

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEMOFİLİ HASTALARINDA 3T MRG İLE EKLEM İÇİ
HEMOSİDERİN BİRİKİMİ VE KIKIRDAK HASARINI
SAPTAMADA SWI SEKANSİNİN KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

DR. BEHİÇ AKYÜZ

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. AHMET VEYSEL POLAT

SAMSUN/2016

TEŞEKKÜR

Tezimi planlama, hazırlama ve yazma sürecinde yardım ve katkılarını esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Ahmet Veysel Polat'a,

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan, birçok bilgi ve donanımı kazanmamda emeği geçen tüm Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tez çalışma grubumun oluşmasında katkıları olan tüm hemofili hastaları ve Samsun Hemofili Derneği'nden Ahmet Kılıç'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, istatistik ve analizleri ile tezime katkıda bulunan sayın Yrd. Doç. Dr. Leman Tomak'a

Hayatım boyunca büyük özveri gösteren, bugüne kadar yaptığım her işin arkasında duran, tüm gücüyle bana destek olan, gerektiğinde sıkıntımı paylaşan, gerektiğinde benimle mutlu olan, her daim beni dimdik ayakta tutan anneme, babama ve abime,

Hayatıma kattığı huzur, bana duyduğu güven, her zaman hissettirdiği sonsuz sevgisiyle hep yanımda olan; başarı ve başarısızlıklarımda beni cesaretlendiren, gösterdiği sabır ve anlayışla hep bir adım ileri gitmemin yolunu açan ayrıca bu zorlu süreçte de bana yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Merve Akyüz'e

gönülden teşekkür ederim.

Dr. Behiç AKYÜZ

EKİM 2016

İÇİNDEKİLER

I.	TEŞEKKÜRLER	I
II.	İÇİNDEKİLER	II
III.	TABLO LİSTESİ	III
IV.	ŞEKİL LİSTESİ	IV
V.	ÖZET	V
VI.	ABSTRACT	VII
VII.	GİRİŞ ve AMAÇ	1
VIII.	GENEL BİLGİLER	3
	1.HEMOFİLİ	3
	2.EKLEM ANATOMİSİ	5
	2.1. Eklem Kıkırdağı	5
	2.2. Eklem Kapsülü	6
	2.3. Sinovyal Membran	6
	2.4. Sinovyal Sıvı	7
	3.HEMOFİLİDE EKLEM TUTULUMU (HEMOFİLİK ARTROPATİ)	7
	4.HEMOFİLİK ARTROPATİDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME	10
	4.1. DİREKT GRAFİ	11
	4.2. ULTRASONOGRAFİ	15
	4.3. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ	15
	4.4. RADYONUKLİD GÖRÜNTÜLEME	16
	4.5. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	17
	4.5.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	19
	4.5.1.1. Hemosiderin	19
	4.5.1.2. Sinovyal hipertrofi	20
	4.5.1.3. Subkondral kist	21
	4.5.1.4. Erozyon	21
	4.5.1.5. Kıkırdak kaybı	21
	4.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Skalaları	23
	4.5.3. Manyetik Rezonans İleri Görüntüleme Yöntemleri	29
	4.5.3.1. Fonksiyonel- fizyolojik görüntüleme	29
	4.5.3.2. Susceptibility weighted imaging	31
IX.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
	1. HASTALAR VE ÇALIŞMA PROTOKOLU	33
	2. DİREK GRAFİ	33
	3. MR	33
	4. GÖRÜNTÜLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	34
	5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
X.	BULGULAR	36
XI.	TARTIŞMA	47
XII.	SONUÇ	53
XIII.	KAYNAKLAR	54

Tablo Listesi

Tablo I. Hemofilik artropatide Arnold ve Hilgartner skalası

Tablo II. Dünya Hemofili Federasyonu Ortopedik Danışma Komitesi tarafından önerilen Radyolojik sınıflandırma (Pettersen skalası)

Tablo III. Hemofilik artropatide Denver MRG skalası

Tablo IV. MRG sınıflandırma sistemi - Soler ve ark.

Tablo V. Mathew ark. tarafından sunulan additif puanlama

Tablo VI. MRG skorlama sistemi- Dobon ve ark.

Tablo VII. Modifiye MRG skoru

Tablo VIII. Avrupa puanlaması

Tablo IX. Progresif ve additif MRG değerlendirmelerine uyumlu skalalar

Tablo X. Eklemlerin hemofili bulgularının DG ve MRG ile değerlendirilmesi

Tablo XI. Eklemlerin hemofili bulgularının DG ve MRG ile değerlendirilmesi

Tablo XII. Radyologlar arasında, hemosiderin birikimi açısından görüntüleme yöntemleri arasındaki uyum

Tablo XIII. Radyologlar arasında, kırık hasarı açısından görüntüleme yöntemleri arasındaki uyum

Şekil Listesi

Şekil 1. DG skorlaması

Şekil 2: 27 yaşında normal hastaya ait görüntüler

Şekil 3: 31 yaşında hemofili A hastasına ait görüntüler

Şekil 4: 12 yaşında hemofili A hastasına ait görüntüler

Şekil 5: 12 yaşında hemofili A hastasına ait görüntüler

Şekil 6: 24 yaşında hemofili A hastasına ait görüntüler



ÖZET

Hemofili hastalarının eklem içi hemosiderin birikimi ve kıkırdak hasarının saptanmasında 3T SWI sekansının katkısı

Amaç: Hemofili hastalarının eklem içi hemosiderin birikimi ve kıkırdak hasarının saptanmasında 3T susceptibility weighted imaging (SWI) sekansının uygulanabilirliğini prospektif olarak değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Bu çalışma için etik kurulu onayı ve çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Yirmi dört hemofili hastasının 41 eklemi rutin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve SWI sekansları ile görüntülendi. İki deneyimli kas-iskelet radyoloğu (radyolog 1 ve 2) ve kas-iskelet görüntülemede daha az deneyimli bir radyolog (radyolog 3) rutin MRG ve SWI görüntülerini hemosiderin birikimi ve kıkırdak hasarı açısından ayrı ayrı ve birbirinden bağımsız olarak yorumladı: Nihai kararı iki deneyimli kas-iskelet radyoloğunun konsensusu ile rutin MRG ve SWI görüntülerinin birlikte değerlendirilmesi ile verildi. Rutin MRG ve SWI sekanslarının, referans ile tanısal uyumu ve yorumlayıcılar arasındaki ikili uyum kappa istatistiği ile değerlendirildi.

Bulgular: Rutin MRG sekanslarında, radyolog 1 ve 2'nin referans ile tanısal uyumu iyi düzeydeydi (sırasıyla $\kappa = 0.670$ ve $\kappa = 0.685$), radyolog 3'ün referans ile tanısal uyumu orta düzeydeydi ($\kappa = 0.539$). Radyolog 1 ve 2'nin gözlemciler arası uyumu çok iyi düzeydeydi ($\kappa = 0.869$); halbuki radyolog 3'ün radyolog 1 ve 2 ile gözlemciler arası uyumu iyi düzeydeydi (sırasıyla $\kappa = 0.655$ ve $\kappa = 0.684$). Tüm radyologların SWI yorumları referans ile çok iyi düzeyde uyum gösterdi (sırasıyla $\kappa = 1$, $\kappa = 0.959$, $\kappa = 0.959$). SWI sekansında tüm kullanıcılar için gözlemciler arası uyum yine çok iyi düzeydeydi (sırasıyla $\kappa = 1$, $\kappa = 0.959$, $\kappa = 0.959$). Hemosiderin birikiminde olduğu gibi kıkırdak hasarını değerlendirmede de bu uyumun SWI sekanslarında artış gösterdiği gözlemlendi ($\kappa=0,911$)

Sonuç: SWI eklem içi hemosiderin birikimi ve kıkırdak hasarının tespit edilmesinde doğru ve güvenilir bir görüntüleme sekansıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, Manyetik Resonans Görüntüleme, SWI

ABSTRACT

Contribution of SWI at 3T for detecting intraarticular hemosiderin accumulation in hemophilia patients

Purpose: To prospectively assess the feasibility of susceptibility weighted imaging (SWI) at 3T for detecting intra-articular hemosiderin accumulation in hemophilia patients.

