

استفاده از رادیواکتیو P-32 در سینوویت هموفیلی: اثر آن چه مدت مداوم دارد؟

چکیده:

مقدمه: سینوویت رادیواکتیو، که به عنوان درمان موضعی برای آرتروپاتی هموفیلی استفاده می‌شود، منجر به تخریب عروق زیرسینوویال می‌شود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که این روش در کاهش فراوانی هم‌ارتروز در بیمارانی که به طور مکرر دچار این وضعیت می‌شوند، موثر است. با این حال، مدت زمان ماندگاری این اثر و تأثیر آن بر تغییرات رادیوگرافیک هنوز مشخص نیست. ما تأثیر طولانی مدت سینوویت را بر وقوع هم‌ارتروز در هموفیلی و درگیری بالینی و رادیوگرافیک مفاصل گزارش کردیم.

مواد و روش‌ها: سینوویت با استفاده از P-32 یک‌بار بر روی ۵۶ مفصل هدف در ۵۶ بیمار انجام شد. تغییرات رادیوگرافیک قبل از درمان با تغییرات پس از درمان با استفاده از درجه‌بندی آرنولد-هیلگارتتر مقایسه شد و تغییرات بالینی با درجه‌بندی فرناندز-پالازی مقایسه شد. دوره پیگیری‌ها به دوره‌های کمتر از ۳۶ ماه و بیش از ۳۶ ماه گروه‌بندی شدند.

نتایج و بحث: ۵۶ مفصل در ۵۶ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. سی مورد (۲۹ مرد، یک زن) با میانگین سنی ۱۵/۵۵ (±۰/۱۷) سال و مدت پیگیری ۲۱/۸ ماه (محدوده: ۳-۳۶ ماه) با ۲۶ مرد با میانگین سنی ۱۷/۷۱ (±۸/۳۳) سال و میانگین مدت پیگیری ۴۳/۶ ماه (محدوده: ۳۸-۱۰۲ ماه) مقایسه شدند. کاهش میانگین در نرخ هم‌ارتروز ۵۶/۴٪ در گروه با پیگیری تا ۳۶ ماه ($p < ۰/۰۵$) و ۳۵/۹٪ در گروه پیگیری بیش از ۳۶ ماه ($p < ۰/۰۵$) بود، اما تفاوت معناداری نداشت. علاوه بر این، بهبود میانگین در درجه بالینی (فرناندز-پالازی) ۰/۵۶ (SE: ۰/۲۱) در گروه کمتر از ۳۶ ماه ($p < ۰/۰۵$) و ۰/۶۵ (SE: ۰/۲۸) در گروه بیش از ۳۶ ماه ($p < ۰/۰۵$) بود، با نتایج کمی بهتر اما غیرمعنادار در گروه اول. افزایش میانگین در درجه رادیوگرافیک (آرنولد-هیلگارتتر) ۰/۲۵ (SE: ۰/۱۵) در پیگیری کوتاه‌تر و ۰/۷۸ (SE: ۰/۱۴) در گروه پیگیری، با تفاوت معنادار طولانی‌تر بود، به ترتیب $P = ۰/۰۱۷$ و $P = ۰/۰۱۳$.

نتیجه‌گیری: اثر بالینی مفید سینوویت P-32 در آرتروپاتی هموفیلی در طول زمان پابرجا می‌ماند. علیرغم کاهش اولیه در اثرگذاری، پیگیری‌های طولانی‌مدت نشان داد که سینوویت به عنوان یک روش مقاوم باقی می‌ماند. با این حال، این روش قادر به متوقف کردن پیشرفت رادیولوژیک تخریب مفصل نیست.

واژگان کلیدی: آرتروپاتی هموفیلی، هم‌ارتروز، سینوویت، ایزوتوپ رادیواکتیو

پذیرش مقاله: ۴۴ روز قبل از چاپ

دکتر امیررضا فرهود، دکتر محمدرضا رزاق اف، دکتر سپند حیدری، دکتر علی شیبیب، دکتر غلامرضا توگه،

دکتر محمد آیتی فیروزآبادی، دکتر محمد افتخاری، دکتر سید محمدجواد مرتضوی

مقدمه

مفاصل رایج‌ترین محل‌های خونریزی در بیماران مبتلا به هموفیلی هستند^(۱،۲). هم‌ارتروز مکرر می‌تواند منجر به تجمع آهن اضافی شود که با آسیب رساندن به سینوویوسیت‌ها، آنزیم‌های کندرولیتیک و واسطه‌های التهابی را آزاد می‌کند و سینوویت را تحریک می‌کند^(۳). این فرآیند می‌تواند منجر به آرتروپاتی پیشرونده هموفیلی و در نهایت آرتروفیبروز شود^(۴،۵). اگرچه جایگزینی پیشگیرانه فاکتور انعقادی درمان ترجیحی برای جلوگیری از خونریزی و آرتروپاتی مرتبط با آن است^(۵،۶)، چالش‌هایی مانند محدودیت دسترسی به فاکتورهای انعقادی در برخی کشورها و عوارض تزریق‌های مکرر (مانند توسعه مهارکننده‌ها و خطر عفونت از کاتترهای وریدی مداوم) به بررسی روش‌های جایگزین منجر شده است. این روش‌ها شامل جایگزینی فاکتور درمانی پس از هر هم‌ارتروز، سینوکتومی باز یا آرتروسکوپیک، و سینوویتور است^(۷).

