

Heterotopik Ossifikasyon ve Tedavi Yaklaşımı

Heterotopic Ossification and Treatment Approach

Alpaslan MAYADAĞLI,¹ Güven BULUT,² Kemal EKİCİ¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Heterotopik ossifikasyon normalde ossifiye olmaması gereken bir dokuda yeni kemik oluşumu ile karakterize olan bir antite-dir. İlk defa 1918 yılında Dejerine ve Ceillier tarafından, "paraos-teoartropati" terimi ile tanımlanmıştır. Heterotopik ossifikasyon travmatik beyin yaralanmaları ve omurilik yaralanmaları sonra-sı da oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Genel olarak travma heterotopik ossifikasyon insidansını artırır. Heteroto-pik ossifikasyon nörojenik heterotopik ossifikasyon, travmatik heterotopik ossifikasyon, miyozitis ossifikans progresiva olarak genelde üç grupta incelenir. Heterotopik ossifikasyon genellik-le büyük eklemlerde görülür. Heterotopik ossifikasyonun teda-vi seçenekleri arasında eklem hareket açıklığının korunma-sı, ilaç tedavisi (antienflamatuvar ilaçlar), radyoterapi ve cerra-hi eksizyonu yer almaktadır. Heterotopik ossifikasyonda teda-viden çok profilaksi daha önemlidir. Steroid olmayan antienf-lamatuvar ilaçlardan özellikle indometazin profilakside kullanı-lır. Heterotopik ossifikasyonda cerrahi rezeksiyon maturasyon tamamlandıktan sonra uygulanabilir. Heterotopik ossifikasyon gelişme riski yüksek olan hastalarda profilaktik radyoterapi uy-gulanması antiinflamatuvar ilaçlardan daha etkilidir.

Anahtar sözcükler: Heterotopik ossifikasyon; tedavi; radyoterapi.

Abstract

Heterotopic ossification is an entity characterized by a new bone formation in a tissue that is not normally ossified. In 1918, Dejerine and Ceillier defined "paraosteoarthropathy" for the first time. Heterotopic ossification is a frequent complica-tion after traumatic brain injury and also of spinal cord inju-ries. In general, trauma increases the heterotypic ossification incidence. Heterotopic ossification is usually observed in three groups as neurogenic heterotopic ossification, traumatic het-erotopic ossification and progressive myositis ossificance. Het-erotopic ossification is usually seen in the large joints. Treat-ment options for heterotopic ossification are protection of joint range of motion, medication (anti-inflammatory drugs), radiotherapy, and surgical excision. Prophylaxis of heterotopic ossification is more important than treatment. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, especially indomethacin, are used for prophylaxis. Surgical resection of heterotopic ossification can be applied after the completion of maturation. In patients at high risk for developing heterotopic ossification, prophylactic radiotherapy is more effective than anti-inflammatory drugs.

Key words: Heterotopic ossification; treatment; radiotherapy.

Normalde ossifiye olmaması gereken bir dokuda yeni kemik oluşumu ile karakterize olan heterotopik ossi-fikasyon (HO); ilk defa 1918 yılında I. Dünya Savaşı sı-rasında Dejerine ve Ceillier tarafından, "paraosteoart-ropati" terimi ile tanımlanmıştır.^[1] Daha sonra "nöroje-nik ossifikasyon", "ektopik ossifikasyon", "miyozitis os-

sifikans" olarak da isimlendirilen HO, travmatik beyin yaralanmaları ve omurilik yaralanmaları sonrası da ol-dukça sık görülen bir komplikasyondur. Kas dokusuna direkt travma, geniş yanıklar, femur ve asetabulum kır-ıkları ve artroplasti operasyonlarından sonra da mey-dana gelmektedir. Hangi nedenle olursa olsun kas içe-

İletişim: Dr. Alpaslan Mayadağlı.
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Cevizli, İstanbul
Tel: 0216 - 441 39 00 / 2004

Başvuru tarihi: 22.07.2011
Kabul tarihi: 30.10.2011
e-posta: alpdag@hotmail.com

risinde kemik hücrelerinin proliferasyonu sonrasında matür kemik oluşumu meydana gelir. Bu süreçte otolize uğrayan kemik dokularından salgılanan kemik morfojenik proteinlerinin primitif perivasküler mezenkimal hücreleri değişime uğratarak kas içi ossifikasyonu başlattığı öne sürülmektedir. Trabeküler kemik oluşumu içeren bu gerçek kemikleşme olayı, basit kalsiyum çökmesi olan yumuşak doku kalsifikasyonları ile karıştırılmamalıdır.^[2-4]

