D6	3330	3	3	1	2	3	2	3		D6	3
D7	2860	1	0	0	3	1	1	1		D7	3
Ortalamalar		2,28	0,57	0,14	2,43	1,57	0,71	1,14			3

E grubunda çalışma grubunun kıkırdak ve artroz bulguları skor ortalaması 3 ($\pm 1,41$ sd), ortancası 3(min1 maks5) idi. Süperfişyal tabaka kaybı ortalaması 1, fibrilasyon ortalaması 0, fissür ortalaması 0, kondrosit dezorganizasyonu ortalaması 1, kondrosit kaybı/nekrozu ortalaması 0,83, pannus ortalaması 0,17, ülserasyon/erozyon ortalaması 0 idi.

E grubunda çalışma grubunun sinoviyal anormallik ortalaması 1,33($\pm 0,81$ sd), ortancası 1,5(min0 maks2) idi (Tablo 24).

Tablo 24 : Grup E nin çalışma grubu skorlaması

		Süperfişyal tabaka kaybı	fibrilasyon	fissür	Kondrosit dezorganizasyonu	Kondrosit kaybı/nekrozu	pannus	Ülserasyon/erozyon			Sinoviyal anormallik
	ağırlık	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç	Ç			Ç
E1	3510	1	0	0	2	0	0	0		E1	2
E2	4040	1	0	0	1	2	0	0		E2	0
E3	3600	1	0	0	1	1	0	0		E3	1
E4	2525	1	0	0	1	0	0	0		E4	1
E6	2660	1	0	0	0	0	0	0		E6	2
E7	3130	1	0	0	1	2	1	0		E7	2
Ortalamalar		1	0	0	1	0,83	0,17	0			1,33

Tavşanların kilosunun A, B, C, D, E gruplarına göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.444$). Yani tavşanların kilosunun gruplara göre dağılımı birbirine benzer nitelikte oldu.

Sinoviyal anormalliğin tüm çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu tespit edildi ($p=0,00$).

Kıkırdak ve artroz bulgularının tüm çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu tespit edildi ($p=0.00$). Yani yapılan enjeksiyonlar çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yarattığını gördük.

Sinoviyal anormalliklerden alınan puanların A,B,C,D ve E kontrol gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1.00$). Yani sinoviyal anormallikten alınan skor kontrol gruplarında birbirine benzer nitelikte oldu.

Kıkırdak ve artroz bulgularının kontrol grupları arasındaki dağılımından alınan puanların A,B,C,D ve E kontrol gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.049$). Kıkırdak ve artroz bulgularından alınan puanların A,B,C,D ve E kontrol gruplarının birbirleri arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.005$). Kıkırdak ve artroz bulgularından alınan skor kontrol gruplarında birbirine benzer nitelikte oldu.

Sinoviyal anormalliklerden alınan puanların tüm A,B,C,D ve E çalışma gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.00$). Çalışma gruplarının sinoviyal anormallikler açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında A grubu ile C grubu arasında($p=0,001$), A ile D grubu arasında($p=0,001$), B grubu ile D grubu arasında($p=0,004$), C grubu ile E grubu arasında($p=0,003$), D grubu ile E grubu arasında($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu bulgular sonucunda demirin ve demir+şelatörün, kanın plazma bileşenine göre daha çok sinoviyal değişikliğe sebep olduğu, demir+şelatörün kanın hücresel bileşenine oranla daha çok sinovial değişikliğe sebep olduğunu ve demirin ve demir+şelatörün, yalnızca şelatöre göre daha çok sinoviyal değişikliğe sebep olduğunu gözlemledik.

Kıkırdak ve artroz bulgularından alınan puanların A,B,C,D ve E çalışma gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.00$). Çalışma gruplarının kıkırdak ve artroz bulguları açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında A grubu ile C grubu arasında($p=0,002$), A grubu ile D grubu arasında($p=0,002$), C grubu ile E grubu arasında($p=0,003$) ve D grubu ile E grubu arasında($0,003$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu bulgular sonucunda demirin ve demir+şelatörün, kanın plazma bileşenine göre daha çok kıkırdak ve artroz bulgularına sebep olduğunu ve yine demirin ve demir+şelatörün, yalnızca şelatöre oranla daha fazla kıkırdak ve artroz bulgularına sebep olduğunu gözlemledik.

Kıkırdak ve artroz bulgularını teker teker tüm çalışma grubundaki tavşanlarla istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; yüzeysel doku kaybında ($p=0,00$), fibrilasyonda ($p=0,047$), kondrosit dezorganizasyonunda ($p=0,001$), kondrosit kaybı/nekrozunda ($p=0,011$), ülserasyon/erozyonda ($p=0,016$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken fissürde ($p=0,549$) ve pannusta ($p=0,114$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yaptığımız enjeksiyonlar yüzeysel doku kaybı oluşturmada, kondrosit dezorganizasyonunda, kondrosit kaybı/nekrozunda ve fibrilasyonda anlamlı anlamlı fark yaratmasına karşın, fissür ve pannus oluşturmada bu etkiyi göremedik.

A ile C gruplarının çalışma grupları arasında yüzeysel doku kaybı ($p=0,002$), kondrosit kaybı/nekrozu ($p=0,004$) ve kondrosit dezorganizasyonu ($p=0,002$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Yani demirin kanın plazma bileşenine oranla yüzeysel doku kaybı, kondrosit kaybı/nekrozu ve kondrosit dezorganizasyonu yapma etkisinin daha fazla olduğunu gördük.

A ile D gruplarının çalışma grupları arasında yüzeysel doku kaybı ($p=0,002$) ve kondrosit dezorganizasyonu ($p=0,002$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Yani demir+şelatörün kanın plazma bileşenine oranla yüzeysel doku kaybı, kondrosit kaybı/nekrozu ve kondrosit dezorganizasyonu yapma etkisinin daha fazla olduğunu gördük.

C ile E gruplarının çalışma grupları arasında yüzeysel doku kaybı ($p=0,004$) ve kondrosit dezorganizasyonu ($p=0,004$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Yani demirin

yalnızca Şelatöre oranla yüzeyel doku kaybı, ve kondrosit dezorganizasyonu yapma etkisinin daha fazla olduğunu gördük.

D ile E gruplarının çalışma grupları arasında kondrosit dezorganizasyonu ($p=0,002$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Yani demir+Şelatörün yalnızca Şelatöre oranla kondrosit dezorganizasyonu yapma etkisinin daha fazla olduğunu gördük.