سینوویتور که برای اختلال در چرخه معیوب سینوویت ناشی از التهاب و خونریزی در سینوویوم استفاده می‌شود، می‌تواند به صورت شیمیایی یا با عوامل رادیواکتیو انجام شود^(۸). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که درمان سینوویتور به بهبودهای قابل توجهی در علائم مختلف نشان داده است. این شامل کاهش خونریزی مفصلی، کاهش درد و تورم، و بهبود حرکت مفصل می‌شود. علاوه بر این، کاهش مصرف فاکتور انعقادی و در برخی موارد، تغییرات بالینی و رادیولوژیک قابل توجه در مفاصل تحت درمان مشاهده شده است^(۹-۱۱).

۱. مرکز تحقیقات تعویض مفصل، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات ترومبوز هموستاز، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:

دکتر سید محمد جواد مرتضوی

Email address:

smjmort@yahoo.com

رخ و نیمرخ برای هر مفصل قبل از سینیورترز و در پیگیری نهایی ارزیابی شدند^(۱۸). مفاصلی که دوره پیگیری آن‌ها کمتر از سه ماه بود، از مطالعه خارج شدند. این مطالعه تحت پروتکلی که توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران تأیید شده بود، انجام شد و رضایت آگاهانه از بیماران یا والدین آن‌ها گرفته شد.

برای مقایسه نتایج قبل و بعد از سینیورترز، از آزمون‌های رتبه‌بندی ویلکاکسون، ANOVA، و آزمون‌های t زوجی استفاده شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد و از نسخه ۱۳ SPSS (Chicago, IL, USA) برای تحلیل آماری استفاده شد.

مواد و روش‌ها

نتایج

عملیات سینیورترز با P-32 بر روی ۷۸ مفصل انجام شد. از این تعداد، ۵۶ مفصل در ۵۶ بیمار تنها یک بار تزریق دریافت کردند و بیش از سه ماه تحت پیگیری قرار گرفتند. به منظور ارزیابی نتایج بر اساس مدت زمان پیگیری، تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که حدود ۳۶ ماه یک آستانه بحرانی برای مشاهده نتایج مختلف است. بنابراین، نتایج بین دو گروه مقایسه شدند: گروهی که ۳۶ ماه یا کمتر پیگیری شده بودند و گروهی که بیش از ۳۶ ماه پیگیری شده بودند. گروه کمتر از ۳۶ ماه شامل ۳۰ بیمار (سن: ۶ تا ۳۶ سال) با میانگین پیگیری ۲۱/۸۳ ماه (۱۲/۱۲ SD: ۲۶؛ محدوده: ۳ تا ۳۶ ماه) بود، در حالی که بیشتر از ۳۶ ماه شامل ۲۶ بیمار (سن: ۲۵ تا ۳۵ سال) با میانگین پیگیری ۴۳/۶۳ ماه (۲۰/۶۰ SD: ۳۸ تا ۱۰۲ ماه) بود. داده‌های دموگرافیک بیماران، نوع هموفیلی و حضور مهارکننده‌ها در جدول ۱ خلاصه شده است. گروه کمتر از ۳۶ ماه شامل ۲۱ زانو، ۳ آرنج و ۶ مچ پا بود، در حالی که اعداد مربوط به گروه بیشتر از ۳۶ ماه به ترتیب ۲۴، ۱ و ۱ بود. بین دو گروه از نظر متغیرهایی مانند جنسیت، سن، نوع هموفیلی، حضور مهارکننده‌ها و مفاصل تزریق شده تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

کاهش میانگین در نرخ همارتروز ۵۶/۴٪ در گروه کمتر از ۳۶ ماه و ۳۵/۹٪ در گروه بیشتر از ۳۶ ماه بود که هر دو به طور آماری معنی‌دار بودند (p= ۰/۰۰۱ و p= ۰/۰۰۲، به ترتیب) (جدول ۲). کاهش بالینی خون ریزی داخل مفصلی نیز مطابق جدول ۳ ارزیابی شد^(۱۳). اگرچه مقایسه درجات کاهش همارتروز بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (p= ۰/۹)، اما یک روند بهبود در پاسخ به سینیوکتومی رادیویی در گروه پیگیری کوتاه‌مدت مشاهده شد (میانگین درجه کاهش: ۱/۸ در گروه کمتر از ۳۶ ماه در برابر ۱/۶۵ در گروه بیشتر از ۳۶ ماه. در دوره پیگیری، مفاصل هدف جدید در ۱۰ بیمار (۳۳/۳٪) در گروه کمتر از ۳۶ ماه و ۱۳ بیمار (۵۰٪) در گروه بیشتر از ۳۶ ماه شناسایی شدند. کاهش مصرف میانگین فاکتور انعقادی در هر ماه برای مفصل تزریق شده با P-32 در گروه کمتر از ۳۶ ماه و بیشتر از ۳۶ ماه به ترتیب ۹۱/۲٪ و ۷۷/۲٪ بود (p < ۰/۰۰۱ در هر گروه، اما p > ۰/۰۵ و p = ۰/۰۶۵ بین گروه‌ها).