Materials and methods: Institutional review board approval and informed consent from all participating patients were obtained for this study. Forty one joints in 24 hemophilia patients were imaged with conventional magnetic resonance imaging (MRI) and SWI sequences. Two experienced musculoskeletal radiologists (reader 1 and reader 2) and one radiologist with less experience of musculoskeletal imaging (reader 3) independently and separately rated the images for hemosiderin accumulation. Final decision of hemosiderin accumulation was consensually determined by two experienced radiologists using both conventional MRI and SWI sequences. Diagnostic consistency of each MRI sequence with the reference and pairwise agreements between interpreters were assessed using kappa statistics.

Results: For conventional MRI sequences, diagnostic consistency of reader 1 and reader 2 with the reference was substantial ($k = 0.670$ and 0.658 respectively), consistency of reader 3 with the reference was moderate ($k = 0.539$). Interobserver agreement of reader 1 with reader 2 was almost perfect ($k = 0.869$) whereas interobserver agreements of reader 3 with reader 1 and reader 2 were substantial ($k = 0.655$ and 0.684 respectively). SWI interpretations of all readers demonstrated almost perfect agreements with the reference ($k = 1$, $k = 0.959$ and $k = 0.959$ respectively). Interobserver agreements of SWI interpretations were again almost perfect for all readers ($k = 1$, $k = 0.959$ and $k = 0.959$ respectively).

Conclusion: SWI contributes to more accurate grading of intraarticular hemosiderin accumulation compared to conventional MRI sequences. Even less experienced radiologists can determine intraarticular hemosiderin accumulation accurately using SWI.

KISALTMALAR

3B	: 3 boyutlu
ark	: arkadaşları
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DESS	: Dual eko görüntüleme
DG	: Direk grafi
FA	: Flip angle
FSE	: Fast spin eko
GRASS	: Gradient recalled echo acquired in steady state
GRE	: Gradient eko
IW	: Intermediate weighted
MIP	: Minimum intensity projection
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
RS	: Radyoaktif sinoviyortesis
SAR	: Spesifik absorpsiyon oranı
SGPR	: Spoiled gradient recollered echo
SMTP	: Substraction magnetization transfer pulse
SNR	: Signal to noise
SSFP	: Steady state free precession
STIR	: Short tau inversion recovery
SWI	: Susceptibility Weighted Imaging
TE	: Eko zamanı
TSE	: Turbo spin eko
USG	: Ultrasonografi
WFH	: World Federation of Hemophilia

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Hemofili, kandaki pıhtılaşma faktörlerinin nitel ya da niceliksel eksikliği ile seyreden kalıtsal yolla geçen bir hastalık grubudur. İnsidansı her 5000-10000 erkek doğumda bir olarak bildirilmiştir (DiMichele, 1996). Hemofilinin en sık görülen kas iskelet sistemi bulgusu hemartrozdur. Ağır hemofili hastalarında görülme sıklığı %75-90 civarındadır (Arnold ve ark., 1977). Çocuklarda ise hemartrozların görülmesi, genellikle çocukların yürümeye geçtiği 1-1,5 yaş grubu arasında başlamakta ve çocukların henüz gelişmekte olan iskelet sisteminde meydana gelen değişiklikler, kemikler arası uzunluk farkı, eklemlerde açılanma ve duruş bozuklukları gibi yapısal deformitelere neden olmaktadır. (Resnick, 1989).

1895'te X ışınlarının bulunması ve direkt grafinin (DG), hemofilik artropatide kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, hastalığın görüntülenmesinde büyük gelişmeler yaşanmıştır (Rodriguez-Merchan, 1996). Fakat DG'nin erken evre kemik lezyonlarını saptamadaki sınırlılığı ve kırıldak hasarı bulgularını direkt değil ancak indirekt olarak saptaması nedeniyle diğer tekniklere ihtiyaç duyulmuştur. Bilgisayarlı tomografi (BT), anjiyografi, sintigrafi, ultrasonografi (USG) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) vb. teknikler kullanılmaya başlanmıştır (Key, 1992). Bu yöntemlerin tamamı kemik yapılarıdaki değişiklikler hakkında ilave bilgi sağlayarak fiziksel değerlendirmeye olanak sağlamaktadır (Hermann ve ark., 1992).

Magnetik rezonans görüntüleme, sinoviyum ve kırıldak değişikliklerinin DG ile görüntülenemeyen bulgularını erken aşamada tespit ederek, hangi hastalarda erken tedaviye başlanacağı ve bunların tedaviye yanıtları hakkında fikir sahibi olunmasını sağlar (Yulish ve ark., 1987). Ayrıca erken evredeki hastalarda profilaksi etkinliğinin takip edilmesinde, ileri evre hastalarda ise cerrahi, kimyasal ve radyoizotopik sinoviyektomi kararının verilmesinde önemli derecede faydalı bilgiler sağlayan bir yöntemdir (Nuss ve ark., 1993).

Bu çalışmanın amacı ağır, orta, hafif dereceli hemofili hastalarında eklemlerin radyolojik görünüm yönünden değerlendirilmesi ve artropatiye neden olan hemosiderin birikiminin varlığını ve miktarını, kırıldak hasarının derecesini doğru olarak tespit etmede yeni bir sekans olan SWI sekansının etkinliğini araştırmaktır. Çalışma grubuna alınan hemofili hastalarının rutin eklem manyetik rezonans (MR) ile görüntülenmesi esnasında ek çekim istemi, randevu veya mali talep olmaksızın susceptibility weighted imaging (SWI)

sekansı uygulandı. SWI, temeli gradient eko (GRE) görüntülemeye dayanan, ancak ondan daha yüksek paramanyetik ve diamanyetik madde duyarlılığına sahip bir görüntüleme tekniğidir. Özellikle lokalize hemosiderin birikimi olduğu durumlarda SWI diğer yöntemlere üstünlük sağlamaktadır (Reichenbach ve ark., 1997). Literatürde özellikle beyin MR incelemelerinde SWI sekansı ile ilgili fazla çalışma olmasına karşın, eklem MR incelemesinde SWI sekansının kullanımı ile ilgili iki çalışma bulunmakta olup, hemofilik artropatide ise bizim çalışmamız ilktir (Nissi ve ark., 2014; Chen ve ark., 2015).



II. GENEL BİLGİLER

1. HEMOFİLİ

Hemofililer, kandaki pıhtılaşma faktörlerinin kantitatif ya da kalitatif eksikliği ile karakterize, X'e bağlı resesif genetik geçişli bir hastalık grubudur. İnsidansı her 5000-10000 erkek doğumda bir olarak bildirilmiştir. En sık görülen tipi olan Hemofili A, faktör VIII (antihemofilik faktör) eksikliğine bağlıdır. Tüm olguların yaklaşık %85'ini oluşturur. Hemofili B, faktör IX (plazma tromboplastin komponenti) eksikliğine bağlıdır. Her ikisi de X'e bağlı resesif geçişli olduğundan sadece erkekleri etkiler, kadınlar taşıyıcıdır. Hemofili A hastalarının %70'inde aile öyküsü vardır. Olguların %30'unda hastalığın yeni mutasyonlara bağlı olduğu görülmüştür (Atkins ve ark., 1987; Pietri ve ark., 1992; DiMichele, 1996; Manco-Johnson ve ark., 2004).