5. TARTIŞMA

Hemartrozu; intrartiküler hematoma, şişlik, sinoviyal dokuya demir birikmesi, enflamatuvar hücrelerin dokulara yayılması, villus hipertrofisi ve sinoviyal doku damarlanmasında artış ile beraber olan süreç şeklinde özetlemek mümkündür. Eklem içi kanamalar bağ yaralanması ve intraartiküler kırıklarda (eklem travması) akut olarak oluşabildiği gibi hemofilik hastalardaki formuyla kronik olarak da görülür(118). Bu duruma gerek acil servislerde gerek ortopedi ve hematoloji kliniklerinde sıkça rastlanılır. Kronikleşen eklem içi kanamalar sonrası geri dönüşümsüz eklem hasarı oluşur. Jansen ve ark. yaptığı çalışmada tek eklem içi kanamanın bile eklem hasarına sebep olabildiği bildirilmiştir.(118)

Hemofilik hastalarda kanama genelde eklem içi olur. Kanamanın süresi ve kronikleşmesi eklem hasarının ciddiyetinin belirlenmesinde ana unsurdur. En çok tutulan eklemler diz, dirsek ve ayak bileğidir. Konig tarafından 1892'de ilk defa hemofilideki artrit eklem içi kanamadan kaynaklandığı belirtildi. Ancak 1950'de Swanton artritteki süreci tamamen tanımladı. Aledort ve ark. yaptığı 6 yıllık bir çalışmanın sonucunda hemofilik hastaların %90'ında 25 yaşına kadar 6 eklem varan poliartiküler eklem tutulumu olduğu gösterilmiştir. Hastalar hekimlere en çok ağrı ve fonksiyon kaybı ile başvururlar.(120) Hemofilik artropatinin görüntülenmesinde MR direkt grafinin aksine, yumuşak doku değişiklikleri ve demir birikimini göstermesi açısından son derece yararlı bilgiler sunmaktadır. Eklem içinde hemosiderin (demir) birikimi pigmente villonodüler sinovit, hemosiderotik sinovit ve sinovial hemanjiomlarda da görülebilir(121).

Kan kaynaklı eklem hasarının gelişimi tek bir sebebe bağlı olmayıp, oluşumunda sinoviyal dokuların ve kırıkdağın beraber etkilendiği multi faktoriyel etkiler mevcuttur. Yani eklem hasarının gelişmesinde hem osteoartritteki gibi dejeneratif süreç hem de romatoid artritteki gibi enflamasyona ait süreç etkili olmaktadır. Erken evredeki eklem değişiklikleri tam anlamıyla anlaşılabilir değildir (121). Öncelikle kan sinoviyal dokuda hemosiderin şeklinde birikir. Daha sonra sinoviyal dokudaki monosit ve makrofajlar hemoglobindeki demiri hemosiderin şeklinde fagozite edip ortama sitokin ve kemokinleri (IL 1) salgılar. Kemokin ve sitokinler H_2O_2 sentezini artırır. H_2O_2 , hemoglobin içindeki demir ile tepkimeye girer ve daha sonra fenton reaksiyonları ile hidroksi radikalleri oluşur. Oluşan hidroksi radikalleri kondrosit apoptozisine sebep olur. Kemokin ve sitokinler sonucu ortaya çıkan enflamatuvar yanıt,

katobolik olayların başlamasına sebep olur. Bu katobolik olaylar sonrasında kıkırdak matriks üretimi engellenerek kıkırdak hasarı meydana gelir.

Normalde damarsız ince bir yapıya sahip olan sinoviyal doku hemosiderinin (demir) hücre proliferasyonundaki etkili olan geni aktive etmesiyle sinoviyal dokunun aşırı büyümesine sebep olur. Sinoviyal doku proliferasyonuna daha frajil geçirgenliği daha artmış bir hal alır. Neovaskularizasyonun oluşmasıyla kanamaya yatkınlık daha da artar. Roosendaal ve ark. nın yaptığı çalışmalarda ise kanın ilk olarak oksijen metabolitlerinin direkt etkisiyle kıkırdak bütünlüğünü ve aktivitesini değiştirerek kıkırdak hasarına sebep olduğu ve beraberinde sinovite yol açtığı belirtilmiştir (122-124). Hoovied ve ark. nın yaptığı in vitro çalışmalarda kanın hangi bileşeninin eklem artrozunda etkili olduğu araştırılmış ve tam kana en yakın etkiyi kırmızı kan hücrelerinin ve mononükleer hücrelerin beraber olduğu hücresel grubun oluşturduğu bulunmuştur (125). Kacaoğlu ve ark. nın yaptığı deneysel çalışmada, tavşanlarda intraartiküler şelatörün kanın eklem içindeki etkisini azaltabileceğini söylemişlerdir(114). Ball ve ark. yaptığı deneysel çalışmada ise tavşanlarda intraartiküler verilen demirin elektron ve ışık mikroskopunda tespit edilen etkileri yayınlanmıştır(115). Bu çalışmalar bizim çalışmamızdaki grupları oluşturmamızda etkili olmuştur.

İnsan kıkırdağı matriksten zengin kondrositten fakir yapıya sahiptir. Normalde kıkırdak, yapım ve yıkım arasında dengelenen şekil ve sıklığı sağlayan tip2 kollajenden ve negatif yüklü su balansını sağlayan proteoglikanlardan zengin bir yapıya sahiptir. Bu denge kan kaynaklı eklem hasarında olduğu gibi enflamatuvar etkilerle yıkım tarafına kayarsa proteoglikan ve kollajen üretimi bozulur. Uzun dönemde makroskopik bulguların eşlik ettiği bir dizi artrotik değişiklik ortaya çıkar. Günümüzde hemofilik artropatinin tanısında halen kullanılan iki radyolojik sınıflandırma sistemi mevcuttur: Arnold & Hilgartner (1977) ve Petterson (1980) (42,43,44). Arnold & Hilgartner sınıflandırılması progresiftir, yani bu skor en ağır eklem bulgusunu gösterir. Petterson sınıflandırması ise kümülatif puana dayanır ve görülen tüm anomalilerin toplamı kullanılır. Bu çalışmaların hedefi, artropatinin doğal seyrini, profilaksi etkinliğini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasını sağlayan bir sınıflandırma sistemi oluşturmaktır (43).

Hemofilik artropatiyi önlemenin en önemli adımı eklem içi kanamayı engellemektir. Her bir kanamanın eklem içinden temizlenmesi için insanda ortalama 7 gün süreye ihtiyaç vardır.

Kanın eklem kıkırdağına kötü etkileri olduğu bilinmesine rağmen intraartiküler aspirasyon için tam bir fikir birliği sağlanmamıştır. Aspirasyon, ağrıyı azaltmak ve hareket açıklığını artırmak için erken dönemde yapılabilir. Aspirasyon sonrası kısa dönemdeki rahatlama kapsüller gerilmenin azalmasından kaynaklanmaktadır. Pratikte eklem içi kanamadan hemen sonra aspirasyon yapılması çok olası değildir. Öncelikle hasta sağlık kuruluşuna hemen başvurmayabilir. Dahası hekim özellikle hemofilik hastalarda yeni kanamaya sebebiyet vermek istemediği için ve enfeksiyon riskini artırmak istemediği için aspirasyon yapmak istemeyebilir. Bu yüzden aspirasyon yapmanın hasta açısından rahatlatıcı etkileri olmasına rağmen bünyesinde birçok riski de beraberinde getirdiğini unutmamak gerekir. Ingram ve ark nın bunun yanında Holdsworth ve ark. nın yaptığı çalışmada aspire edilen eklemlerle aspire edilmeyen eklemler arasındaki artroz bulgularının uzun dönem sonuçlarına bakıldığında anlamlı derecede istatistiksel fark saptanmamıştır (126-128). Hemartrozda akut tedavide rutin olarak RİCE tedavi protokolü (rest, ice, compression, elevation) uygulanmaktadır(119). Ancak Bahn ve ark. yaptığı çalışmada soğğun pıhtılaşmayı azalttığı ve kanamayı uzattığı yönünde bilgiler de mevcuttur (129,130).