جدول‌های ۲ و ۴ فراوانی درجات بالینی (مقیاس فرناندز-پالازی) و مقایسه میانگین‌ها قبل و بعد از تزریق P-32 را در داخل و بین دو گروه

برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که مدت اثر این روش معمولاً بین ۶ ماه تا ۲ سال است و برخی بیماران تا ۳ سال از مزایای آن بهره‌مند شده‌اند^(۱۰،۱۵). با این حال، دوام بهبود در این مطالعات ناسازگار بود، به طوری که کاهش‌های اولیه در میزان خون‌ریزی‌ها اغلب با افزایش خون‌ریزی در سال‌های بعد از سینیورترز رادیواکتیو همراه بود^(۱۶،۱۷).

هدف از این مطالعه ارزیابی زمان سپری شده از زمان سینیورترز برای آرتروپاتی هموفیلی بر اثرات بالینی و رادیولوژیک سینیوکتومی رادیویی P-32 می‌باشد.

این تحقیق یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر بود که بین اردیبهشت ۱۳۸۱ تا اسفند ۱۳۸۷ بر روی بیماران هموفیلی با همارتروز مکرر در دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. معیارهای ورود شامل: (۱) بیماران هموفیلی که در شش ماه گذشته بیش از سه اپیزود همارتروز در یک مفصل خاص داشتند، یا (۲) بیمارانی با حداقل مرحله بالینی II آرتروپاتی هموفیلی بر اساس طبقه‌بندی فرناندز-پالازی. معیارهای خروج شامل: (۱) بیماران با کمتر از سه ماه پیگیری، (۲) بیمارانی که بیش از یک بار تزریق داخل مفصلی P-32 در همان مفصل داشتند، (۳) بیماران با تخریب پیشرفته مفصل (مرحله V آرنولد-هیلمگارتنر) یا درجه بالینی IV بر اساس طبقه‌بندی فرناندز-پالازی، (۴) افرادی که قبلاً سینیوکتومی جراحی در مفصل تحت درمان انجام داده بودند، و (۵) افرادی با عفونت فعال یا بیماری‌های التهابی مفصلی غیر مرتبط با هموفیلی.

بعد از همارتروز حاد، یک پروتکل درمان محافظه‌کارانه شامل جایگزینی فاکتور انعقادی، بی‌حرکت کردن مفصل و مصرف مسکن‌ها انجام شد. سپس برنامه توان‌بخشی شامل فیزیوتراپی و حمایت ارتوپدی اجرا شد. در صورت لزوم، سینیورترز رادیواکتیو پس از کاهش مرحله حاد همارتروز انجام شد. تشخیص بالینی آرتروپاتی هموفیلی با تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) قبل از سینیورترز تأیید شد. پروتکل درمانی مطابق با متون قبلی ما بود^(۱۳). به طور خلاصه، بیماران دو دوز بولوس FVIII (برای تأمین فعالیت ۱۰۰٪) یکی درست قبل و دیگری ۸-۱۲ ساعت پس از پروسیجر دریافت کردند. برای بیمارانی که مهارکننده‌های مثبت داشتند، فاکتور VIIa تجویز شد.

تحت شرایط استریل، تزریق داخل مفصلی P-32 (۱ میلی کوری برای زانو و ۰/۵ میلی کوری برای سایر مفاصل، با نصف دوز بزرگسالان برای کودکان زیر ۱۲ سال) انجام شد. پس از تزریق، سوزن با ۲ سی‌سی نرمال سالین شسته و محل تزریق پانسمان شد. سپس مفصل با یک بانداز فشاری و آتل گچی به مدت ۱-۲ هفته، بسته به سن بیمار، بی‌حرکت شد. تنها یک تزریق به ازای هر مفصل آسیب‌دیده انجام شد و مفاصلی که بیش از یک تزریق P-32 دریافت کرده بودند، در مطالعه قرار نگرفتند. بیماران پس از یک هفته، سپس هر سه ماه تا یک سال، و پس از آن سالانه ارزیابی شدند. در این مطالعه، نرخ همارتروز، امتیاز بالینی (طبقه‌بندی فرناندز-پالازی) و امتیاز رادیولوژیک (مقیاس آرنولد-هیلمگارتنر) بر اساس رادیوگرافی‌های

شد، با یک مقدار P معنی‌دار ($P = 0/001$) در گروه بالای ۳۶ ماه. در آخرین پیگیری، ۴٪ (۱ مورد) از گروه کمتر از ۳۶ ماه بهبود در نمره رادیولوژیک نشان دادند، ۵۸٪ (۱۷ مورد) بدون تغییر بودند و ۲۸٪ (۷ مورد) بدتر شدند. در گروه بیشتر از ۳۶ ماه، هیچ موردی (۰٪) بهبود نشان نداد، ۳۴/۷٪ (۸ مورد) بدون تغییر بودند و ۶۵/۲٪ (۱۵ مورد) بدتر شدن نمره رادیولوژیک را تجربه کردند. علاوه بر این، مقایسه تغییرات درجات رادیولوژیک (تفاوت بین نمره رادیولوژیک آخرین پیگیری و نمره قبل از تزریق) بین دو گروه (جدول ۲) نشان داد که درجه رادیولوژیک به میزان بیشتری در گروه پیگیری بیشتر از ۳۶ ماه بدتر شد (۰/۷۸) در برابر ۰/۲۵). این بدتر شدن معنادار درجه رادیولوژیک با مدت زمان پیگیری طولانی‌تر ممکن است نشان دهد که سینویورتز P-32 قادر به متوقف کردن تخریب مفصل مرتبط با آرتروپاتی هموفیلی نیست.