Hemofili hastalarına ait ilk bilgiler M.S. II. yüzyılda Talmut adlı kitapta bulunmuştur. 1803 yılında Dr. John Conrad Otto bu hastalığı "bazı aileleri etkileyen kanama bozukluğu" olarak tanımlamıştır. Hemofili kelimesi ilk olarak 1828 yılında Zürih Üniversitesi'nde kullanılmıştır. 1937 yılında Harvard Üniversitesi'nde iki doktor tarafından bir hemofili hastasına plazma verilerek kanama durdurulmuştur. 1944 yılında olayın Faktör VIII ve IX eksikliğine bağlı olduğu bulunmuş ve 1952'de bu iki durum Hemofili A ve Hemofili B olarak tanımlanmıştır (Fred Rosner, 1994).

Hemofili A ve B'ye sebep olan Faktör VIII ve IX geni X kromozomunun da bulunmakta olup bu kromozomun uzunluğunun % 0,1'ini oluşturur. Faktör VIII'i kodlayan gen X kromozomunun uzun kolu üzerinde Xq 28 pozisyonunda yer almaktadır. Faktör IX'u kodlayan gen ise X kromozomunun q 27,1 bandında bulunmaktadır. (Kocatepe, 2005)

Görülme sıklığı açısından Hemofili A ve B arasındaki oran 5/1'dir (Madhok ve ark., 1991). Faktör VIII ve XI'un eksikliğinde, faktör X aktif hale dönüştürülemez ve pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü olan fibrin oluşumu gerçekleşmez. Bunun sonucunda, kanamanın başlamasıyla aktifleşen trombositlerin adhezyon ve agregasyon sonucu meydana getirdiği primer tıkaç fibrin ile desteklenemez yani sekonder tıkaç oluşamaz. Buda hemofili hastalarında görülen sızma şeklindeki kanamaların başlıca sebebidir. Bunlar gastrointestinal, genitoüriner, intrakraniyal, kas ve yumuşak doku içine kanamalar şeklindedir. Kanamalar hemofili klinik tablosu içinde değişen oranlarda

gözlenir. Kanama sıklığı ve miktarı, plazmadaki faktör düzeyi ile doğru orantılıdır (York ve ark.,1994). Buna göre, faktör düzeyinin normalin %20-60'ı arasında olduğu olgular hafif hemofili olarak adlandırılır ve aşırı kanama sadece cerrahi girişim sırasında görülür. Orta derecede hemofilide, faktör düzeyleri normalin %5-20'si arasında olup bu hastalarda kanamalar cerrahi girişim sırasında ya da travma sonrasında görülür. Ağır derecede hemofilide ise plazma faktör düzeyi %5'in altındadır. Bu hastalarda kanamalar, spontan kanama şeklindedir (DiMichele, 1996).

En fazla diz, dirsek ve ayak bileği eklemleri kanamakla birlikte omuz ve kalça eklemlerinde de kanama görülebilmektedir. Daha küçük eklemlerde ise kanama nadirdir. Tekrarlayan eklem içi kanamaları faktör düzeyi %1'in altında olan ağır hemofili vakalarında görülmektedir. Hemofilik artropati ise hemofili hastalarındaki en önemli morbidite nedeni olup eklem kanamalarının önlenmesi hemofili tedavisinin primer amacını oluşturmaktadır (Arnold ve ark., 1977; Mancho-Johnson 2005; Valentino, 2004; Jansen ve ark., 2008; Friedman ve ark., 2009).

Son yıllara kadar hemofili merkezlerinin çoğunda faktör replasman tedavisi gerektiğinde verilirdi, fakat son zamanlarda özellikle pediatrik hastalarda profilaktik tedavi yaklaşımı daha sık kullanılmaya başlanmıştır (Triemstra ve ark., 1995). Herhangi bir eklem hasarı oluşmadan önce, genellikle iki yaş civarında profilaksiye başlanmaktadır. Aynı eklemden birden fazla kanaması olan hastalarda hedef eklem meydana gelir. Kanama ataklarının yılda 4-6'nın üzerinde olan hastalarda hedef eklem gelişimini önlemek için profilaksiye başlanmalıdır (Evatt, 2006). Yeterli faktör replasman tedavisi ile tüm cerrahi işlemler yapılabilir. Cerrahi sırasında ve sonrasında sabit infüzyon teknikleri ile bu uygulamalar kolaylaşmıştır (Kinker ve ark., 1970).

Replasman tedavisi ile kandaki faktör düzeyinin ne kadar yükseltilmesi gerektiği hastanın kliniğine göre değişmektedir. Örneğin; eklem kanaması için % 30, geniş kas içi kanamaları için %70, intrakraniyal kanamalar ve majör cerrahi için %100'e ulaşılması gerekmektedir. Faktör replasman tedavileri sırasında, faktör VIII ve IX'a karşı inhibitör antikorlar oluşabilmektedir. En sık olarak şiddetli hemofililerde, 5 yaş altında ve 9-30 kez replasman tedavisi yapılan hastalarda görülebilmektedir. Faktör VIII için oluşan antikor Ig G tipindedir. Faktör IX'a karşı oluşan antikorlar son derece nadirdir (Schwartz, 2000).

Kronik hemofilik sinovitis tedavisinde dünyada son 30-40 yıldır uygulanan

radyonüklid tedavisi maliyeti uygun, kolay uygulanan, etkin, komplikasyon riski az olması nedeni ile oldukça popüler bir konuma gelmiştir. Benzer kronik sinovit tablosuyla kalıcı sakatlık oluşturan Romatoid Artrit hastalarında 50 yıldır uygulanan radyoaktif sinovektomi tedavisinden elde edilen deneyimlerin hemofili sahasındaki uygulamaları ile elde edilen sonuçlarla 2000 yılından itibaren çok güncel bir tedavi şekli olarak literature girmiştir (Kavakli ve ark., 2006). Cerrahi sinovektomi ile karşılaştırıldığında radyosinovektominin birçok avantajı vardır. Minimal invazif ve kolay uygulanabilir bir prosedür olması, hospitalizasyonun gerekli olmaması, eklem hareket açıklığının korunabilmesi, pıhtılaşma faktör replasmanı gereksiminin az olması, kısa rehabilitasyon süresi tekrarlayan hemartrozları olan hemofilik hastalarda bu tedavi metodunu çekici kılmaktadır (VanKasteren ve ark.,1993). Ayrıca işlem maliyetleri hospitalizasyon süresi ve pıhtılaşma faktör gereksinimi ile yakın ilişkili olduğundan radyosinovektomi, cerrahi sinovektomilere göre daha az maliyetlidir. Radyosinovektomi, postoperatif yan etkiler, maliyet ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi gözönüne alındığında cerrahi sinovektomiye alternatif olarak görülmektedir (Silva ve ark., 2004). Radyosinovektominin, hemofilik hastaların uzun dönem takiplerde %15 oranında kanamayı durdurduğu ve %80 oranında kanama sayısını azalttığı rapor edilmiştir (Kropacek ve ark., 2003).

2. Eklem anatomisi

2.1. Eklem kıkırdağı

Bağ doku yapısındanki kıkırdak kemiğe sıkıca yapışık ve kalınlığı eklem yerine göre 1-6 mm arasında değişmektedir. Eklem yüzlerinin birbiri üzerinde hareketinden sorumludur. Makroskopik olarak parlak mavi olan kıkırdak yaş ilerledikçe sarı ve mat bir görünüm alır (Tüzün, 1997).