Patofizyoloji

Heterotopik ossifikasyonun patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; lokal, metabolik, vasküler, genetik ve biyokimyasal faktörler ile bir takım henüz tanımlanmamış sistemik faktörler arasındaki etkileşime bağlı olarak indüklenen mezenkimal hücrelerin metaplazik bir cevabından kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Konnektif doku tabakaları arasında yeni kemik oluşur. Tutulan alana olası bir travma olduğu düşünülmüş, fakat bu klinik olarak gösterilememiştir. Genel olarak travma HO insidansını arttırır. Bu oluşum kalsiyum birikiminin gözlemlendiği diğer yumuşak doku kalsifikasyonlarından farklıdır. Histolojik incelemelerde gerçek osteoblastik aktivite ve kemik formasyonunun olduğu gösterilmiştir.^[3,5]

Heterotopik ossifikasyon genelde üç grupta incelenir:

1. Nörojenik heterotopik ossifikasyon,
2. Travmatik heterotopik ossifikasyon,
3. Miyozitis ossifikans progresiva.

1. Nörojenik Heterotopik Ossifikasyon

Nörojenik kaynaklı HO kafa travmaları, serebrovasküler olaylar, omurilik yaralanmaları, ensefalomiyelit, poliomyelit, tabes dorsalis, beyin tümörleri, enfeksiyonlar, multipl skleroz, araknoidit, meningomiyelosele, epidural apse ve tetanozda görülebilir. Kafa travmalarına bağlı HO gelişmesinde en önemli risk faktörleri spastisite, uzun kemik kırıkları, iki haftadan uzun süren koma hali, immobilizasyon ve eklem hareket açıklığında kısıtlanmadır.^[6] Omurilik yaralanmalarında HO hem spastik hem de flask paralizide gelişir. Daha çok genç erkeklerde görülen HO her zaman yaralanma seviyesinin altında görülür. Özellikle komplet parapleji, bası yarası ve spastisite varlığında ilk 6 ayda HO gelişme ihtimali yüksektir. Nörojenik hastalarda HO gelişmesi için risk faktörleri idrar yolu enfeksiyonu, spastisite, bası yaraları ve derin ven trombozudur.^[7] Ülkemizde yapılan 126 hemiplejik hastanın incelendiği bir ça-

lışmada, hiçbir hastada HO gelişmediği bildirilmiştir.^[8]

2. Travmatik Heterotopik Ossifikasyon

Travmatik HO özellikle genç sporcularda direkt travma sonrası, total kalça protezi, dirsek çıkıkları, total diz protezi, asetabulum kırıklarının internal tespitinden sonra görülebilen bir komplikasyondur. Oluşumda göç eden kemik iliği hücrelerinin rolü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ilkel bağ dokusunun metaplazisi, interstisyel hemoraji, kas nekrozu, kemik tozu varlığı, implant ve kemik arasındaki hareket, yumuşak dokulara travma, perios-tal lezyonlar ve enfeksiyon gibi bir çok neden sorumlu tutulmaktadır. Total kalça protezinden sonra HO gelişme riski yüksek olan hastalar daha önce yapılan total kalça protezi ameliyatında HO gelişmiş olan, hipertrofik osteoartropatisi, ankilozan spondiliti, posttravmatik artrit veya Paget hastalığı olanlardır. Total diz protezinden sonra HO gelişme riski yüksek olan hastalar ise, ameliyat sonrası dizinde fleksiyon kısıtlılığı olan, lomber kemik mineral yoğunluğu yüksek olan, hipertrofik osteoartrozu bulunan ve operasyon sırasında periostu fazla hasara uğrayan hastalardır.^[7,9,10]

3. Miyozitis Ossifikans Progresiva

Otozomal dominant olarak geçen nadir bir hastalık olup genellikle omuzlardan üst ekstremiteye, pelvise doğru ilerler. En çok tendonları, ligamanları ve iskelet kaslarının bağ dokusunu tutar. Ölüm sebebi genellikle göğüs kafesinin tutulmasına bağlı oluşan fiksasyon nedeniyle solunum yetmezliğidir.^[6,7,11]