نشان می‌دهند. این جدول‌ها همچنین تفاوت درجات بالینی را نشان می‌دهند که به عنوان تفاوت بین درجه در آخرین پیگیری و درجه قبل از تزریق تعریف می‌شود. سینوکتومی رادیویی P-32 به طور معنی‌داری نمره بالینی میانگین را در هر دو گروه بهبود داد. اگرچه این بهبود در هر دو گروه به طور بالینی معنی‌دار بود، اما مقایسه نمره درجه بالینی بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/8$). علاوه بر این، در حالی که هیچ بیمار قبل از سینویورتز P-32 درجه بالینی صفر نداشت، این مداخله نمره بالینی را در ۲۳/۳٪ از بیماران در گروه کمتر از ۳۶ ماه و ۲۶/۹٪ در گروه بالای ۳۶ ماه در آخرین پیگیری به درجه صفر بهبود داد (جدول ۴). داده‌های مشابه در مورد درجات رادیوگرافیک (مقیاس آرنولد-هیگلترتر) در جدول‌های ۲ و ۵ ارائه شده‌اند. همان‌طور که این جدول‌ها نشان می‌دهند، میانگین درجه رادیولوژیک در هر دو گروه پیگیری بدتر

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و هموفیلی بیماران

گروه (مدت زمان پیگیری)	تعداد بیماران	جنسیت (مرد/زن)	سن (میانگین \pm SD)	نوع اختلال انعقادی فراوانی (%)			فرکانس مهارکننده (%)	
				شدید A (فاکتور VIII $\geq 1\%$)	متوسط A (فاکتور VIII $1-5\%$)	توسط Willebrandtype 3	مثبت	منفی
بیشتر یا مساوی ۳۶ ماه	۳۰	۱/۲۹	۱۵/۵۵ \pm ۶/۱۷	۲۷ (۹۰٪)	۲ (۶/۷٪)	۱ (۳/۳٪)	۴ (۱۳/۳٪)	۲۶ (۸۶/۶٪)
کمتر از ۳۶ ماه	۲۶	۰/۲۶	۸/۳۳ \pm ۱۷/۷۱	۲۵ (۹۶/۲٪)	۱ (۳/۸٪)	-	۶ (۲۳/۱٪)	۲۰ (۷۶/۹٪)
		$P = 1/00$ (آزمون دقیق فیشر)	$P = 0/27$ (آزمون t نمونه مستقل)	$P = 1/00$ (آزمون دقیق فیشر)			$P = 0/48$ (آزمون دقیق فیشر)	

جدول ۲: مقایسه متغیرهای درون و بین گروه‌های پیگیری کمتر یا مساوی ۳۶ ماه و بیشتر از ۳۶ ماه

پاسخ: میزان همارتروز در ماه					
گروه	قبل از تزریق	آخرین پیگیری	درجه کاهش همارتروز	میانگین	SE
کمتر یا مساوی ۳۶ ماه	N: ۳۰ عدم پیگیری: ۶	میانگین: ۷.۳۰ SE: ۱.۵۴	$P: 0/001$	میانگین: ۳/۱۷ SE: ۰/۷۹	۱/۸۰ SE: ۰/۲۸
بیشتر از ۳۶ ماه	N: ۲۶ عدم پیگیری: ۳	میانگین: ۴/۸۵ SE: ۱.۱۳	$P: 0/002$	میانگین: ۳/۱۱ SE: ۱/۰۵	۰/۹ SE: ۰/۳
درجه بالینی (Fernandez-Palazzi)					
گروه	قبل از تزریق	آخرین پیگیری	نمره بالینی	میانگین	SE
کمتر یا مساوی ۳۶ ماه	N: ۳۰ عدم پیگیری: ۰	میانگین: ۲/۷۳ SE: ۰/۰۹	$P: 0/027$	میانگین: ۲/۱۷ SE: ۰/۲۳	۰/۵۶- SE: ۰/۲۱
بیشتر از ۳۶ ماه	N: ۲۶ عدم پیگیری: ۳	میانگین: ۲/۷۳ SE: ۰/۰۹	$P: 0/57$	میانگین: ۲/۱۷ SE: ۰/۲۳	۰/۵۶- SE: ۰/۲۱