Kıkırdak yapı histolojik olarak, tip II kollajenden oluşan ekstraselüler bir matriks ve bu matrikste gömülü olan içinde hücrelerin bulunduğu lakünlerden oluşmaktadır. Matriste yer alan tip II kollajen lifleri arasında proteoglikanlar bulunmaktadır. Proteoglikanlar, bir çekirdek proteini ve ona doğrusal olarak bağlanmış karbonhidrat zincirlerinden oluşmuştur. Bu zincirlerin her biri 100 ya da daha fazla monosakkarit

içermekte ve çekirdek proteininden dışarı doğru uzanmaktadır. Kıkırdak proteoglikanındaki glikozaminoglikan'lar, kondroitin sülfat ve keratan sülfattır. Kartilaj kitlesinin şekil değiştirebilme kapasitesi ve basınç altında suyu sızdırması yastık etkisi yaparak subkondral kemiği korur. Bu iskelet sistemin karşılaştığı darbe ve sarsılmalara karşı temel savunma sistemidir. Eklem yapısındaki kıkırdağın kanlanması yoktur. Beslenmenin büyük kısmı sinovyal sıvıdan sağlanmaktadır. Matriks içine besin maddelerinin girişi ve metabolitlerin çıkışı difüzyonla olmaktadır. Yapılan modellemelerde, baskı altında oluşan, tekrarlayan kompresyon–dekompresyonun pompa etkisi yaratarak difüzyonu hızlandırdığı ileri sürülmektedir. Subkondral kemiğin kan damarlarından ve kapsül kıkırdak birleşim yerindeki subsinovyal damarlardan da az miktarda beslenmesi sağlanmaktadır (Sodeman ve ark., 1985; Champe ve ark., 1994; Eroschenko, 2001).

Eklem kıkırdağı yüzeysel, transisyonel, derin ve kalsifiye olmak üzere dört bölgeye ayrılır. İlk üç bölge arasındaki geçiş çok belirgin değildir fakat derin bölgeden kalsifiye bölgeye geçiş belirgindir. Bu belirgin mineralize bölgeye tidemark denir. Tidemark histolojik olarak sadece eklem kıkırdağına özgüdür ve diğer hiyalin kıkırdaklarda bulunmaz. Diğer yapıyı oluşturan moleküller gibi proteoglikanlar da eklem kıkırdağının farklı bölgelerinde farklı konsantrasyonlarda bulunurlar. Yüzeyde en azken, derin bölgede kondrositlerin çevresinde yoğun miktarda bulunurlar (Roughley, 2001).

2.2. Eklem kapsülü

Eklem kapsülü, eklemlerin çevresini bir zar gibi saran fibröz kapsüldür. Fibröz tabaka eklem yüzlerinin kenarlarına tutunmuştur. Eklem kapsülleri genelde fibröz bantlarla kuvvetlendirilmiş olup kapsülden ayrı bantlar halinde, ekstrinsik ligamentler olarak isimlendirilir ve eklem stabilitesini sağlarlar ya da kapsülün bir parçasıdır ve bu sayede eklem yapısını oluştururlar (Goddard ve Mann, 2007).

2.3. Sinovyal membran

Sinovyal membran, kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılan, kemiğin eklem içi

kısımında bulunan ancak eklem kıkırdağını örtmeyen , damardan zengin bir bağ dokudur. Ayrıca bol miktarda lenfatik damar ve sinir lifleri de içerir.

Sinovyal sıvı bu membran tarafından üretilir. Sinovyal membran gerçek bir membran değildir. Sinovyal yapıda bulunan A, B ve C tipi hücreler, bir ya da iki katman oluşturacak şekilde organize olmuşlardır. A tipi hücreler makrofajlardan oluşur ve işlevi artıkların temizlenmesini sağlamaktır. B hücreleri ise protein ve glikozaminoglikan'lardan hyalüronik asit sentezler. C hücreleri ise intermedier hücrelerdir. Sinovyal membran damar ve sinir ağından oldukça zengindir. Hücre dizilerinden eklem kavitesine doğru villuslar ve pililerin uzanması, sinovyal membranın yüzey alanını artırır (Diz için 100 m² yüzey alanı). Villus ve pililerde kapiller ağının zengin olması bu tip eklemlerdeki sinovyal membranın kanlanması da fazla olduğunu bir işarettir (Goddard ve Mann, 2007).

2.4. Sinovyal sıvı

Synovial sıvı plazmanın sinovyal dokuyu geçerek sinovyal aralığa gelen bir filtratıdır. Sinovyal dokudan geçerken içine sinoviositler tarafından salgılanan yüksek molekül ağırlıklı glikozaminoglikan olan hiyaluronik asit (HA) eklenir. Sinovyal sıvı miktarı en fazla bulunduğu diz ekleminde bile 2-4 ml.yi geçmemektedir. Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskosite HA içeriğine bağlıdır. HA'in sinovyal sıvıdaki konsantrasyonu yaklaşık 2-4 mg/ml'dir. Total protein miktarı 1,8 g/dl olan sinovyal sıvıda elektrolit içeriği plazmaya benzer (McCarty, 1985).

3. Hemofilide 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 (Atkins ve ark. 1987).

Ağır ve orta dereceli hemofili hastalarında en önemli ve en sık izlenen komplikasyonu kas iskelet sistemine ait kanamalardır. Çoğunlukla hemartroz şeklinde olan 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 (Arnold ve ark., 1977). Eklem içi kanamalar alt ekstremitelerde üst ekstremitelere nazaran daha sık görülür (Bithell, 1993). Beş yaşın altında ayak bileği tutulumu en sık gözlenirken yaş ilerledikçe dizlerde tutulum daha sık görülür. Aynı şekilde dirsek tutulumu da beş yaşından sonra daha sık izlenir.

Hemartrozların görülmesi, çocukların yürümeye geçtiği 1-1,5 yaşlar 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 açılma ve duruş bozuklukları gibi yapısal deformitelere neden olur (Resnick, 1989).

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 ağırlı ve kısıtlı bir hal alır.

Hemofilik artropati kanın eklem boşluğu içerisine tekrarlayan ekstremitelerinin sonucu olarak gelişmektedir, kronik sinovit ve kıkırdak yıkımı olmak üzere iki ana fizyopatolojik süreç vardır (Raffini ve ark., 2007; Jansen ve ark., 2008; Dunn, 2011).

Hemofilik sinovit sinovyanın proliferatif bir bozukluğudur. Kanın eklem boşluğuna geçişinden sonraki saatler içinde eklem kapsülü gerilmesini takiben önce polimorfonükleer lökosit ve monosit infiltrasyonu olan akut dönem başlar. Sinovyal membranı infiltre eden inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler ve enzimlerin etkisi kıkırdak harabiyeti ile sonuçlanır. Eklem kapsülünün mekanik olarak gerilmesi ve eklem aralığında basınç artışı kondrositlerin apoptozisine ve proteoglikan sentezinin inhibisyonuna yol açar. Akut dönem yaklaşık olarak 1 hafta içinde çözülür. Eklem içinde bulunan kan sinovyal tabaka hücreleri ve ortamı işgal etmiş olan makrofajlar tarafından uzaklaştırılır (Roosendaal ve ark., 2006; Raffini ve ark., 2007; Hoots ve ark., 2007; Lafeber ve ark., 2008). İlk kanamadan sonra eklem 10-14 gün içinde eski haline dönüp normal fonksiyonuna kavuşabilirse de genellikle eklem içindeki kanın rezorpsiyonu tam anlamıyla gerçekleşemez ve geri kalan artıklar kronik iltihabi bir

reaksiyonun başlamasına neden olur. Sadece sinoviyal proliferasyonun olduğu bu dönemde faktor replasman tedavisine iyi yanıt alınır (Eda ve ark.,2003). Ancak kanama atağı tekrarladığında kanın uzaklaştırılma kapasitesi aşıldığı için kan eklem aralığında daha uzun süre kalmaya başlar. Her bir kanama sonrasında eritrositler içinde bulunan demirin hemosiderin olarak sinovyal membranda progresif olarak birikimi ile sonuçlanır. Demir sinovyal hücrelerin ve vasküler hücrelerin proliferasyonuna yol açmaktadır. Normal sinovyal membran çoğunlukla ince ve avasküler iken bu olaylar sonucunda inflame, villöz, kırılğan ve vasküler bir sinovyal doku haline gelmekte ve eklem minimal stres ile kanamaya daha hassas hale gelmektedir. Bu da hedef eklem oluşumuna yol açmaktadır (Roosendaal ve ark., 2006; Raffini ve ark., 2007; Hoots ve ark., 2007; Lafeber ve ark., 2008).