Heterotopik ossifikasyon nadir olarak yanık sonrası dirsek eklemının posteriorunda, diabete bağlı akciğerde gelişmiş diffüz ossifikasyon, adenokarsinoma bağlı rektumda gelişen ossifikasyon, endometrial ossifikasyon, mikst konnektif doku hastalığında kutanöz ossifikasyon, median sinirde biyopsi ile saptanmış intranöral ossifikasyon şeklinde de gelişebilir.^[7]

Risk Faktörleri

Heterotopik ossifikasyon gelişiminde rol oynayan bazı risk faktörleri söz konusudur (Tablo 1).^[12]

Klinik

Heterotopik ossifikasyon genellikle büyük eklemlerde görülür. Kalça, diz, omuz ve dirsek en sık HO görülen eklemlerdir.^[2] Travma sonrası HO genellikle travmadan 1-4 ay sonra görülürken, birkaç yıl sonra da gelişebilir.^[13] En erken bulgu ağrı ile birlikte şişlik, eklemde sıvı birikimi, eritem ve ısı artışıdır. Buna eklem hareket aralığında azalma, nadiren de eklemde ankiloz eş-

Tablo 1. Heterotopik ossifikasyon gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri^[12]

Aynı taraf veya karşı taraf kalçada ameliyat sonrası heterotopik ossifikasyon öyküsü
Daha önceden geçirilmiş ameliyat veya travma
Ankilozan spondilit
Diffüz idiopatik iskelet hiperostozisi
Hipertrofik osteoartrit
Paget hastalığı
Posttravmatik artrit
Osteonekroz
Romatoid artrit

Tablo 2. Brooker's skrolama sistemi^[12]

Grade	Radyolojik görünüm
1	Kalça çevresi yumuşak dokularda kemik adaları
2	Pelviste ya da femur üst ucunda karşılıklı kemik yüzeyler arasında en az 1 cm mesafe bulunan kemik çıkıntılar
3	Pelviste ya da femur üst ucunda karşılıklı kemik yüzeyler arasında 1 cm'den az mesafe bulunan kemik çıkıntılar
4	Radyolojik ankiloz

lik edebilir. Heterotopik ossifikasyonun tam yerleşmesi ile birlikte ağrıda azalma olur. Böylece ağrının kendini sınırlaması malign tümörden ayırt edilmesinde yardımcı olur. Nörojenik hastalarda HO gelişmesi var olan spastisitede artışa neden olur. Paraplejik hastalarda nedeni bilinmeyen ateş varlığında HO'dan şüphelenilmelidir. Bazı hastalar ise asemptomatiktir. Heterotopik ossifikasyonun komplikasyonları ankiloz, bası yarası, lenfödem, damar ve sinir basısıdır.^[5-7] Kalçada HO "Brooker's Grading Scale" skorlamasına göre sınıflandırılır (Tablo 2).^[12]

Tanı

Klinik semptom ve bulgular ortaya çıkmadan önce radyolojik incelemeler ve laboratuvar tanıda yardımcı olabilir. Laboratuvar incelemelerinde hastalığa özgün bir bulgu olmamasına rağmen, yaralanmadan 2 hafta sonra serum kalsiyum düzeyinde geçici bir düşüşün ardından serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyinde akut bir yükselme gözlemlenmektedir. Serum ALP düzeyinin tanı için bir kez bakılmasının yerine, seri ALP ölçümleri yapılmalı ve ossifikasyonun tanısından çok, takibinde kullanılmalıdır. Bununla birlikte karaciğer fonksiyon bozukluğu, uzun kemik kırıkları ve spinal yaralanmalarda da serum ALP düzeyi yükselebilir.^[7] Yirmi

dört saatlik idrarda PGE2 düzeylerinin yükselmesinin de erken tanıda yeri olduğu bildirilmiştir.^[2,3]