Deney için hayvan seçerken bazı kriterlere dikkat etmek gerekir. Örneğin; immatür hücreler kana daha hassastır. Deney için seçilen hayvanların yaş dağılımı çalışmanın sonuçları açısından önemlidir. Bunun yanında küçük hayvanların kıkırdakları büyük hayvanlara ve insanlara göre daha selüler olduğu için küçük hayvanların kıkırdak matriks yapım ve yıkımı hızlı gerçekleşir. Matriks yapım ve yıkımı hızlı olan hayvanlarda iyileşme daha çabuk olur. İyileşme daha çabuk olduğu için deneysel çalışmalara bias olarak yansıyabilir(131).

İnsanla, deneysel model olarak en sık kullanılan hayvanlardan olan tavşan arasında kıkırdak yapılarında farklılıklar bulunmaktadır. Tavşan ve insan arasında kıkırdak kalınlıkları ve kollajen matriks oranı değişkenlik göstermektedir. Biomekanik olarak eklemdeki farklılıklar çalışmanın sonucunu etkileyebilir. Tüm bunlara rağmen tavşan modelini seçmemizin sebebi; kolay bulunabilir olması, fare ve şıçana göre diz eklemine daha rahat ulaşılabilir olması, ucuz olması, bakımının kolay olması, çalışma süresince deneklerin yaşayabilirliğinin olması ve literatürde bizim çalışmamıza benzer deneylerin tavşan modelinde yapılmış olmasıdır. Bu da bize çalışmamızı literatürle karşılaştırma imkanı sağlamıştır(131).

Çalışmamızda deneklerimiz ırk açısından homojen bir dağılıma sahipti (Yeni Zelanda Albino). Tavşanlarımızın yaşları hakkında yeterli bilgimiz yoktu. Kıkırdak immaturitesi açısından homojeniteyi belli kilo ve üzerindeki tavşanları çalışmamıza dahil ederek sağlamaya çalıştık. Ancak histopatolojik incelemelerde de bazı tavşanların büyüme plaklarının açık olduğunu gördük. Bu durum çalışmamızın sonuçları üzerinde etkili olmuş olabilir.

Deneyimiz Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı ile cinsiyet farkı gözetilmeden uygulanmıştır. Benzer çalışmalar genelde erkek denekler üzerinden tek cinsiyet seçilerek yapılmıştır. Örneğin; Kocaoğlu ve ark. yaptığı deneysel çalışma erkek tavşanlar üzerinden gerçekleştirilmişti(114). Hayvanların dayanıklılığı ve metabolizması cinsiyet farkı ile değişebileceği için çalışmamızda cinsiyetlerin farklılık göstermesinin çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz.

Deneklerimizin ortalama ağırlıkları 3068 gr \pm 441,25 sd idi (min 2520gr maks 4115gr). Ball ve ark. çalışmasında tavşanların kilosu ortalama 2 kg, Kocaoğlu ve ark. çalışmasında ortalama 1480 gr(min 1000 gr maks2200) dı (114,115). Çalışmamızda kullanılan tavşanların kilosunun literatürde bildirilenlere göre daha çok olmasının, ekleme kolay ulaşılabilirlik ve tavşanların maturitesi açısından bizim çalışmamıza avantaj sağladığını düşünüyoruz. Tavşanların kilosunun gruplara dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık . Bu da tavşanların gruplara dağılımının benzer nitelikte olduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza 5 grupta her grupta 7 tavşan olmak üzere toplam 35 adet tavşan ile başladık. İki hayvan (%5.7) çalışma sonu yapılan histolojik değerlendirmeler neticesinde enfeksiyon varlığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu durum ilaçların ve kanın hazırlanması safhasında ya da intraartiküler enjeksiyon aşamasında antisepsi kurallarına yeteri kadar uyulmamış olabileceğini düşündürmektedir. Bunun sonucu olarak çalışmamızı 33 adet tavşan üzerinden sonuçlandırdık.

Makroskopik değerlendirmede 12 hafta sonunda hayvanların 16'sında (%45.7) kontrol dizlerine göre makroskopik olarak sinoviyal doku hacimlerinde artış saptadık. Kocaoğlu ve ark. nın yaptığı tavşan çalışmasında sinovial dokular ve Hakobyan ve ark. yaptığı fare ve sıçan çalışmalarında eklem genişlikleri ölçülerek çalışmaya eklenmiş(114,132,133). Ancak biz çalışmamızda herhangi bir ölçüm yapmadık. Eklemde gros olarak osteofit, pannus, ülser, fissür

oluşumu benzeri artroz bulgularını görmedik. Bu durum çalışmamızın süresinin literatürdeki benzer çalışmalarla aynı olmasına rağmen makroskopik olarak artroz bulgularının oluşabilmesi için sürenin yeterli olmadığını düşündürmektedir(114).

Sinoviyal anormalliğin, kıkırdak ve artroz bulgularının çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğunu tespit ettik . Hayvanlara uyguladığımız enjeksiyonlar, enjeksiyon uygulanmayan kontrol gruplarına oranla çalışma gruplarında belirgin bir etki yarattı. Histolojik olarak değerlendirilen sinoviyal anormallikler kontrol gruplarında istatistiksel olarak farklılık ortaya koymadı. Kontrol grupları histolojik olarak birbirine benzerdi. Ancak kıkırdak ve artroz bulgularının, kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. Bu da girişim yapılmayan kontrol gruplarında girişim yapılmasa bile bazı etkenlerin (yaş, kilo vb.) sinoviyal değişikliklerden bağımsız olarak artroz gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir.

Yaptığımız enjeksiyonların sinoviyal anormallikler, kıkırdak ve artroz bulguları açısından çalışma gruplarına anlamlı derecede etki ettiğini gördük.

Çalışma gruplarının sinoviyal anormallikler açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında demirin kanın plazma bileşenine göre sinovial anormallik oluşturma etkisinin daha fazla olduğunu, demir+şelatörün kanın plazma ve kanın hücresele bileşenlerine göre sinovial anormallik oluşturma etkisinin daha fazla olduğunu gördük. Dahası demirin sadece şelatöre göre ve demir+şelatörün sadece şelatöre göre sinovial anormallik oluşturma açısından daha etkili olduğunu tespit ettik . Bu sonuçlar intraartiküler verilen tüm ajanların eklem üzerinde belirli bir etkisinin olduğunu gösteriyor. Ajanlar arasında demirin sinoviyal anormallik yapma etkisini hem kanın plazma bileşenine göre hem de sadece şelatöre göre daha fazla bulduk.