بیشتر از ۳۶ ماه	N: ۲۶ عدم پیگیری: ۰	میانگین: ۲/۶۵ SE: ۰/۱۲	P: ۰/۰۲۸	میانگین: ۲ SE: ۰/۲۶	میانگین: ۰/۶۵ SE: ۰/۲۸
درجه رادیولوژی (مقیاس آرنولد-هیلمگاتنر)					
		قبل از تزریق		آخرین پیگیری	نمره رادیولوژی
کمتر یا مساوی ۳۶ ماه	N: ۳۰ عدم پیگیری: ۵	میانگین: ۳/۱۶ SE: ۰/۱۶	P: ۰/۱۳۰	میانگین: ۳/۴۱ SE: ۰/۱۹	میانگین: ۰/۲۵ SE: ۰/۱۵
		P: ۰/۶۱		P: ۰/۰۱۷	P: ۰/۰۱۳
بیشتر از ۳۶ ماه	N: ۲۶ عدم پیگیری: ۳	میانگین: ۳/۲۶ SE: ۰/۲۱	P: ۰/۰۰۱	میانگین: ۴/۰۴ SE: ۰/۱۵	میانگین: ۰/۷۸ SE: ۰/۱۴

جدول ۳: درجه بندی کاهش همارتروز پس از رادیوسینوکتومی

درجه	تعریف	درصد (%)	
		پیگیری کمتر یا مساوی ۳۶ ماه	پیگیری بیشتر از ۳۶ ماه
۰	بدون اپیزود خونریزی	۹ (۳۰٪)	۵ (۱۹/۲٪)
۱	<۷۵٪ کاهش در اپیزودهای خونریزی	۱۱ (۳۶/۷٪)	۶ (۲۳/۱٪)
۲	<۵۰٪ کاهش در اپیزودهای خونریزی	۲ (۶/۷٪)	۵ (۱۹/۲٪)
۳	<۲۵٪ کاهش در اپیزودهای خونریزی	۲ (۶/۷٪)	۲ (۷/۷٪)
۴	عدم تغییر در فراوانی اپیزودهای خونریزی	۶ (۲۰٪)	۸ (۳۰/۸٪)
	مجموع	۳۰ (۱۰۰٪)	۲۶ (۱۰۰٪)
	میانگین کاهش میزان همارتروز در ماه خطای استاندارد	۱/۸۰ ۰/۲۸	۱/۶۵ ۰/۳۰
		مقدار P = ۰/۹۰	

جدول ۴: بررسی اثرات رادیوسینوکتومی بر درجه بالینی (مقیاس فرناندز پالازی) قبل و بعد از رادیوسینوکتومی P-۳۲

	تعریف	پیگیری کمتر یا مساوی ۳۶ ماه		پیگیری بیشتر از ۳۶ ماه	
		قبل از تزریق	بعد از تزریق	قبل از تزریق	بعد از تزریق
۰		-	۷ (۲۳/۳٪)	-	۷ (۲۶/۹٪)
۱	سینوویت گذرا بدون عوارض پس از خونریزی	۱ (۳/۳٪)	۱ (۳/۳٪)	۲ (۷/۷٪)	۱ (۳/۸٪)
۲	سینوویت دائمی با ضخیم شدن سینوویال مداوم و دامنه حرکتی محدود	۶ (۲۰٪)	۲ (۶/۷٪)	۵ (۱۹/۲٪)	۳ (۱۱/۵٪)
۳	مورد درجه ۲ به علاوه آتروفی عضلانی و تغییر شکل محوری اندام	۲۳ (۷۶/۷٪)	۲۰ (۶۶/۷٪)	۱۹ (۷۳/۱٪)	۱۵ (۵۷/۷٪)
۴	آنکیلوز فیبری یا استخوانی	-	-	-	-
مجموع		۳۰ (۱۰۰٪)	۳۰ (۱۰۰٪)	۲۶ (۱۰۰٪)	۲۶ (۱۰۰٪)

جدول ۵: بررسی اثر رادیوسینوکتومی بر درجه رادیولوژیک (مقیاس آرنولد-هیگاتر) قبل و بعد از رادیوسینوکتومی P-۳۲.

تعریف	کمتر یا مساوی ۳۶ ماه		بیشتر از ۳۶ ماه	
	قبل از تزریق	بعد از تزریق	قبل از تزریق	بعد از تزریق
۰ مفصل طبیعی	-	-	-	-
۱ بدون ناهنجاری های اسکلتی: وجود تورم بافت نرم	-	۱ (۳/۷٪)	-	-
۲ پوکی استخوان و رشد بیش از حد اپی فیز؛ بدون فرسایش؛ عدم باریک شدن فضای غضروف	۶ (۲۴٪)	۳ (۱۱/۱٪)	۷ (۳۰/۴٪)	-
۳ کیست های استخوانی ساب کندرال اولیه؛ مربع شدن پتلا؛ پهن شدن شکاف بین کندیلها دیستال استخوان ران و یا استخوان بازو، حفظ فضای غضروف	۹ (۳۶٪)	۱۰ (۳۷٪)	۵ (۲۱/۷٪)	۷ (۲۶/۹٪)
۴ یافته های پیشرفته تر مرحله ۳: فضای غضروف باریک شده است	۱۰ (۴۰٪)	۱۰ (۳۷٪)	۹ (۳۹/۱٪)	۱۱ (۴۲/۳٪)
۵ خشکی فیبروز مفصل، از دست دادن فضای غضروف مفصلی؛ بزرگ شدن قابل توجه اپیفیز و بی نظمی قابل توجه مفصل	-	۳ (۱۱/۱٪)	۲ (۸/۷٪)	۸ (۳۰/۸٪)
مجموع	۲۵ (۱۰۰٪)	۲۷ (۱۰۰٪)	۲۳ (۱۰۰٪)	۲۶ (۱۰۰٪)