Heterotopik ossifikasyonun aktivite kriterleri ateş, ödem, sedimentasyon ve ALP yüksekliği olmakla birlikte, kesin tanı yöntemi direkt radyografi ve kemik sintigrafisidir.^[3,14] Heterotopik ossifikasyonda direkt grafi olayın başlamasından yaklaşık 1-2 ay sonra görüntü vermeye başlar. Bundan dolayı direkt grafinin erken tanıda yeri yoktur. Direkt grafide başlangıçta eklem çevresinde sınırları iyi seçilemeyen gölgeler görülebilmektedir. Başlangıçtaki olgularda üç boyutlu kemik sintigrafisinin yeri çok önemlidir. Burada Tc 99m ile işaretlenmiş metilen difosfonat enjeksiyonundan sonraki 3 fazda görüntüleme elde edilir. Özellikle ilk 2 fazı erken tanı için oldukça spesifiktir. Direkt grafide henüz hiçbir bulgu saptanmazken sintigrafide vaskülarite artışı ve kalsiyum depozitlerine bağlı "up-take" artışı gözlenir. Risk faktörleri yüksek olan hastalarda primer olaydan 3 hafta sonra sintigrafi çekilmesi önerilmektedir.

Erken dönemde, özellikle tromboflebitte heterotopik ossifikasyonu ayırt etmek için ultrasonografiden yararlanılır. Bu ayırıcı tanı sayesinde tromboflebitte verilen ancak HO'da istenmeyen bir tedavi yöntemi olan

antikoagulan tedavi gereksiz yere verilmemiş olur. Bilgisayarlı tomografi HO'un lokalizasyonu, genişliği, çevredeki kas, damar ve sinirlerle ilişkisi, aynı zamanda olgunlaşmanın tamamlanmadığı bölgelerin sınırlarının saptanmasında ve operasyonun yönlendirilmesinde yardımcıdır.^[3,7,15] Heterotopik ossifikasyonun ayırıcı tanısında enfeksiyon, derin ven trombozu, septik artrit, tromboflebit, hemartroz, kırık, osteomyelit, kemik tümörleri, Baker kisti ve erken dönem bası yaraları yer alır.^[3,7]

Tedavi

Heterotopik ossifikasyonun tedavi seçenekleri arasında etkilenen eklem hareket açıklığının korunması, ilaç tedavisi (etidronat, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar), radyoterapi ve ileri fonksiyon kısıtlılığı gelişmiş eklemlerde matür kemik dokunun cerrahi eksizyonu yer almaktadır. Heterotopik ossifikasyonda tedaviden çok profilaksi daha önemlidir. Bu hastalarda erken mobilizasyon çok önemlidir. Heterotopik ossifikasyonun oluşumunun önlenmesi için risk faktörleri elimine edilmelidir. Bu nedenle nörolojik bozukluğu olan hastalarda eklem hareket açıklığı korunmalı, bası yarası oluşumu engellenmeye çalışılmalıdır. Cerrahi tekniğin mümkün olduğunca atravmatik olması, canlılığını kaybetmiş dokuların debride edilmesi, yeterli hemostaz ve yara drenajının sağlanması, uygun antibiyotik profilaksi ve tedavisinin yapılması önerilmektedir.^[3,5,7] Daud ve ark.'nın^[16] yaptığı çalışmada, paralizili ekstremitelerde yapılan kontrollü ve optimum pasif hareketin HO gelişme riskini azalttığı gösterilmiş; eklemlere uygulanacak egzersizler sırasında çok dikkatli olunması gerektiği sonucuna varılmıştır. Sürekli pasif hareket cihazı uygulanması, kısa dalga diatermi, ultrason ve yüzeysel sıcak uygulaması ek yarar sağlayabilir.^[17,18]

Heterotopik ossifikasyonun erken dönem tedavisinde ve profilaksisinde bifosfonatların, özellikle de etidronatın, yararlı olduğu bildirilmekle birlikte, uzun dönem etkinliğine ilişkin kesin sonuçlar yoktur. Bifosfonatların heterotopik kemik oluşumunu önlemediği, ancak kemik mineralizasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir.^[19] Etidronat disodyum, kalsiyum presipitasyonunu ve osteoid mineralizasyonunu inhibe ederek HO oluşumunu engeller. Erken dönemde başladığında HO gelişmesini durdurur. Oluşmuş matür ektopik kemik üzerine etkisi yoktur. Optimal doz ve tedavi süresi hakkında tam bir fikir birliği yoktur. Genellikle 3 ay süreyle 20 mg/kg/gün, daha sonra 10 mg/kg/gün idame dozu ile 6-9 ay süreyle kullanılmaktadır.^[7,17]