Çalışma gruplarını kıkırdak ve artroz bulguları açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda demirin ve demir+şelatörün kanın plazma bileşenine göre kıkırdak ve artroz bulguları oluşturma etkisinin daha fazla olduğunu gördük. Dahası demirin şelatöre göre ve demir+şelatörün sadece şelatöre göre kıkırdak ve artroz bulguları oluşturma açısından daha etkili olduğunu tespit ettik. Enjekte edilen ajanlar arasında demirin etkisini hem kanın plazma bileşenine göre hem de sadece şelatöre göre daha fazla bulduk. Yani demir verdiğimiz grup ile

demir+şelatör verdiğimiz grup arasında kırıldak ve artroz bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı .

Hoovied ve ark. nın yaptığı in vitro çalışmalarda tam kana en yakın etkiyi kırmızı kan hücrelerinin ve mononükleer hücrelerin beraber olduğu hücresel grubun oluşturduğu bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızda ise tam kan verilen grup olmadığı için tam kan ile kanın hücresel ve plasma bileşenlerinin eklem içinde etkisini karşılaştıramadık. Ancak kanın hücresel bileşeninin ve plasmam bileşeninin eklem içinde etkilerinin olduğunu, bu etkilerin birbirleri arasında ve demire oranla anlamlı fark oluşturmadığını bulduk.

Kacaoğlu ve ark. nın yaptığı hayvan çalışmasında, tavşanlarda intraartiküler verilen şelatörün kanın eklem içindeki etkisini azaltabileceğini söylemişlerdir(114). Biz de çalışmamızda vücutta demirin ve alüminyumun aşırı birikimiyle beraber olan hematolojik hastalıklarda, (talasemi major, sideroblastik anemi, otoimmün hemolitik anemi ve diğer kronik anemilerde, hemokromatozda, akut demir zehirlenmesinin tedavisinde, son dönem böbrek yetersizliği olan alüminyumla ilişkili kemik hastalığında, diyaliz ensefalopatisi veya alüminyumla ilişkili anemisi olan hastalardaki kronik alüminyum birikimi tedavisinde vb.) fazla demiri ve alüminyumunu bağlamak için tedavide kullanılan şelatörü intraartiküler kullanarak eklem içinde biriken demirin etkisini azaltmayı amaçladık. Ancak çalışmamızda şelatörün etkisini kanla beraber değil demir ile beraber değerlendirdik. Şelatörün literatürdeki azaltıcı etkisini çalışmamızda göremedik. Yani demir verdiğimiz grup ile demir+şelatör verdiğimiz grup arasında sinovial anormallik açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı . Bu bulgular çerçevesinde intraartiküler şelatör tedavisinin çok olası bir tedavi şekli olmadığını düşünüyoruz. Bu veriler hem sinovial anormallik hem de kırıldak ve artroz bulguları açısından şelatörün saf demiri bağlama kapasitesinin hemoglobindeki demir formunu bağlama kapasitesine göre daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

Çalışma gruplarını kırıldak ve artroz bulgularıyla teker teker karşılaştırdığımızda; mikroskopik olarak yüzeysel doku kaybında, fibrilasyonda, kondrosit dezorganizasyonunda, kondrosit kaybı/nekrozunda, ülserasyon/erozyonda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Fissürde ve pannusta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yani çalışma grupları içerisinde bazı artroz bulgularının istatistiksel olarak fark yaratacak şekilde gelişmediğini gördük. Bazı artroz bulgularının sadece makroskopik değil mikroskopik olarak da oluşabilmesi için belirli bir süre

geçmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın süresi daha uzun olması halinde hem makroskopik olarak hem de mikroskopik olarak artroz bulgularının tamamını görebileceğimiz kanaatindeyiz.

Gruplar arasında kıkırdak ve artroz bulgularının hangisinin istatistiksel olarak farklı olduğuna baktığımızda; demirin, kanın plazma bileşenine göre yüzeyel doku kaybı, kondrosit kaybı/nekrozu ve kondrosit dezorganizasyonu yapma açısından daha etkili olduğunu bulduk. Demir+şelatörün yine kanın plazma bileşenine göre yüzeyel doku kaybı ve kondrosit dezorganizasyonu oluşturması açısından daha etkili olduğunu bulduk. Demirin şelatöre oranla yüzeyel doku kaybı ve kondrosit dezorganizasyonu oluşturmada daha etkin olduğunu bulduk. Demir+şelatörün sadece şelatöre göre kondrosit dezorganizasyonu oluşturması açısından etkin olduğunu tespit ettik. Bu verilere göre yüzeyel doku kaybı, kondrosit kaybı/nekrozu ve kondrosit dezorganizasyonu istatistiksel olarak en anlamlı parametreler olarak bulunmuştur. Bu da gösteriyor ki kıkırdak değişiklikleri erken dönemde gruplar arasındaki artroz gelişimini göstermesi açısından çok önemlidir.

Çalışmamızın sınırlılıkları açısından baktığımızda; literatürdeki benzer çalışmaların tek cinsiyette yapıldığını gördük. Çalışmamızda her iki cinsiyetten de deneklerin kullanılması çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz. Bunun yanında tavşanlarımızın yaşları hakkında yeterli bilgimiz olmadığı için yaşın bulgular üzerindeki etkisini değerlendiremedik. Ayrıca çalışmamızda iki tavşanda görülen enfeksiyon daha önceden tespit edilip etkene yönelik tedavi verilebilirdi. Böylelikle tüm gruplardaki hayvan sayısı daha homojen olabilirdi. Çalışmamızın süresi daha uzun olması halinde hem makroskopik olarak hem de mikroskopik olarak artroz bulgularının tamamını görebileceğimiz kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Yapılan enjeksiyonlar tüm çalışma gruplarında kontrol gruplarına göre belli etkiler yaratmıştır.
2. Yaptığımız enjeksiyonlar sinovial anormallik yapmada, yüzeysel doku kaybı oluşturmada, kondrosit dezorganizasyonunda, kondrosit kaybı/nekrozunda ve fibrilasyonda anlamlı fark yaratmasına karşın, osteofit, fissür ve pannus oluşturmada bu etkiyi göremedik.
3. Demirin ve demir+şelatörün, kalan diğer gruplara oranla daha etkili olduğunu gördük.
4. Kanın hücresel ve plazma bileşeninin demir kadar eklem hasarı yapmadığını gördük.
5. Kanın hücresel bileşeninin plazma bileşenine göre eklem içine etkisi bakımından fark olmadığını gördük.
6. Demir ve demir+şelatörün skorlarının birbirine yakın olması, şelatörün demirin etkisini azaltmada yetersiz kaldığını, şelatörün saf demiri bağlama kapasitesinin hemoglobindeki demir formunu bağlama kapasitesine göre daha düşük olduğunu düşündürmektedir.
7. Sadece şelatör kullanımının bile eklemde sinoviyal ve kıkırdak değişiklikleri yapabileceğini gördük.
8. İntraartiküler şelatör tedavisinin çok olası bir tedavi şekli olmadığını düşünüyoruz.
9. Kıkırdak değişiklikleri erken dönemde gruplar arasındaki artroz gelişimini göstermesi açısından çok önemlidir.
10. Bazı artroz bulgularının sadece makroskopik değil mikroskopik olarak da oluşabilmesi için belirli bir süre geçmesi gerekmektedir.
11. Girişim yapılmayan kontrol gruplarında girişim yapılmasa bile bazı etkenlerin (yaş, kilo vb.) sinoviyal değişikliklerden bağımsız olarak artroz gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir.