بحث

با این حال، آن‌ها تعیین نکردند که آیا افزایش مصرف فاکتور در گروه بیش از ۳۶ ماه به دلیل درمان مفصل اصلی یا گسترش مفاصل هدف جدید بوده^(۱۴). در مطالعه دیگری، Silva و همکارانش مشاهده کردند که ۷۵٪ از موارد طی ۶ ماه تا ۸ سال پس از ۱۱۵ سینوپورتز اولیه P-32 کاهش هماتروز نشان دادند. کاهش هماتروز در طول زمان کاهش یافت، از ۹۳٪ سه ماه پس از تزریق به ۷۳/۷٪ پس از ۸ سال^(۱۷). در مطالعه قبلی، مرتضوی و همکارانش ۶۶ مورد سینوپورتز P-32 را در ۵۳ بیمار بررسی کردند که برخی از آن‌ها در گروه پیگیری بیش از ۳۶ ماه از مطالعه حاضر قرار داشتند. آن‌ها دریافتند که درصد موارد بدون خونریزی پس از تزریق P-32 تمایل به کاهش داشت، به ویژه در طی شش ماه اول پس از تزریق، از ۳۹٪ در ماه سوم به ۲۶٪ در ماه ششم کاهش یافت. این کاهش به عواملی مانند رشد مجدد سینوویوم و التهاب مداوم، افزایش بار فیزیکی با توجه به احتیاط کمتر و فعالیت بیشتر بیماران و عدم فیزیوتراپی پس از تزریق برای افزایش قدرت عضلانی نسبت داده شد^(۱۳).

در مطالعه حاضر، در حالی که کاهش معناداری در نرخ هماتروز در هر دو گروه کمتر از ۳۶ ماه و بیشتر از ۳۶ ماه پیگیری مشاهده شد (جدول ۲)، مشابه با مطالعات قبلی، ما تفاوت معناداری در کارایی سینوپورتز بین دو گروه در مقایسه با درجه کاهش هماتروز پیدا نکردیم (جدول ۳). در آخرین بازدید، توقف کامل هماتروز (درجه ۰ کاهش هماتروز) در ۳۰٪ از گروه کمتر از ۳۶ ماه و ۱۹/۲٪ از گروه بیشتر از ۳۶ ماه مشاهده شد (جدول ۳). اگرچه تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/574$)، اما نشان می‌دهد که ممکن است احتمال بالاتری برای درمان کامل هماتروز پس از سینوپورتز P-32 در گروه کمتر از ۳۶ ماه وجود داشته باشد.

در مورد درجه بالینی، ما بهبود روند را در هر دو گروه یافتیم (۰/۶۵ در گروه بیشتر از ۳۶ ماه ($p=0/28$) و ۰/۵۶ در گروه کمتر از ۳۶ ماه ($p=0/27$)، با تفاوت معنادار بین این بهبودها ($p=0/8$). همانطور که

مشابه مطالعه ما، چندین تحقیق دیگر نیز استفاده از سینوپورتز رادیواکتیو P-32 را برای درمان آرتروپاتی هموفیلی بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که این روش به طور موثری نرخ هماتروز را کاهش می‌دهد، مصرف فاکتور انعقادی را کاهش می‌دهد و وضعیت بالینی بیمار را بهبود می‌بخشد^(۱۲،۱۳،۱۷،۱۹). تفاوت اصلی بین سینوپورتز با استفاده از P-32 و روش‌های قبلی در نوع رادیونوکلید استفاده شده و خواص خاص آن است. P-32، یک رادیونوکلید با انتشار بتا، نسبت به رادیونوکلیدهای قبلی مانند Re-188 یا Y-90 انتشار انرژی بالاتری دارد. این انتشار انرژی بالاتر اجازه می‌دهد که پوشش سینوویال به طور موثرتری نفوذ و درمان شود، که می‌تواند به نتایج بهتری از نظر کاهش درد و کاهش تورم مفصل منجر شود. علاوه بر این، P-32 دارای نیمه عمر کوتاه‌تری است که ممکن است منجر به اثری محلی‌تر و کاهش خطر تابش سیستمیک شود. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک کامل مزایای بلندمدت و خطرات احتمالی مرتبط با سینوپورتز P-32 در مقایسه با روش‌های قبلی مورد نیاز است^(۱۹).

یک سؤال مهم دیگر در مورد دوام این اثر است. هنگامی که سینوپورتز رادیواکتیو عروق زیرسینوویال را هدف می‌گیرد و آنها را تخریب و مسدود می‌کند، آیا آنژیوژنز و رواسکولاریزه شدن در نهایت منجر به تشکیل عروق خونریزی‌دهنده جدید می‌شود که باعث هماتروز مکرر می‌شود؟ این امکان می‌تواند از کاهش کارایی سینوپورتز در کاهش هماتروز، مصرف فاکتور انعقادی و درجات بالینی در طول دوره پیگیری طولانی‌تر استنباط شود. یک سوال حیاتی دیگر این است که آیا طبیعت تخریبی آرتروپاتی هموفیلی می‌تواند توسط سینوپورتز معکوس یا متوقف شود یا خیر.