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardan özellikle indometazin 75-100 mg/gün dozda profilaksizde kullanılır. İndometazin mezenşimal hücrelerin kemik yapan osteojenik hücrelere dönüşümünü engeller. Erken tanı konduğunda da aynı dozda kullanılır. Banovac ve ark.'nın^[20] yaptığı bir çalışmada, omurilik yaralanmalı hastalarda HO'yu önlemek amaçlı indometazin kullanımı ile plasebo karşılaştırılmıştır. Eşit sayıda hasta içeren bir gruba omurilik yaralanmasından 3 hafta sonra, 3 hafta boyunca 75 mg/gün indometazin, diğer gruba ise plasebo verilmiş; indometazin kullananlarda omurilik yaralanmasından sonraki 2 ayda HO'nun azaldığı gözlenmiştir.

2003 yılında yapılan bir başka çalışmada,^[21] total kalça protezi yapılan hastalarda ameliyat sonrası meloksikam ve indometazin kullanımı karşılaştırılmış, iki grup arasında fark bulunmamıştır. Çalışma sonunda ucuz, etkili ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle HO profilaksisinde indometazin tedavisinin tercih edilebileceği belirtilmiştir. Total kalça protezi yapılan 90 hastalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada da tenoksikamın HO oluşumunu önleyici etkisi araştırılmıştır.^[22] Hastalara operasyondan hemen sonra başlanan ve 6 hafta süren 20 mg/gün dozundaki tedavinin HO profilaksisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Başka bir çalışmada varfarin tedavisinin osteokalsin karboksilasyonunu önleyerek kemik oluşumunu önlediği ve HO'un profilaksisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.^[23]

Heterotopik ossifikasyonda cerrahi rezeksiyon matürasyon tamamlandıktan sonra uygulanabilir. Zamanlama olarak genellikle rezeksiyon için en uygun zaman 12-18 aylar arasındadır. Heterotopik ossifikasyon olgunlaşmadan çıkarılırsa tekrarlama riski çok yüksektir. Serum ALP düzeyinin normale dönmesi ve 3 fazlı kemik sintigrafisi olgunlaşmanın tespitinde faydalıdır. Heterotopik ossifikasyon eklem hareketlerinde hastanın fonksiyonlarını etkileyecek kadar kısıtlama yapıyorsa, ankiloz oluşmuşsa, tuzak nöropatisi ve bası yarasına neden olmuşsa cerrahi rezeksiyon gerekir.^[7] Eklem hareket açıklığı en iyi sınırlı kama rezeksiyonlarla elde edilir. Heterotopik ossifikasyonun cerrahi olarak çıkarılmasının en korkulan komplikasyonları yoğun kanama, enfeksiyon, derin ven trombozu, femur boyunda ve başında kırıklar ve ossifikasyonun tekrarlamasıdır.^[2,7]

Tek başına cerrahi uygulanması nüksü arttırdığından, nüksü önlemek için ameliyat sonrası erken dönem-

de radyoterapi de uygulanmalıdır. Bazı çalışmalarda nüksleri önlemek için ameliyat sonrası radyoterapi ile birlikte etidronat tedavisinin de gerektiği bildirilmiştir. Bunun yanında eklem hareket açıklığını sağlamak için cerrahiden sonra erken dönemde eklem hareket açıklığını koruyan egzersizler önerilmelidir.^[5-7] Cerrahi için genellikle matürasyon beklenirken, bir çalışmada dirsekte HO oluşumu sırasında eklem kontraktürünü önlemek için erken dönemde, ossifikasyon immatür iken, geniş eksizyon yapılmıştır.^[24] Dokuz hastayı içeren bu çalışmada dirsekteki ilk travma ile cerrahi rezeksiyon arasında ortalama 7 aylık bir süre vardır. Bir yıllık takip sonrası hiçbir hastada ağrı ve instabilite gelişmemiş, sadece 5 hastada noktasal HO şeklinde nüks görülmüş ve bütün hastalarda tatmin edici eklem hareket genişliği sağlanmıştır.