7. ÖZET

Kan kaynaklı eklem hasarının patogenezi iki ana unsur oluşturmaktadır. Bunlar; kırıkta hasarı ve sinoviyal dokudaki değişikliklerdir. Eklem kırıkta kondrositler ve kollajenden zengin ekstraselüler matriksten oluşmaktadır. Ekstraselüler matriksin içeriği yapım ve yıkım arasındaki döngü ile yenilenir. Bu döngünün yıkım tarafına kayması kırıkta hasarına sebep olur. Tekrarlayan eklem içi kanamalarda bu döngü yıkımın daha baskın olduğu bir sürece dönüşür. Çeşitli mediatörlerin örneğin; enzimlerin, sitokinlerin, oksijen metabolitlerinin ve demirin bu yıkım sürecinde etkin olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda eklem içi kanamanın eklem hasarı oluşturmada kanın hangi bileşeninin etkili olduğunu, intraartiküler serbest demirin eklem hasarı üzerindeki etkisini ve intraartiküler şelatörün demir ile etkileşimini diz eklemde deneysel olarak ortaya koymaya çalıştık.

Çalışmamızda, 5 grupta her bir grupta 7 adet olmak üzere toplam 35 adet Yeni Zelanda ırkı albino tavşanlar kullanıldı. Deneklerimiz cinsiyet farkı gözlemlenmeden her biri en az 2.5 kg olacak şekilde seçildi. Deneklerimiz yedişerli gruplara rastgele ayrıldı; gruplara sırasıyla A, B, C, D, E isimleri verildi.

A ve B gruplarına sırasıyla kanın plazma bileşenini ve kanın hücresele bileşenlerini enjekte ettik. Enjeksiyon miktarını tavşanların ağırlığına göre -her 300 gr'a 0.1 cc olacak şekilde- belirledik. C, D ve E gruplarına sırasıyla demir, demir+şelatör ve şelatör enjekte ettik. Demir preparatı olarak Fe⁺³(ferrik) hidroksit sükrözü seçtik. Enjeksiyon miktarını 2 cc kan ile kaybedilen demir miktarı kadar demir preparatını hesaplayarak belirledik(1mg Fe⁺³). Şelatör olarak ise; desferoksamin metansülfonatı kullandık. Doz ayarlaması 2cc kandaki demiri bağlayacak yeterlilikteki şelatör miktarını hesaplayarak belirledik (25 mg desferoksamin metansülfonat). Her gruba haftada 3 er kez olmak üzere 12 hafta boyunca anestezi vermeden sağ dize intraartiküler enjeksiyonları yaptık. Diğer dizleri (sol) kontrol grubu olarak atadık. 12 haftanın sonunda deneklerimizi ketamin (60 mg/mL) ve ksilazin(8 mg/mL) kokteyl içinde 0.1-0.2 mL/250 g'dan daha fazla doz ile sakrifiye ettik. Sakrifiye ettikten sonra femur ve tibiya osteotomi uyguladık. Dizleri %10 tamponlanmış nötral formaldehit çözeltisinde tespit ettik. Sonrasında %20'lik formik asit çözeltisinde dekalsifiye ettik. Daha sonra sagittal planda eklemi üç dilime ayırarak tamamını örnekledik ve histolojik incelemeye hazır hale getirdik.

Çalışmamızda makroskopik olarak eklem bütünlüğüne, hareket açıklığına, atrofi olup olmadığına, ısı artışına, eklem rengine, intra artikuler ve ekstra artikuler yapılara baktık.

Histolojik incelemede eklem yüzeyinde izlenen bulguları, Colombo ve arkadaşları tarafından tanımlanan histolojik sınıflamayı modifiye ederek sınıflandırdık. Kırıkta ve eklem yüzeyinde (kırıkta ve artroz bulguları) süperfisyal tabaka kaybına, fibrilasyona, fissüre, kondrosit düzensizliğine, kondrosit kaybına/nekrozuna, pannus oluşumuna, ülserasyon ve erozyon varlığına bakarak toplam yedi parametrede bulguların ciddiyetine göre artacak şekilde 0-3 arasında skorlama yaptık. Sinoviyal dokudaki değişiklikleri Madhok ve arkadaşlarının çalışmasındaki kriterleri baz alarak değerlendirdik Bulguların ciddiyetine göre artan 0-3 arasında derecelendirme yaptık.

İstatistiksel değerlendirmeleri IBM SPSS 20 programı ile gerçekleştirdik. Histolojik sonuçları çalışma ve aynı deneklerin girişim yapılmamış dizlerinden oluşan kontrol grupları arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırdık. İstatistiksel anlamlılık düzeyini olarak p<0.05 belirledik.

Tavşanların 18'i erkek (%51.4) ve 17'si (%48.6) dişiydi. İki hayvan (%5.7) çalışma sonu yapılan histolojik değerlendirmeler neticesinde enfeksiyon varlığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Ortalama ağırlıkları 3068 (±441,25 sd) idi (en küçük 2520gr en büyük 4115 gr).

Sinoviyal anaormalliğin, kırıkta ve artroz bulgularının tüm çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık olduğu tespit edildi (p=0.00). Sinoviyal anormalliklerden alınan puanların tüm A,B,C,D ve E çalışma gruplarına göre dağılımında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.00$). Çalışma gruplarının sinoviyal anormallikler açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında A grubu ile C grubu arasında($p=0,001$), A ile D grubu arasında($p=0,001$), B grubu ile D grubu arasında($p=0,004$), C grubu ile E grubu arasında($p=0,003$), D grubu ile E grubu arasında($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Kıkırdak ve artroz bulgularından alınan puanların A,B,C,D ve E çalışma gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.00$). Çalışma gruplarının kıkırdak ve artroz bulguları açısından birbirleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında A grubu ile C grubu arasında($p=0,002$), A grubu ile D grubu arasında($p=0,002$), C grubu ile E grubu arasında($p=0,003$) ve D grubu ile E grubu arasında($0,003$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Yapılan enjeksiyonlar tüm çalışma gruplarında kontrol gruplarına göre belli etkiler yaratmıştır. Kanın hücresel ve plazma bileşeninin demir kadar eklem hasarı yapmadığını gördük. Demirin ve demir+şelatörün, kalan diğer gruplara oranla daha etikili olduğunu gördük. Demir ve demir+şelatörün skorlarının birbirine yakın olması, şelatörün demirin etkisini azaltmada yetersiz kaldığını, şelatörün saf demiri bağlama kapasitesinin hemoglobindeki demir formunu bağlama kapasitesine göre daha düşük olduğunu düşündürmektedir