عراقی و همکارانش دریافتند که بیماران با کمتر از ۳۶ ماه پیگیری نیاز به فاکتور کمتری در مقایسه با بیماران با بیش از ۳۶ ماه پیگیری داشتند.

محاسبه نرخ هماتروز بر اساس یک متغیر ذهنی بود که ممکن است به اندازه کافی دقیق نبوده باشد. اگرچه از همان مرکز ارجاعی برای درمان در همه بیماران استفاده شد، ادغام نمرات بالینی ثبت شده به صورت عینی می‌توانست به عنوان یک بررسی دوگانه برای اطمینان از تشخیص دقیق آرتروپاتی هموفیلی عمل کند. علاوه بر این، در حالی که هدف اصلی سینویورتز رادیواکتیو کاهش بار مصرف فاکتور انعقادی است، محاسبه مصرف فاکتور - با توجه به امکان درمان در خانه یا مراکز دیگر برای خونریزی مفصلی و غیرمفصلی - ممکن است دقیق نبوده باشد. این عدم دقت احتمالی مانع از بحث دقیق‌تر در این زمینه در مطالعه ما شد.

در زمینه استفاده از سینویورتز رادیواکتیو P-32 برای مفاصل هموفیلی، یافته‌های ما نشان‌دهنده کاهش معنادار در هماتروز است. با این حال، هنوز زود است که به‌طور قطعی بگوییم این کاهش در طول زمان پایدار است. در حالی که نتایج اولیه امیدوارکننده هستند و کاهش قابل توجهی در خونریزی مفصلی را نشان می‌دهند، مطالعات پیگیری بلندمدت برای اطمینان از پایداری این اثر ضروری هستند.

محدودیت مطالعه حاضر به دوره مشاهده ۳۶ ماهه، توانایی ما را برای نتیجه‌گیری قطعی درباره پایداری کاهش هماتروز محدود می‌کند. تحقیقات بیشتر با دوره‌های پیگیری طولانی‌تر ضروری است تا کارایی پایدار سینویورتز P-32 در کاهش سطح هماتروز ارزیابی شود. علاوه بر این، نظارت بر عوارض جانبی بلندمدت برای تعیین قابلیت و ایمنی کلی این مداخله برای مدیریت مزمن در بیماران هموفیلی ضروری خواهد بود.

نتیجه‌گیری

سینویورتز P-32 یک روش مؤثر و مقاوم برای مدیریت سینوویت هموفیلی، به‌ویژه در کاهش هماتروز و بهبود نمرات بالینی است. با این حال، این روش درمانی به نظر نمی‌رسد که پیشرفت رادیولوژیک تخریب مفصل مرتبط با آرتروپاتی هموفیلی را متوقف کند.

منابع

- Hanley J, McKernan A, Creagh M, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. 2017;23(4):511-20. doi.org/10.1111/hae.13201
- Rodriguez-Merchan EC. Radiosynovectomy in haemophilia. *Blood Reviews*. 2019;35:1-6. doi.org/10.1016/j.blre.2019.01.002
- Stein H, Duthie R. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*. 1981;63(4):601-9. doi.org/10.1302/0301-620x.63b4.7298694
- van Vulpen LF, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2021;27:96-102. doi.org/10.1111/hae.14025

در جدول ۴ نشان داده شده است، اگرچه هیچ بیمار قبل از سینویورتز P-32 درجه بالینی صفر نداشت، این مداخله نمره بالینی را در ۲۳/۳٪ از بیماران در گروه کمتر از ۳۶ ماه و ۲۶/۹٪ در گروه بیشتر از ۳۶ ماه در آخرین پیگیری به درجه صفر بهبود داد. این یافته که می‌تواند به عنوان مترادف با توقف هماتروز (درجه صفر کاهش هماتروز) مشاهده شود و در مطالعات قبلی گزارش شده است، یک فرصت مهم برای بیماران برای درمان کامل توسط یک روش ساده را نشان می‌دهد^(۱۳،۱۷).

در مطالعه حاضر، در دوره پیگیری، مفاصل هدف جدید در ۱۰ بیمار (۳۳/۳٪) در گروه کمتر از ۳۶ ماه و ۱۳ بیمار (۵۰٪) در گروه بیشتر از ۳۶ ماه شناسایی شدند (p > ۰/۰۵). با افزایش مدت زمان پیگیری، احتمال درگیری تعداد بیشتری از مفاصل توسط آرتروپاتی هموفیلی به صورت تدریجی افزایش می‌یابد. ظهور مفاصل هدف جدید نشان می‌دهد که سینویورتز یک درمان موضعی است و اثری درمانی یا پیشگیرانه بر روی مفاصل دیگر ندارد. این همچنین توضیح می‌دهد که چرا مصرف فاکتور در بیمارانی که به‌طور کلی به سینویورتز پاسخ خوبی داده‌اند، همچنان ادامه دارد و باعث می‌شود که ارتباط مستقیم بین مصرف فاکتور و موفقیت سینویورتز دشوار شود.