Radyoterapi yumuşak doku kökenli olan ve kemik yapımında progenitör olduğu düşünölen mezenkimal hücrelerin gelişmesini inhibe ederek HO'un engellenmesinde oldukça etkili bir yöntemdir. Ayrıca düşük doz radyoterapinin antienflamatuvar etkisi de bulunmaktadır. Radyoterapi HO'un erken döneminde de etkilidir.^[7] Radyoterapi malign hastalarda genellikle fraksiyone şekilde bölünmüş dozlarla verilir. Heterotopik ossifikasyon ile ilgili yapılan bir çalışmada tek doz uygulama ile bölünmüş dozlarda uygulama karşılaştırılmış, sonuçta iki uygulama arasında fark bulunmamıştır.^[25] Ancak tek doz radyasyon uygulama kolaylığı olmasından dolayı günümüzde daha çok tercih edilmektedir.^[7,25]

Mayo Kliniği'nde 1970'li yıllarda HO gelişmesi yüksek riskli hastalara 20 Gy radyoterapi bölünmüş dozlarda verilmekteydi. O zamanlarda HO'un patogenezi iyi bilinmemesine karşılık 20 Gy radyoterapinin çocuklarda vertebra kemik büyümesini inhibe ettiği biliniyordu. Ayrıca yüksek doz radyasyon sekonder malignitelere de sebep olduğundan daha düşük dozlar denemeye başlanmıştır. Çalışmalarda 10 Gy radyoterapinin bölünmüş dozlarda verilmesinin HO gelişimini önlemede yüksek dozlardan daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bir alışmada 20 Gy radyoterapi 10 bölünmüş dozda, 10 Gy radyoterapi 5 bölünmüş dozda verilmiştir. 20 Gy alan grupta hastaların %3.2'sinde, 10 Gy alan grupta %4.9'unda minimal HO gelişmiştir.^[12,26,27]

Lo ve ark.'nın^[28] yaptığı 23 hastayı kapsayan bir çalışmada, tek doz 7 Gy radyoterapi HO'yu önlemede başarılı bulunmuştur. Bu çalışmadan sonra Rochester Üniversitesi'nde yapılan randomize kontrollü bir alış-

mada, tek doz 8 Gy ile 2 bölünmüş dozda 10 Gy radyoterapi karşılaştırılmıştır.^[29] 62 kalça protezi yapılan 55 hastanın olduğu çalışmada tek doz verilen 34 kalçanın 2'sinde (%5.9), diğer grupta ise 28 kalçanın 2'sinde (%7.1) HO gelişmiştir. İki uygulama arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Böylece HO'ü önlemede tek doz uygulama etkili bulunmuştur.

Healy ve ark.'nın^[30] yaptığı bir çalışmada, kalça protezi uygulanan hastalarda HO'yu önlemek için tek doz 5.5 Gy ile tek doz 7 Gy karşılaştırılmıştır. Tek doz 5.5 Gy radyoterapi uygulanan hastaların %63'ünde HO gelişimi gözlenirken, tek doz 7 Gy uygulanan hastaların sadece %10'unda HO gelişmiştir. Hedley ve ark.'nın^[31] yaptığı bir çalışmada, 17 kalça protezi uygulanan hastada tek doz 6 Gy radyoterapinin etkili olduğu gösterilmiştir. Böylece HO gelişimini önlemede etkili en düşük tek dozun 6 Gy olduğu görölmektedir.

Radyoterapinin uygulama zamanı ile ilgili değişik çalışmalar mevcut olup, genellikle cerrahiden sonra ilk 72 saatte uygulanması önerilmektedir. Ayrıca ameliyat öncesi radyoterapinin uygulandığı çalışmalar da bulunmaktadır.^[12] Yapılan bir çalışmada HO'yu önlemek amacıyla hastaların %75'ine cerrahiden 72 saat sonra radyoterapi uygulanmış;^[32] hastaların %55'inde HO gelişmiştir. Kantorowitz ve ark.^[33,34] ameliyat öncesi radyoterapinin etkili olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda cerrahiden 4 saat önce yapılan 7 Gy radyoterapi ile, cerrahi sonrası ilk 72 saatte uygulanan radyoterapi arasında HO'ü önlemede anlamlı fark bulunmamıştır.