8. KAYNAKLAR

1. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006;12(Suppl. 3): 117–21.
2. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004; 104: 2060–4.
3. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl. 3): 10–13.
4. Roosendaal G, Lafeber FP. Blood-induced joint damage in hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 37–42.
5. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1025–32.
6. Arnold WD, Hillgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(3):287-305
7. Pietri MM, Frontera WR, Pratts IS, Suárez EL. Skeletal muscle function in patients with hemophilia A and unilateral hemarthrosis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(1):22-8.
8. Atkins RM, Henderson NJ, Duthie RB. Joint contractures in the hemophilias. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;(219):97-10.
9. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(8):588-91.
10. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2008, Montreal, 2009:1-34.
11. Kavakli K, Gringeri A, Bader R. Inhibitor development and substitution therapy in a developing country: Turkey. *Haemophilia.* 1998;4:104-108.
12. J. E. Sadler, E: W Davie; Hemophilia A, Hemophilia B, and von Willebrand Disease, in *Molecular Basis of Blood Diseases.* Ed:2010;680-718.
13. S.W. Pipe, J-M. Saint-Remy, C.E. Walsh; New high technology products for the treatment of haemophilia, *Haemophilia* 2004;10:55-63.
14. Gitschier J, Wood W. I, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, Vehar GA, Capon DJ, Lawn RM. Characterisation of the human factor VIII gene. *Nature* 1984;312:326-30.
15. Becker J, Schwaab R, Möller-Taube A, Schwaab U, Schmidt W, Brackmann HH, Grimm T, Olek K, Oldenburg J. Characterization of the factor VIII defect in 147 patients with sporadic hemophilia A: family studies indicate a mutation type dependent sex ratio of mutation frequencies. *Am. J. Hum. Genet.* 1996;58:657-670.

16. Lakich D, Kazazian HH jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene as a common cause of severe hemophilia A. *Nat Genet.*1993;5:236-41.
17. Marco Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, Ludwig M, Fregin A, Eigel A, Ljung R, Goodeve A, Peake I, Olek K. Somatic Mosaicism in Hemophilia A: A Fairly Common Event *Am J Hum Genet.* 2001;69:75-87.
18. El-Maarri O, Kavakli K, Caglayan SH. Intron 22 inversions in the Turkish haemophilia A patients: prevalence and haplotype analysis. *Haemophilia.*1999;5(3):169-73.
19. Bithell TC: Hereditary coagulation disorders; in Lee GC, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. (eds): *Wintrobe's Clinical Hematology*, ed 9. Philadelphia: Lea and Febiger. 1993: 1422-1472.
20. Zülfiyar B. Hemofili (Bölüm I). İçinde: Zülfiyar B. Hemofili El Kitabı. İstanbul: Türkiye Hemofili Derneği Yayınları 1997:1-43.
21. Thompson A. Molecular biology of Hemophilias. *Progress Haemos Thorb.*1991;10:175-214.
22. Gürsel T, Kavaklı K, Aktuğlu G, Yıldız İ, Kemahlı S, Devecioğlu Ö, Kılınç Y. Hemofili ve von Willebrand Hastalığında Tanı ve Tedavi, Er-Kim İlaç. 1999:8-25.
23. Kavaklı K. Hemofili Rehberi. 2001:45-48.
24. Lankowsky P. Hemostasis .In: *manuel of Pediatric Hematology and Oncology.* Lankowsky P, ed. San Diego, Churchill Livingstone. 2000;287-331.
25. Miller D. Coagulation Disorders .In: *Blood Diseases of Infancy and Childhood.* Millert D, ed. Philadelphia, Mosby, 1995; 924-970.
26. Lotspeich-Steininger CA, Martin ES. *Clinical Hematology*, Lippincot Company, 1992:689-91.
27. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991 Aug;50(8):588-91
28. Resnick D: Bleeding Disorders. In *Bone and Joint Imaging.* Philadelphia, WBSaunders, 1989, pp 715-724
29. Gamble JG, Bellah J, Rinsky LA, Glader B. Arthropathy of the ankle in hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 1991 Aug;73(7):1008-15.
30. Rodriguez-Merchan EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Jul;(328):7-13.
31. Soreff J: Joint debridement in the treatment of advanced hemophilic knee arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 Dec;(191):179-84
32. Speer DP: Early pathogenesis of hemophilic arthropathy. Evolution of the subchondral cyst. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 May;(185):250-65

33. Stein H, Duthie RB: The pathogenesis of chronic hemophilic arthropathy, *J Bone Joint Surg Br.* 1981;63B(4):601-9
34. Kulkarni MV, Drolshagen LF, Kaye JJ, Gren NE, Burks DD, Janco RL, Nance EP Jr. MR imaging of hemophilic arthropathy. *J Comput Assist Tomogr.* 1986 May-Jun;10(3):445-9
35. Idy-Peretti I, Le Balc'h, Yvart J, Bittoun J (1992). MR imaging of hemophilic arthropathy of the knee: classification and evolution of the subchondral cysts. *Magn Reson Imaging* 1992;10(1):67-75
36. Tuncer S. Hemophilic arthropathy. *Turk J Haematol* 1997;14:31-32
37. Erlemann R, Pollmann H, Vestring T, Peters PE. [The MR tomography of hemophilic osteoarthropathy with special reference to the synovial and chondrogenic changes] *Rofo.* 1992 Mar;156(3):270-6
38. König F. Diseases of the joint in bleeders, especially with regard to the diagnosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1967 May-Jun;52:5-11
39. Johnson JB. The management of hemophilia with lyophile human plasma intravenously injected. *J Am Med Assoc* 1942; 118: 799-802
40. De Palma AF. Hemophilic arthropathy. *Clin Orthop.* 1967;52:145-65
41. Wood K, Omer A, Shaw MT. Hemophilic arthropathy. A combined radiological and clinical study. *Br J Radiol.* 1969 Jul;42(499):498-505
42. Arnold WD, Hillgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977 Apr;59(3):287-305
43. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1980 Jun;(149):153-9
44. Pettersson H, Gilbert MS. Diagnostic imaging in haemophilia. Musculoskeletal and other hemorrhagic complications. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1985:28-54
45. Erlemann R, Rosenthal H, Walther EM, Almeida P, Calleja R. Reproducibility of the pettersson scoring system. An interobserver study. *Acta Radiol.* 1989 Mar-Apr;30(2):147-51.
46. Greene WB, Yankaskas BC, Guilford WB. Roentgenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. *J Bone Joint Surg Am.* 1989 Feb;71(2):237-44
47. Aspelin P, Pettersson H, Sigurjonsson S, Nilsson IM. Ultrasonographic examinations of muscle hematomas in hemophiliacs. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1984;25(6):513-6

48. Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin-Krol MA, Rokicka-Milewska R. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2001 May;7(3):286-92
49. Doria AS, Kiss MH, Lotito AP, Molnar LJ, de Castro CC, Medeiros CC, Cerri GG. Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: evaluation with contrast-enhanced color Doppler ultrasound. *Pediatr Radiol*. 2001 Jul;31(7):524-31
50. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):225-31
51. Wyld PJ, Dawson KP, Chisholm RJ. Ultrasound in the assessment of synovial thickening in the hemophilic knee. *Aust N Z J Med*. 1984 Oct;14(5):678-80
52. Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T, Kreuz W. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2002 Mar;8(2):98-103.
53. Baunin C, Railhac JJ, Younes I, Gaubert J, du Boullay C, Dirat G, Robert A. MR imaging in hemophilic arthropathy. *Eur J Pediatr Surg*. 1991 Dec;1(6):358-63
54. Rand T, Trattinig S, Male C, Heinz-Peer G, Imhof H, Schneider B, Wandl-Vergesslich K. Magnetic resonance imaging in hemophilic children: value of gradient echo and contrast-enhanced imaging. *Magn Reson Imaging*. 1999 Feb;17(2):199-205
55. Rivard GE. Chemical synovectomy in haemophilia: status and challenges. *Haemophilia*. 2001 Jul;7 Suppl 2:16-9
56. Gerlock AJ, Heller RM, Kirchner SG, Green NE, Lukens JN. Angiography of hemophilic joint. *Radiology*. 1979 Mar;130(3):627-8
57. Keller A, Terrier F, Schneider PA, Bianchi S, Howarth N, De Moerloose P. Pelvic hemophilic pseudotumour: management of a patient with high level of inhibitors. *Skeletal Radiol*. 2002 Sep;31(9):550-3.
58. Mauser-Bunschoten EP, Zijl JA, Mali W, van Rinsum AC, van den Berg HM, Roosendaal G. Successful treatment of severe bleeding in hemophilic target joints by selective angiographic embolization. *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2654-7.
59. Thomas CD, Asumu T, Chalmers N, Hirst P. Therapeutic embolization for sustained hemorrhage following total hip replacement in a patient with hemophilia A. *Orthopedics*. 2000 Aug;23(8):849-50

60. Bender JM, Unalan M, Balon HR, Nagle CE. Hemophilic arthropathy. Appearance on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 1994 May;19(5):465-6
61. Forbes CD, Greig WR, Prentice CR, McNicol GP. Radioisotope knee joint scans in haemophilia and Christmas disease. *J Bone Joint Surg Br*. 1972 Aug;54(3):468-75
62. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, Ekert H, Monagle P. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2):e177-81
63. Gallacher SJ, Deighan C, Wallace AM, Cowan RA, Fraser WD, Fenner JA, Lowe GD, Boyle IT. Association of severe haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study. *Q J Med*. 1994 Mar;87(3):181-6
64. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D, Gasser J, Heinisch M, Unterweger O, Kumnig G, Gomez I, Lind P. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun*. 2002 Jul;23(7):683-8.
65. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, Wiedel J, Geraghty SJ, Hacker MR, Funk S, Kilcoyne RF, Murphy J. 32P Radiosynoviorthesis in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Oct;24(7):534-9.
66. Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Khuder S, Ohler S, Farley D, Michael C, Robinson MG. Isotopic synovectomy with P-32 in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2000 Sep;6(5):547-55
67. Nuss R, Kilcoyne RF, Rivard GE, Murphy J. Late clinical, plain X-ray and magnetic resonance imaging findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia*. 2000 Nov;6(6):658-63
68. Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quines C, Anderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphatesynoviorthesis for treatment. *Radiology*. 1994 Jan;190(1):257-61.
69. Kulkarni MV, Drolshagen LF, Kaye JJ, Gren NE, Burks DD, Janco RL, Nance EP Jr. MR imaging of hemophilic arthropathy. *J Comput Assist Tomogr*. 1986 May-Jun;10(3):445-9
70. Zülfikar B. Hemofili (Bölüm I). İçinde: Zülfikar B. Hemofili El Kitabı. İstanbul: Türkiye Hemofili Derneği Yayınları 1997:1-43.
71. Lotspeich-Steininger CA, Martin ES. *Clinical Hematology*, Lippincott Company, 1992:689-91.
72. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Com. 2002:543-48.
73. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki PG. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. St Louis: Mosby Inc. 2004:420-26.

74. Johnson WT, Leary JM: Management of dental patients with bleeding disorders:review and update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(3):297-303.
75. Hill FGH for the United Kingdom Hemophilia Center Doctor Organization.Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat hemophilia and otherhereditary bleeding disorders. *Hemophilia* 2003;9:1-23.
76. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *ThrombHaemost* 2003;1:1349-55.
77. Tekgündüz E. Plazma ve plazma kökenli kan ürünlerinin transfüzyonu. In: ÜlküBirsen, Soysal T. Eds. Herkes için transfüzyon tıbbi. 1. baskı İstanbul CTF Sürekli TıpEğitimi Yayınları: Deomed Medikal Yayıncılık; 2005:163-74.
78. Dural Özalp EA: Farmakoloji. 3. Baskı . İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 139-592.
79. Heijnen L, De Kleijn P. Physiotherapy for the treatment of articular contractures inhemophilia. *Hemophilia* 1999;5:16-9.
80. Buzzard BM. Physiotherapy for the prevention of articular contraction inhemophilia. *Hemophilia* 1999;5:10-5.
81. Ribbans WJ, Giangrande P, Beton Karen. Conservative treatment of hemarthrosisfor prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Rel Res.* 1997;343:12-8.
82. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM. A prospective study of humanimmunodeficiency virus type I infection and the development of AIDS in subjects withhemophilia. *N Engl J Med.* 1989;321:1141-8.
83. York JR. Endocrine and hemoglobin-related arthropathies and storage diseases.*Hemophilia.* In: Klippel JH, Dieppe PA Eds. *Rheumatology.* London. Mosby, 2000;4-17.
84. Rodriquez-Merchan EC. Articular bleeding in hemophilia. *Treatment of HemophiliaMonograph Series,* 2000;23-33.
85. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goederts JJ. Upper gastrointestinalbleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of nonsteroidal antiinflammatorydrugs. *Haemophilia.* 2007;13(3):279–286.
86. Manucci PM. Schutgens REG, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treatage-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood.* 2009;114(26):5256-5263.
87. Heim M, Wershavski M, Martinowitz U, Varon D, Chacick A, Azaria M. The roleof ortoses in the management of elbow joints in persons with hemophilia. *Hemophilia.*1999;5:43-5.
88. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow inhemophilia. *Hemophilia* 1999;5:39-42.