Kronik hipertrofik sinovit ilerlediği zaman kalınlaşmış sinovya ve kıkırdak dejenerasyonu kemiklerde erozyona yol açar ve nihayetinde eklem şişliği, kronik ağrı ve eklem hareket açıklığında ciddi kısıtlanma şeklinde ağır hemofilik artropati ile sonuçlanır. Çok ağır vakalarda kemiklerin füzyonu sonucunda tamamen kullanılmaz hale gelen ve deforme olan eklemler oluşur. Hastaların çoğunda birden fazla eklem etkilenir ve hayat kalitesini olumsuz etkileyen fiziksel yetersizlik gelişebilir (Raffini ve ark., 2007; Jansen ve ark., 2008; Dunn, 2011).

Akut hemartroz hızlı bir şekilde ilerleme gösterir. Eklemde kısa süre içinde şişlik, hassasiyet, ısı artışı ve ağrı başlar. Faktör verilmesi hızlı bir şekilde ağrıyı düzeltmekle birlikte, inflamasyon ve eklem bozukluğunun düzelmesi eklem içinde var olan kanın miktarına bağlı olarak daha uzun süre alır. Subakut ve kronik hemartroz hemorajik atakdan 2-3 gün sonra gelişir ve uygun tedaviye rağmen devam etmeye ısrarlıdır ve palpasyonda hipertrofik sinovya palpe edilebilir. Eklem hareket açıklığında hafifçe azalmaya eğilimlidir. Bu subakut hemartrozların tekrarlaması hemofilik artropatiye neden olur. Bu durum genellikle genç erişkinleri etkiler. Etkilenen eklemde farklı aktiviteleri yaparken ve istirahat sırasında kronik ağrı yakınmaları vardır (Rodriguez – Merchan ve ark., 2011).

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 sinoviyum fibröz bağ dokusuna dönüştüğünden eklem içi kanamalar nadiren görülür (Gamble ve ark., 1991; DiMichele, 1996).

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 (Rodriguez-Merchan, 1995; DiMichele, 1996).

4. Hemofilik artropatide radyolojik görüntüleme

Hemofilik artropatide radyolojik bulgular olarak hemartroz, efüzyon, sinovyal hipertrofi, osteoporoz, subkondral kist, erozyon, kartilaj kaybı, osteofit formasyonu, ankiloz ve psödotümör formasyonu görülebilmektedir (Rodriquez, 1998). Hemofilik artropatideki en erken radyografik değişiklikler yumuşak dokuyla sınırlıdır ve akut hemartrozu yansıtır. Yağ yastıkcıklarının yer değiştirmesi ile eklem kapsülü gerilir ve eklem içi kan nedeni ile artmış bulanık dansite izlenir. Epifiz plağı kapanmadan oluşan hemartroz, epifizde aşırı büyüme ve düzensizlikle sonuçlanmaktadır. Nadiren erken epifiz kapanması da izlenebilmektedir. Kronik proliferatif sinovitin ilerlemesi ile dönüşümü olmayan radyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Edward ve ark.,2006). Bu durumda konvansiyonel radyolojide tipik dejeneratif artrit bulguları saptanmaktadır: Eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve subkondral kistler bulgulardan bazılarıdır. Çocuklarda radyolojik bulgular epifizial düzensizlikler, inferior patellanın kareleşmesi ve proksimal radius genişlemesini de içermektedir (Eker, 2009).

Hemofilik artropatinin derecesini ölçmek ve takip etmek amacı ile klinik ve radyolojik bulgulara dayanan bir çok skorlama sistemi geliştirilmiştir. DG, MRG ve USG gibi yöntemler kullanılabilir. DG hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde primer görüntüleme yöntemidir. Osteoporoz, epifizial büyüme, büyük subkondral kistler ve eklem aralığında daralma gibi kemik değişiklikleri değerlendirilebilir. Ancak yumuşak doku kaybı değişiklikleri ve kıkırdak kaybı gibi değişiklikleri göstermede duyarlılığı düşüktür. Yumuşak doku değerlendirilmesinde MRG duyarlılığı yüksek olmasından dolayı seçilecek olan ve kullanılan yöntemdir. MRG ile kemiklerde

erozyon, kırıldak kaybı ve subkondral kistler gibi osteokondral değişiklikler, eklem içinde effüzyon ve hemosiderin birikimi gösterilebildiği gibi sinovya hipertrofisi volümetrik olarak değerlendirilebilir (Manco-Johnson ve ark., 2000; Raffini ve ark., 2007; Rodriguez–Merchan ve ark., 2011). MRG hem en uygun tedavinin belirlenebilmesi hem de tedaviye cevabın izlenebilmesi için hemofilik artropatinin doğru bir şekilde evrelendirilmesinde birçok merkezde rutin olarak kullanılmaktadır. (Edward ve ark.,2006).

4.1. Direkt grafi

DG hemofilik artropatide kullanılan en basit, kolay ulaşılan, kısa zamanda elde olunan, çekim için sedasyon gerektirmeyen, diğer yöntemlere göre ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Hemofilik artropati direkt grafi bulguları artritlik eklem bulguları ile benzerlik göstermektedir.

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 kondrokalsinozudur. 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 (Tuncer, 1997).

1970 yılında, hemofili hastalarının eklem bulgularının değerlendirilmesi ve takibinde direkt grafi bulgularına dayanılarak günümüzde halen kullanılan iki alt sınıflandırma sistemi oluşturuldu. Birincisi Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de geliştirilen Arnold ve Hilgartner skalasıdır. Bu DG'de görülebilen ve oluşan değişiklikleri yansıtan progresif bir skaladır yani bu skor en ağır eklem bulgusunu gösterir (Arnold ve ark.,1977) (Tablo 1). Arnold ve Hilgartner skalasının dezavantajı; bu skalanın yalnızca geç bulguları göstermesidir, fakat bir hastada hem erken hem geç eklem bulguları aynı zamanda görülebilmektedir (Klukowska ve ark.,2001).

Tablo I. 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.

İkincisi Avrupa'da geliştirilen ve Dünya Hemofili Federasyonu tarafından benimsenen Petterson skalasıdır. Petterson sınıflandırması ise kümülatif puana dayanır ve görülen tüm anomalilerin toplamı kullanılır. Petterson skalasında anormal eklem varlığı başına puan verilir ve en sonunda tüm puanlar toplanarak final skor bulunur. Arnold ve Hilgartner skalasından farklı olarak kemik ve kıkırdak dokudaki hem erken hem de geç bulgular değerlendirilebilir. (Petterson, 1985; Hakobyan ve ark., 2004) (Tablo 2).