Benzer alışmalar Seegenschmiedt ve ark.^[35,36] tarafından da yapılmıştır. Bu çalışmalarda cerrahiden 4 saat öncesine kadar tek doz 7 Gy ile cerrahi sonrası ilk 96 saatte 17.5 Gy 5 bölünmüş dozda radyoterapi uygulanmıştır. Alt grup analizlerine göre düşük risk taşıyan hastalarda iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat HO açısından yüksek risk taşıyan hastalarda (grade 3-4) ameliyat sonrası radyoterapi daha etkili bulunmuştur.

Başka çalışmalarda total kalça protezinden sonra HO oluşumu açısından yüksek risk taşıyan hastalarda hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası uygulanan radyoterapinin HO gelişimini %85-95 oranında engellediği bildirilmiştir. Bazı olgularda değişik nedenlerle kalça cerrahisinin tekrarlandığı, ardından radyoterapinin tek doz halinde tekrar verildiği ve sonuçların oldukça yüz güldürücü olduğu rapor edilmiştir.^[7,9]

2004 yılında yapılan, 1143 hastanın olduğu 7 çalışmayı içeren bir metaanalize göre, radyoterapi ile anti-inflamatuar ilaçların HO'yu önlemede etkinlik bakımından kıyaslaması yapılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre yüksek riskli hastalarda radyoterapi daha etkin bulunmuştur. Alt grup analizlerine göre, ameliyat öncesi erken radyoterapi (cerrahiden 16-20 saat önce) ve asetilsalisilik asit etkin bulunmamıştır. Sonuç olarak ameliyat sonrası uygun dozda radyoterapi anti-inflamatuar ilaçlardan daha etkin bulunmuştur.^[37]

Radyoterapiye bağlı akut ve subakut yan etki rapor edilmemiştir. Radyoterapiye bağlı sekonder malignite gelişmesi nadiren görülmekle birlikte, HO sonrası uygulanan radyoterapiye bağlı gelişen sekonder malignite literatürde bildirilmemiştir.^[27]

Sonuç olarak, çalışmalar incelendiğinde total kalça protezi revizyonu gibi HO gelişme riski yüksek olan hastalarda profilaktik radyoterapi uygulanması anti-inflamatuar ilaçlardan daha etkilidir. Heterotopik ossifikasyon gelişmiş hastalarda cerrahi sonrası radyoterapi ve anti-inflamatuar başlanması nüksü önler. Kalça dışında diz, dirsek, omuz, omurga gibi diğer bölgelerde de HO'u önlemede radyoterapinin etkili olduğu gösterilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Pittenger DE. Heterotopic ossification. *Orthop Rev* 1991;20(1):33-9.
2. Frost FS. Spinal cord injury medicine. In: Braddom RL, editor. *Physical medicine and rehabilitation*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 1230-71.
3. Yıldız N, Ercidoğan Ö, Ardiç F. Hemiplejide heterotopik ossifikasyon gelişimi: İki olgu sunumu ve literatür incelemesi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2008;1(2):98-101.
4. Daoud RA, Watkins MJ, Brown G, Carr N. Mature bone metaplasia in abdominal wall scar. *Postgrad Med J* 1999;75(882):226-7.
5. Nilüfer B, Nehir S, Yurttaş O. Myastenia gravisde heterotopik ossifikasyon: Vaka sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Fiziksel Tıp* 2001;4(2-3):141-4.
6. Sepici V. Heterotopik ossifikasyon. İçinde: Beyazova M, Kutsal YG, editör. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000. s. 1285-95.
7. Yanık B, Yalçın P. Heterotopik ossifikasyon. *Romatizma* 2003;18(3):183-90.
8. Balcı N, Sepici V. Hemiplejik hastalarda üst ekstremitte sorunları. *Romatol Tıp Rehab* 1998;9(3):181-6.
9. Lo TC, Healy WL. Re-irradiation for prophylaxis of heterotopic ossification after hip surgery. *Br J Radiol* 2001;74(882):503-6.
10. Iorio R, Healy WL. Heterotopic ossification after hip and knee arthroplasty: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10(6):409-16.
11. Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatr Radiol* 2001;31(5):307-14.
12. Chao ST, Joyce MJ, Suh JH. Treatment of heterotopic ossification. *Orthopedics* 2007;30(6):457-66.
13. Staas WE, Formal CS, Freedman MK, Fried GW. Spinal cord injury and spinal cord injury medicine. In: DeLisa JA, Gans BM, editors. *Rehabilitation medicine principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven Company; 1998. p. 1259-91.
14. Hajek VE. Heterotopic ossification in hemiplegia following stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1987;68(5 Pt 1):313-4.
15. Strakowski JA, Wiand JW, Johnson EW. Upper limb musculoskeletal pain syndromes. In: Braddom RL, editor. *Physical medicine and rehabilitation*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 792-817.
16. Daud O, Sett P, Burr RG, Silver JR. The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients. *Disabil Rehabil* 1993;15(3):114-8.
17. Arpacıoğlu O. Paraartiküler heterotopik ossifikasyon. İçinde: Arpacıoğlu O, Özcan O, editör. *Omurilik yaralanmaları rehabilitasyonu*. Ankara: 1997. s. 135-8.
18. Linan E, O'Dell MW, Pierce JM. Continuous passive motion in the management of heterotopic ossification in a brain injured patient. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80(8):614-7.
19. Thomas BJ, Amstutz HC. Results of the administration of diphosphonate for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67(3):400-3.
20. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin. *Spinal Cord* 2001;39(7):370-4.
21. Legenstein R, Bösch P, Ungersböck A. Indomethacin versus meloxicam for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003;123(2-3):91-4.
22. Bursens A, Thiery J, Kohl P, Molderez A, Haazen L. Prevention of heterotopic ossification with tenoxicam following total hip arthroplasty: a double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Acta Orthop Belg* 1995;61(3):205-11.
23. Buschbacher R, McKinley W, Buschbacher L, Devaney CW, Coplin B. Warfarin in prevention of heterotopic ossification. *Am J Phys Med Rehabil* 1992;71(2):86-91.
24. Moritomo H, Tada K, Yoshida T. Early, wide excision of heterotopic ossification in the medial elbow. *J Shoulder Elbow Surg* 2001;10(2):164-8.
25. Sautter-Bihl ML, Hültenschmidt B, Liebermeister E,