مشابه با یافته‌های ما، یک مطالعه پیگیری رادیوگرافیک بر روی ۲۹ مفصل در دوره ۱ تا ۱۴ سال (میانگین ۸ سال) نشان داد که ۷۹٪ از مفاصل دچار بدتر شدن نمره رادیولوژیک شده‌اند. ریوار و همکاران نمره رادیولوژیک ۹۲ مفصل در ۴۸ بیمار هموفیلی را که با سینویورتز P-32 درمان شده بودند، ارزیابی کردند. آنها نتیجه‌گیری کردند که آرتروپاتی هموفیلی به محض شروع، بدون توجه به درمان، به پیشرفت خود ادامه می‌دهد^(۱۱).

در مطالعه ما، ۶۳٪ از مفاصل در گروه پیگیری بیش از ۳۶ ماه بدتر شدن درجه رادیولوژیک را نشان دادند، با میانگین بدتر شدن ۰/۷۸. این بدتر شدن به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه با پیگیری کمتر از ۳۶ ماه بود که تنها ۲۸٪ از موارد بدتر شدن را نشان دادند، با میانگین بدتر شدن ۰/۲۵ (p < ۰/۰۵). این یافته‌ها نشان می‌دهد که علی‌رغم بهبود نرخ هماتروز و درجه بالینی مفصل، طبیعت تخریبی آرتروپاتی هموفیلی همچنان ادامه دارد، حتی پس از سینویورتز P-32. با این حال، مطالعه ما محدود به دوره پیگیری ۳۶ ماه است که توانایی ما در ارزیابی کامل اثرات مهارتی سینویورتز رادیواکتیو P-32 بر تخریب غضروف مفصل را محدود می‌کند. مطالعه ما دارای برخی محدودیت‌ها بود. اندازه نسبتاً کوچک نمونه ممکن است نتایج ما را تحت تأثیر قرار داده باشد، به‌ویژه از نظر خطای نوع II، جایی که برخی تفاوت‌هایی که به نظر نمی‌رسید معنادار باشند، ممکن است با نمونه بزرگتر معنادار باشند. علاوه بر این، ما نتایج پیگیری را بین دو گروه از بیماران مختلف مقایسه کردیم، به جای دنبال کردن همان بیماران در دوره‌های مختلف. اگرچه تطابق گروه‌ها قبل از تزریق P-32 برای به حداقل رساندن تعصب انتخاب انجام شد، این رویکرد نسبت به مقایسه‌های درون‌مریضی کمتر قوی است.

- 5 Hoots W, Rodriguez N, Boggio L, Valentino L. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia*. 2007;13(s3):4-9. doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01533.x
- 6 Rodriguez-merchan e. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. 2007;13(s3):1-3. doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01532.x
- 7 Rodriguez-Merchan E, Wiedel J. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(s2):6-10. doi.org/10.1046/j.1365-2516.2001.00102.x
- 8 odriguez-Merchan EC. Surgical approaches to hemophilic arthropathy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis. Haemophilia and Other Congenital Coagulopathies*. 2019;30: 11-13. doi.org/10.1097/MBC.0000000000000824
- 9 Ernstbrunner L, Hingsammer A, Catanzaro S, Sutter R, Brand B, Wieser K, et al. Long-term results of total knee arthroplasty in haemophilic patients: an 18-year follow-up. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2017;25:3431-3438. doi.org/10.1007/s00167-016-4340-6
- 10 Rodriguez-Merchan EC, De la Corte-Rodriguez H, Alvarez-Roman MT, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy for the treatment of chronic hemophilic synovitis: an old technique, but still very effective. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(24):7475. doi.org/10.3390/jcm11247475
- 11 Rivard GE, Girard M, Belanger R, Jutras M, Guay JP, Marton D. Synoviorthesis with colloidal 32P chromic phosphate for the treatment of hemophilic arthropathy. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1994;76(4):482-488. doi.org/10.2106/00004623-199404000-00002
- 12 Zhang W-Q, Han S-Q, Yuan Z, He Y-T, Zhang H, Zhang M. Effects of intraarticular 32 P colloid in the treatment of hemophilic synovitis of the knee: A short term clinical study. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2016;50:55-58. doi.org/10.4103/0019-5413.173507
- 13 Mortazavi S, Asadollahi S, Farzan M, Shahriaran S, Aghili M, Izadyar S, et al. 32P colloid radiosynovectomy in treatment of chronic haemophilic synovitis: Iran experience. *Haemophilia*. 2007;13(2):182-188. doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01424.x
- 14 Eraghi AS, Kaseb MH, Espandar R, Mardookhpour S. The long-term effects of radioactive phosphorous synoviorthesis on hemophilic arthropathy. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;55(1):68-70. doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.03.011
- 15 Rodriguez-Merchan E, De la Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in haemophilia: long-term results of 500 procedures performed in a 38-year period. *Thrombosis Research*. 2014;134(5):985-90. doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.023
- 16 Heim M, Goshen E, Amit Y, Martinowitz U. Synoviorthesis with radioactive Yttrium in haemophilia: country experience. *Haemophilia*. 2001;7(s2):36-9. doi.org/10.1046/j.1365-2516.2001.00108.x
- 17 Silva M, Luck J, Siegel M. 32P chromic phosphate radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2001;7(s2):40-9. doi.org/10.1046/j.1365-2516.2001.00109.x
- 18 Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: current knowledge and future perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(9):2112-21. doi.org/10.1111/jth.15444
- 19 Knut L. Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2015;14(01):10-5. doi.org/10.4103/1450-1147.150509