Tablo II. Dünya Hemofili Federasyonu Ortopedik Danışma Komitesi tarafından önerilen 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
	Kısmi	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
	Birden fazla kist	2
Eklem köşelerinde erozyon	Yok	0
	Var	1
Ekleme katılan kemik yüzeylerinde önemli uyumsuzluk	Yok	0
	Hafif	1
	Belirgin	2
Eklem deformitesi (angülasyon ve/veya deplasman)	Yok	0
	Hafif	1
	Belirgin	2

Eklem skoru 0-13 puan

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 bulguların 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 (Pettersson ve ark.,1985). Örneğin; Petterson sistemi kırıldak kaybı yanında kist ve erozyonlar olan vakalarda, sadece kırıldak 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.

Bu skorum sistemlerinin hedefi artropatinin doğal seyrini, profilaksi etkinliğini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasını sağlayan bir sınıflandırma sistemi oluşturmaktır.

Şekil 1. DG skoruması



Sol diz ön-arka grafisinde; osteoporoz, epifiz büyümesi ve interkondiler çentikte genişleme mevcuttur (Arnold- Hilgartner skoruması: 2, Petterson skoruması: 2). 2) Sağ diz ön-arka grafisinde; epifiz büyümesi, interkondiler çentikte genişleme, eklem aralığında daralma, diffüz subkondral düzensizlik ve kist oluşumu izleniyor. (Arnold-Hilgartner skoruması: 4, Petterson skoruması: 7) (Oktay'dan, 2014).

DG bazı eklem patolojileri atlanır çünkü yumuşak doku değişiklikleri ve erken safhadaki kemik ve kıkırdak hasarı net olarak görülemez. Sinovyal hiperplazi görülemeyebileceği gibi, eklem effüzyonu ile de karıştırılabilir. Erken kemik kistleri ve erozyonları atlanabilir. Kıkırdak direkt olarak görülemez, bu yüzden eklem aralığında daralma kıkırdak kaybı olarak değerlendirilir ve çocuklarda bu daralmanın ölçümü zordur (Erlemann ve ark., 1989).

4.2. Ultrasonografi

USG hemofilik artropatiyi değerlendirmek için kullanılan alternatif bir inceleme yöntemidir. USG noninvaziv, kolay uygulanabilir ve pahalı olmaması ile avantajlı olmasının yanında kemik penetrasyonundaki yetersizliği, derin bölgelerdeki görüntülemenin zorluğu ve rezolüsyon düşüklüğü dezavantajlarıdır. Ayrıca İncelemede görüntü kalitesi teknik ekipmana, hastanın vücut yapısına ve doktorun tecrübesine bağlıdır (Zukotynski ve ark., 2007).

USG, eklemdaki şişmenin nedeninin eklem sıvısı, sinoviyal kalınlaşma ya da hematoma kaynaklı olup olmadığını gösterir (Aspelin ve ark., 1984; Greene ve ark., 1989). Ayrıca sıvı koleksiyonunun aspirasyonunda ve radyonüklid enjeksiyonunda yol göstericidir. Doppler USG ile sinovyal dokunun vaskülarizasyonu hakkında bilgi edinilebilir (Doria ve ark., 2001; Klukowska ve ark.,2001). USG kıkırdak kalınlığını değerlendirmede de kullanılır. Ancak kıkırdağın tam olarak değerlendirilmesi için yeterli değildir (Walther ve ark., 2002).

US ile ilgili bir sorun, farklı yaş gruplarında normal ve patolojik bulguların tanımlanmasında olabilir. Hemofilik artropatilerin değerlendirmesinde kullanılmak üzere MRG skalaları geliştirilmiştir, ancak US için bu çalışmalar halen sürmektedir. Günümüzde multisentrik çalışmaların yapılabilmesi için US bakıda kullanılabilecek birkaç sistematik protokol tanımlanmıştır. Klinik pratikte US nin rolü MRG ile kıyaslandığında yeterli değerlendirilmemiştir ve daha az sıklıkla kullanılmaktadır (Oktay, 2014)

4.3. Bilgisayarlı tomografi

BT kesitsel görüntüleme yeteneği ve yüksek uzaysal çözünürlüğü DG ile görüntülemeye güçlü bir alternatiftir. Kemik içi hemorajiler ve subkondral kistlerin değerlendirilmesine imkan tanır. Fakat kıkırdak ya da sinoviyum lezyonlarındaki katkısı sınırlıdır (Funk ve ark., 2002).

Hemofili olgularında BT'nin kullanımı özellikle hemofilik psödötümör değerlendirilmesinde bildirilmektedir . Kronik ankapsüle hematoma ve varsa kemik destrüksiyonunu ortaya koymada yardımcıdır. Hemofilik artropatide yumuşak doku değişikliklerini göstermede sınırlıdır. DG'de olduğu gibi kemik değişikliklerini ortaya koyabilir. Bu nedenle eklem değerlendirmesinde rutin kullanımı söz konusu değildir (Kavaklı, 2014).

4.4. Radyonüklid görüntüleme

Hemofilide radyonüklid kullanımı üç durumda tercih edilir; Hasta eklemlerin görüntülenmesi, osteoporozun ölçümü, sinovitin radyoaktif ajanlarla tedavisi (Rant ve ark., 1999; Nuss R ve ark., 2000; Thomas ve ark., 2000). 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 (Forbes ve ark., 1972). Sonuncu kullanım şeklinde ise hasta çocukların eklem aralığına radyonüklid enjeksiyonları ile hemoraji ve sinovitin önlenmesi ve tedavisi yapılmaktadır. Bu işleme radyoaktif sinoviyortesis (RS) denir. Romatizmal hastalıkların tedavisi için geliştirilen bu yöntem aynı zamanda hemofilik eklemlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Kresnk ve ark., 2002). Romatizmal hastalıklarda uzun süredir kullanılan radyoaktif kolloidler, sinovyal alana verilerek sinoviyada ve sinovya içinde bulun damar pleksuslarında fibrozise ve skleroza neden olmaktadır (Deutsch ve ark., 1993). RS ülkemizde de 2000 yılından itibaren rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. Kolay, ucuz, invaziv olmayan, hastanede çok kısa süre kalmanın yeterli olduğu, gerektiğinde tekrarlanabilen bir girişim olan RS için başta Fosfor 32 (P-32), Yitrium 90 (Y-90), Renyum 186 (Re-186) olmak üzere beta (β) ışını yayan birçok radyofarmasotik madde kullanılmaktadır (Erken ve ark., 1991).

Hemofili hastalarında eklem patolojisinin tam olarak önlenmesinin tek yolu uzun süreli primer profilaksi uygulamasıdır. Yineleyen eklem kanamalarının erken dönemde yeterince faktör konsantrasi ile tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Fakat kanama olduktan sonra uygulanan faktörün de eklem patolojisinin gelişimini yeterince önleyemediği açıkça gösterilmiştir.

Sinovit olayı progresif artropati açısından kritik noktadır. Çünkü sinovyal dokudan salgılanan birçok mediatör kıkırdak ve eklem harabiyetini hızlandırmaktadır. Bu aşamada sinovit tedavi edilmediği takdirde çok genç yaşta bile kalıcı eklem sakatlığı

kaçınılmaz olacaktır. Sinovit tedavisinde tıbbi tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Eğer kronik sinovitis gelişmiş ise bu hastalarda son dönem artropatiye yol açan majör eklem yüzey erezyonu gelişimini önlemek ve hemofilik artropatinin önüne geçilmesinde sinovektomi işlemi önerilmektedir (Kavaklı, 2014).