- Nanassy A. Fractionated and single-dose radiotherapy for heterotopic bone formation in patients with spinal cord injury. A phase-I/II study. *Strahlenther Onkol* 2001;177(4):200-5.
26. Coventry MB, Scanlon PW. The use of radiation to discourage ectopic bone. A nine-year study in surgery about the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63(2):201-8.
 27. Anthony P, Keys H, Evarts CM, Rubin P, Lush C. Prevention of heterotopic bone formation with early post operative irradiation in high risk patients undergoing total hip arthroplasty: comparison of 10.00 Gy vs 20.00 Gy schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(3):365-9.
 28. Lo TC, Healy WL, Covall DJ, Dotter WE, Pfeifer BA, Torgerson WR, et al. Heterotopic bone formation after hip surgery: prevention with single-dose postoperative hip irradiation. *Radiology* 1988;168(3):851-4.
 29. Pellegrini VD Jr, Konski AA, Gastel JA, Rubin P, Evarts CM. Prevention of heterotopic ossification with irradiation after total hip arthroplasty. Radiation therapy with a single dose of eight hundred centigray administered to a limited field. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74(2):186-200.
 30. Healy WL, Lo TC, DeSimone AA, Rask B, Pfeifer BA. Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A comparison of doses of five hundred and fifty and seven hundred centigray. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(4):590-5.
 31. Hedley AK, Mead LP, Hendren DH. The prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty using 600 rad in a single dose. *J Arthroplasty* 1989;4(4):319-25.
 32. DeFlitch CJ, Stryker JA. Postoperative hip irradiation in prevention of heterotopic ossification: causes of treatment failure. *Radiology* 1993;188(1):265-70.
 33. Kantorowitz DA, Miller GJ, Ferrara JA, Ibbott GS, Fisher R, Ahrens CR. Preoperative versus postoperative irradiation in the prophylaxis of heterotopic bone formation in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(6):1431-8.
 34. Kantorowitz DA, Muff NS. Preoperative vs. postoperative radiation prophylaxis of heterotopic ossification: a rural community hospital's experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(1):171-6.
 35. Seegenschmiedt MH, Martus P, Goldmann AR, Wölfel R, Keilholz L, Sauer R. Preoperative versus postoperative radiotherapy for prevention of heterotopic ossification (HO): first results of a randomized trial in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(1):63-73.
 36. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, Goldmann A, Wölfel R, Henning F, Sauer R. Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(1):161-71.
 37. Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):888-95.