89. Buzzard BM. Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Rel Res.* 1997;343:42-6.
90. Heijnen L, Roosendaal G, Heim M. Orthotics and rehabilitation for chronic hemophilic synovitis of the ankle. *Clin Orthop Rel Res.* 1997;343:68-73.
91. Çapacı K, Hepgüler S. Hemofili rehabilitasyonu. Kavaklı K (ed), *Hemofili Rehberi* 2001, Ege Hemofili Yayınları No:6, 2001;169-173.
92. Pelletier JR, Findley TW, Gemma SA. Isometric exercise for an individual with hemophilic arthropathy. *Physical Therapy.* 1987;9:1359-64.
93. Montgomery RR, Scott P. Hemorrhagic and Thrombotic Diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* Philadelphia, W.B Saunders, 2003;1657-1660.
94. Holdredge SA, Cotta S. Physical therapy and rehabilitation in the care of the adult and child with hemophilia. In: Hillgardner MW, Pocnedny C Eds. *Hemophilia in the child and adult.* New York: Raven Press, 1989;235-62.
95. Kashyap R, Choudhry VP. Management of hemophilia in developing countries. *Indian J Pediatr.* 2001;68:151-7.
96. Steven MM, Yogarajah S, Madhok R, Forbes CD, Sturrock RD. Hemophilic arthritis. *QJ Med.* 1986;58:181-97.
97. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, Wiedel J, Geraghty SJ, Hacker MR, Funk S, Kilcoyne RF, Murphy J. 32P Radiosynoviorthesis in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(7):534-9.
98. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population. *J Pediatr Orthop.* 2004;24:414-26.
99. Aydoğdu S. Hemofili ve ortopedi. *Hemofili Hasta Okulu. Ege Hemofili Derneği Yayınları,* 2003;7;57-78.
100. Tagliaferri A, Di Perna C, Rivolta GF. Secondary prophylaxis in adolescent and adult haemophiliacs. *Blood Transfusion.* 2008;6(52):517-20.
101. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia.* 2004;10(2):147-157.
102. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13(2):10-5.
103. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Assessing the effectiveness and cost effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med.* 1998;244(6):515-22.

104. Hoots WK, Nugent DJ. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. *Thromb Haemost*. 2006;96(4):433-40.
105. Benner P. Quality of life: a phenomenological perspective on explanation, prediction, and understanding in nursing science. *Advances in Nursing Science, special issue: Quality of Life*. 1985;8:1-14.
106. Ziller RC. Self-other orientations and quality of life. *Social Indicators Research* 1975;1:301-327.
107. Senol Y, Turkay M. Yasam kalitesi olcutlerinde taraf tutma: cevap kayması. *TSK Koruyucu Sağlık Bulteni*. 2006;5(5):382-89.
108. World Health Organisation. *The first ten years of the World Health Organisation*. Geneva. WHO. 1958:32-44.
109. Fries JF, Singh G. The hierarchy of patient outcomes. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Second Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996:33-37.
110. Eser E. Sağlıkla ilgili yasam kalitesinin kavramsal temelleri ve ölçümü. *Sağlıkta Birikim Dergisi*. 2006;1(2):1-5.
111. Köknel Ö, Depresyon, 5. Basım, İstanbul, 1989:169-171.
112. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Further development of a physical function scale on a multidimensional health assessment questionnaire for standard care of patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2005; 32:1432-9.
113. Pincus T, Swearingen CJ. The HAQ compared with the MDHAQ: "keep it simple, stupid" (KISS), with feasibility and clinical value as primary criteria for patient questionnaires in usual clinical care. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):787-98.
114. Kocaoğlu B, Akgun U, Erol B, Karahan M, Yalçın S. Preventing blood-induced joint damage with the use of intra-articular iron chelators: an experimental study in rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009 Nov;129(11):1571-5. doi: 10.1007/s00402-009-0885-x. Epub 2009 May 13
115. Ball J M.D., Chapman JA Ph.D., Muirden KD M.D.. The uptake of iron in rabbit synovial tissue following intra-articular injection of iron dextran. A light and electron microscope study. *J Cell Biol*. 1964 Aug;22:351-64
116. Colombo C, Butler M, O'Byrne E, Hickman L, Swartzendruber D, Selwyn M, Steinetz B (1983) A new model of osteoarthritis in rabbits. I. Development of knee joint pathology

following lateral menisectomy and section of the fibular collateral and sesamoid ligaments. *Arthritis Rheum* 26(7):875-886

117. Madhok R, Bennet D, Sturrock RD, Forbes CD (1988) Mechanisms of joint damage in an experimental model of hemophilic arthritis. *Arthritis Rheum* 31(9):1148-1155

118. Jansen NW¹, Roosendaal G, Bijlsma JW, Degroot J, Lafeber FP. Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):199-207.

119. Forsyth AL, Rivard GÉ, Valentino LA, Zourikian N, Hoffman M, Monahan PE, Van Meegeren ME, Forriol F. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond *Haemophilia*. 2012 Jul;18 Suppl 4:112-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02835.x.

120. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236: 391–9

121. Lafeber FP¹, Miossec P, Valentino LA. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 4:3-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01732.x.

122 Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. *J Rheumatol* 1997; 24: 1350–4.

123 Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJM, van den Berg HM, Lafeber FPJG, Bijlsma JWJ. Blood induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1025–32.

124 Lafeber FP, Vander Kraan PM, van Roy JL, Huber Bruning O, Bijlsma JW. Articular cartilage explant culture: an appropriate in vitro system to compare osteoarthritic and normal human cartilage. *Connect Tissue Res* 1993; 29: 287–99. 24 Hooiveld MJJ, Roosendaal G, van den Berg HM, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG. Blood-induced joint damage: long-term effects in vivo and in vitro. *J Rheumatol* 2003; 30: 339–44.

125 Hooiveld MJJ, Roosendaal G, van den Berg HM, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG. Hemoglobin-derived irondependent hydroxyl radical formation in bloodinduced joint damage: an in vitro study. *Rheumatology* 2003; 42: 784–90.

126. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. A controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Br J Haematol* 1972;23:649–54.

127. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.

128. Holdsworth BJ, Clement DA, Rothwell PN. Fractures of the radial head—the benefit of aspiration: a prospective controlled trial. *Injury* 1987;18:44–7.
129. Bahn SL, Mursch PI. The effects of cold on hemostasis. *Oral Surg* 1980; 49: 294–300.
130. Niemczura RT, DePalma RG. Optimum compress temperature for wound hemostasis. *J Surg Res* 1979; 26: 570–3.
131. Stockwell RA. The interrelationship of cell density and cartilage thickness in mammalian articular cartilage. *J Anat* 1971; 109: 411–21.
132. Hakobyan N¹, Enockson C, Cole AA, Sumner DR, Valentino LA. Experimental haemophilic arthropathy in a mouse model of a massive haemarthrosis: gross, radiological and histological changes. *Haemophilia*. 2008 Jul;14(4):804-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01689.x. Epub 2008 Apr 12.
133. Hakobyan N¹, Kazarian T, Valentino LA. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia*. 2005 May;11(3):227-32.