4.5. Manyetik rezonans görüntüleme

Tüm bu gelişmiş teknikler içinde, eklem hastalığının derecesi hakkında Arnold-Hilgartner ya da Petterson sisteminin yerini alabilecek ya da destekleyecek tek sistemin MRG olduğu düşünülmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme, hemofilik artropatide ilk olarak 1986'da Kulkarni tarafından kullanılmıştır (Kulkarni ve ark., 1986).

MRG kas iskelet sistemi görüntülemesinde özellikle ayrıntılı anatomik değerlendirme olanağı sağlaması, noninvaziv olması ve iyonizan radyasyon kullanılmaması ile öne çıkmaktadır. Birçok eklem değerlendirmesinde artroskopi ve MRG verileri arasında güçlü korelasyon bulunmuştur. MRG ağrı ile ilişkili yapısal patolojileri ve beraberinde izlenen kıkırdak hasarı, osteofit, subkondral kistler, efüzyon, bağ ve tendon yırtıkları, Baker kistleri, sinovit, menisküs yırtıkları ve subkondral kemik iliği lezyonları gibi yumuşak doku lezyonlarını saptayabilir (Eckstein ve ark., 2006).

Kıkırdağın 3 boyutlu hacimsel analizi için kıkırdak ve çevre yapıları arasında kontrast farkının iyi izlendiği yüksek çözünürlüklü özel sekanslara ihtiyaç duyulur. 'Tüm eklem' MR protokolleri eklemlerdeki bağ, tendon, menisküs, subkondral kemik ve sinovyum dâhil bütün yapıları her 3 düzlemde değerlendirmeye uygun şekilde ayarlanmalıdır (Peterfy ve ark., 2006; Guermazi ve ark., 2013).

MRG değerlendirmeleri yapılırken, birçok ekleme veya ekstremitede farklı planlarda birçok sekans kullanılmaktadır. Eklem yapılarını semi-kantitatif değerlendiren MR protokollerinden iki boyutlu *fast* veya turbo *spin* eko (FSE/TSE), yüksek doku kontrastı sağlayarak eklemi kapsamlı olarak değerlendirmeye yarar. İki boyutlu FSE görüntüleri eklem yüzleri ve tüm eklem yapılarını iyi değerlendirmek için multiple kesitler şeklinde elde edilmelidir. İki boyutlu intermediate weighted (IW), T2 ağırlıklı FSE veya doku kontrastını arttırmak için kullanılan short tau inversion recovery (STIR) gibi sıvı duyarlı sekanslar bağ yırtıklarını, kemik iliği lezyonlarını ve eklem sıvılarını değerlendirmek için en az bir planda elde olunmaktadır. Protokoller en uygun 3.0 T cihazlarda multikanal faz dizilimli ekstremitte koilleri ile uygun signal to noise (SNR) değerlerinde elde edilmektedir. Bununla birlikte günümüzdeki 1.5 T cihazlar çoğu protokolü verimli bir şekilde değerlendirmeyi sağlayan imaj kalitesi sunmaktadır

(Peterfy ve ark., 2006).

Günümüzde MRG hem eklem hasarının belirlenmesi ve hemofilik artropatinin doğru bir şekilde evrenmesinde, hem RS endikasyonu konabilmesi ve hem de tedaviye cevabın izlenebilmesi için rutin olarak kullanılmaktadır. Kanama diatezi olan olgularda eklem içine tekrarlayan kanama sonrası oluşan hasarlanma erken dönemde dejeneratif değişikliklere ait radyolojik bulgulara yol açar. Aynı zamanda hematoma organizasyonu sonucu etkilenen eklem komşuluğundaki kemik yapıda hiperemi olur. Hiperemi sonucu epifizde büyüme meydana gelir. Hiperemiye bağlı olarak aynı zamanda eklem çevresinde osteopenide ortaya çıkar. Hiperemik büyüme plağında, hızlı ossifikasyona bağlı erken kapanma, ekstremitte kısalığına neden olur. Hastalıkta eklem içine ve periartiküler yumuşak doku kompartmanlarına tekrarlayıcı şekilde kanama meydana gelir. Kanamalar sonrası eklemlerde oluşan temel problem sinovyal inflamasyon ve sonrasında gelişen sinovyal hipertrofidir. Sinovyal kimyasal olarak tetiklenmiş toksik reaksiyonlar ve artmış eklem içi basıncı ileri dönemde kıkırdak ve kemik destrüksiyonuna neden olabilir (Kaya, 2008).

MRG erken radyografilerde izlenmeyen erken kıkırdak ve sinovyal değişiklikleri gösterebilen bir yöntemdir. MRG’da T1 ağırlıklı görüntüler anatomik detayları göstermede, T2 ağırlıklı görüntüler ise (su-sensitive) kas, iskelet sistemi patolojilerinin görüntülenmesinde önemlidir. Hemofilik eklemlerde kan ve sıvı sık karşılaşılan bulgular ve T2 ağırlıklı görüntülerde çok parlak sinyal verirler (Nuss ve ark., 2000).

MRG yumuşak doku kompartmanlarında ve eklem mesafesinde oluşan hematoma akut ve kronik ayrımını yapabilir. Hemartrozun sinyal intensite özelliği hematoma alanındaki kan ürününe göre değişkenlik gösterir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde genellikle heterojen içyapıda orta intensitede izlenir. Daha sonraki dönemde hematoma içerisinde hemosiderin depozitlerine ve sinovyal fibrozise sekonder düşük intensite alanlar ortaya çıkar. Kronik dönemde tamamıyla kistik bir yapı da izlenebilir (Kaya, 2008).

MRG ile kronik sinovyal hastada hemosiderin depozisyonunu göstermek mümkündür. Genellikle hemosiderin birikimi, eklemlerde sinovyal hiperplazi ile orantılı miktarda bulunur. Hemofilik artropati inflame sinovyal dokusunun çoğunda izlenen demir birikimi nedeniyle diğer artrit formlarından ayrılır. Demir birikiminin varlığı MRG’de düşük sinyal paterni şeklinde izlenir (Nuss ve ark., 2000).

Kıkırdak doku MRG’de düşük intensiteli subkondral kemiğin yanındaki yüksek intensiteli çizgi şeklinde arada bulunur ve bir eklemde tüm kompartmanlarında visualize

edilebilir (Disler ve ark., 2000). MRG erken kemik ve kıkırdak değişikliklerini ultrasonografiden çok daha önce tespit edebilmektedir. MRG, multiplanar görüntüleme sağlayarak, sinovyal hiperplazinin kalitatif değerlendirmesini destekleyerek ve mükemmel yumuşak doku kontrastı nedeni ile DG ve USG'den çok daha üstündür (Nuss ve ark., 2000).

Hedef eklem, bir eklemin evvelki 6 ay içinde her ay 2 veya daha fazla kanamasının devam etmesi olarak tanımlanır. Hasta anamnezinin alınması, hedef eklemin muayenesi ve hedef eklemin direkt grafi ile değerlendirilmesi hasta tedavi planını oluşturmaktadır. MRG bulgularının, konvansiyonel radyolojik bulgularına dayandırılarak geliştirilen hasta yönetim ve tedavi planını değiştirebileceği yapılan çalışmalarda kabul edilmiştir. Denver MRG artropati skalası klinikte pratik kullanım için tasarlanmış olmakla birlikte araştırmalardaki kullanımında oldukça etkindir MRG'in çok pahalı ve az ulaşılabilir olması, çocuklarda sedasyon gerektirmesi ve DG'ye göre daha zor yorumlanmasına rağmen hemofilik artropatiyi değerlendirmede mükemmel bir araçtır (Nuss ve ark., 2000).

Hemofilide, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens alanların hemosiderin yüklü sinoviyumu, T2'de hiperintens alanlar ise sıvı koleksiyonu ve inflamasyonu göstermektedir (Speer, 1984). Son aşama eklem hasarında yani kronik hemofilik artropatide, sinoviyum kalınlaşır ve düzensizleşir. Sıvı azalır, sinovyal sıvı T1 de hipointens iken T2 de hiperintensdir.

T1 ve T2 dışında yumuşak doku ve kıkırdak değişikliklerinin görünürlüğünü artırmak amacıyla üç boyutlu GRE veya subtraction magnetization transfer pulse (SMTP) sekansları kullanılabilir.

Kontrastsız çalışmalarda çeşitli GRE sekansları kullanılarak eklem kartilajı yanında sinoviyum ve hemosiderin görünümü belirginleştirilebilir. Ayrıca MRG görüntülemesinde sön dönemde popüler kazanılan en önemli yenilikler arasında özellikle kıkırdak değerlendirmesinde birkaç MRG medu mevcuttur. Bu metodlar arasında nisbeten en çok çalışılan T2 haritalama yöntemidir (Crema ve ark., 2011).

4.5.1. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları

4.5.1.1. Hemosiderin

Akut hemartrozda taze kan, kronik eklem effüzyonuna benzer bir sinyal verir (Kulkarni ve ark., 1986; Siegel ve ark., 1994; Funk ve ark., 2002). Kırmızı kan

hücrelerinin parçalanması ve methemoglobin serbestleşmesi sonucunda relaksasyon zamanı değişir ve hemartroz T1 ve T2 imajlarda hiperintens hale gelir, kan-sıvı düzeyleri belirginleşebilir (Funk ve ark., 2002).

Kronik hemofilik artropatide, T1 ve T2 ağırlıklı imajlarda fibrozis ve hemosiderin biriken bölgeler düşük sinyal odakları olarak görülür (Kulkarni ve ark., 1986; Nuss ve ark., 1993; Funk ve ark., 2002).

Manyetik duyarlılık artefaktına bağlı olarak, hemosiderin görünürlüğü gradient eko (GRE) kullanıldığında artar ve sinoviyumda yapay bir parlama ile görünürlük artışı sağlar. Bu etki özellikle T2 ağırlıklı GRE sekanslarında belirgindir. T2 ağırlıklı GRE sekansları, gerçek T2'ye göre daha kısa zamanda elde edildiğinden, küçük çocuklarda ve multipl eklem üzerinde çalışırken avantaj sağlar. (Baunin ve ark., 1991).

4.5.1.2. Sinovyal hipertrofi

Sinovyal reaksiyon ve proliferasyon, sinovyal refleksiyonların konturlarında değişikliklerle karakterizedir. Hoffa'nın infrapatellar yağ yastığının konkav olan arka yüzeyinin düzgünlüğünün kaybolması çoğu sinovyal reaksiyonda görülen bir bulgudur ve buna 'düzensiz infrapatellar yağ yastığı işareti' denir. Erken sinovit döneminde sinoviyum direkt olarak görülemez fakat sinovyal irritasyon erken dönemde Hoffa'nın infrapatellar yağ yastığı boyunca çizgilenme şeklinde bulunur. Bu 'düzensiz infrapatellar yağ yastığı işareti' hemofili, romatoid artrit, Pigmente villonoduler sinovit, Lyme artrit, inflamatuvar osteoartrit ve reaktif sinoviyumlu hemorajik effüzyonlarda görülür. Sinovyal reaksiyona ek olarak, kronik patellofemoral kondromalazilerde ve instabilite durumlarında da retropatellar yağ yastığı şişer. Sinovyal hipertrofi; T1, T2, yağ baskılı T2 ağırlıklı fast spin eko ve T2* ağırlıklı protokollerde düşük-orta dereceli sinyal intensitesi gösterir.

'Düzensiz infrapatellar yağ yastığı işareti', Gadolinyumlu T1 ağırlıklı kesitlerde, pannus dokusu, düşük sinyalli eklem sıvısı yanında artmış sinyal intensiteli alanlar şeklinde rahatlıkla ayırt edilir (Beltran ve ark., 1986; Stollner, 2006). Vaskülarite artışı İntravenöz (IV) gadolinium verilerek elde olunan T1 ağırlıklı serilerde gösterilebilir. Kontrast madde kullanımı aktif sinovit ile fibrotik sinoviyumu birbirinden ayırmak gibi bazı durumlarda yarar sağlasa da daha pahalı ve invaziv bir methodur (Baunin ve ark., 1991).

4.5.1.3. Subkondral kist

Subkondral kistler genellikle yük binen bölgelerde kıkırdağın çatlaması sonucu oluşur. Eklem sıvısı kistin içine dolabilir (Speer ve ark., 1991).

Manyetik rezonans görüntülemeye subkondral kistlerden alınan sinyal; kist içi kan, sıvı ya da fibrozis miktarları hakkında bilgi verdiği için kistin yaşı ortaya konulabilir. Sıvı dolu kistler T1 ağırlıklı imajlarda düşük, T2 ağırlıklı imajlarda yüksek sinyal intensitesine sahiptir (Yulish ve ark., 1987).

4.5.1.4. Erozyon

Kemik lezyonları (erozyon ve subkondral kistler), T1 ağırlıklı kesitlerde orta derecede sinyal odakları içeren düşük derecede sinyalli alanlar şeklinde görülür. Bu odaklar, T2 ağırlıklı sekanslarda daha da artan intensitede izlenir (Speer, 1984).

4.5.1.5. Kıkırdak kaybı

Eklem kıkırdağı kantitatif olarak hacimsel değerlendirilecekse MR protokolleri 3 boyutlu protokoller içermelidir. En uygun dinamik kontrast aralığı için bu sekanslara yağ baskılama eklenerek kimyasal shift artefaktı azaltılır. Parsiyel hacim artefaktını önlemek için 3 boyutlu (3B) sekanslar yüksek uzaysal çözünürlük ve ince ardışık kesitler şeklinde elde edilir. Birçok 3 boyutlu sekansta bulunan hemen hemen izotropik çözünürlük ile yüksek çözünürlüklü birden çok düzlemi içeren reformat görüntüleri elde edilerek eklem kıkırdak ve diğer eklem yapıları çeşitli açılardan görülebilmektedir. Diz eklem kıkırdağını kantitatif değerlendirmede T1 ağırlıklı, yağ baskılı GRE, ve dual eko görüntüleme (DESS) gibi çeşitli üç boyutlu sekanslar kullanılır (Peterfy ve ark., 2008).

3B FSE/TSE tekniklerinin gelişimine rağmen, iki boyutlu tekniklerle karşılaştırıldığı zaman sayısız eksiklikleri vardır. 3B FSE teknikleri kullanırken T2 nokta yayılım fonksiyonuna bağlı görüntü bulanıklaşması, kemik iliği lezyonları, bağlar, tendonlar ve menisküs gibi yumuşak doku değerlendirilmesinde azalmış kontrast, imalatçı firmalar arasındaki belirgin farklılıklar, hareket artefaktlarına neden olan uzun veri elde etme zamanı, metallere bağlı manyetik duyarlılık artefaktı başlıca eksiklerdendir. Kıkırdağın hacimsel değerlendirilmesinde 3B GRE sekanslarının on yıldan fazla kullanılmasına karşın, semi-kantitatif değerlendirme için 3B FSE/TSE sekansı ile

yapılmış çok az çalışma vardır (Crema ve ark., 2013).

GRE sekansları eklem kıkırdağının değerlendirilmesinde kullanılan ilk 3B sekanslardır. GRE sekansları sinovyal sıvının sinyal intensitesine göre koyu sıvı sekansları ve parlak sıvı sekansları olmak üzere ikiye ayrılır. Koyu sıvı sekansları T1 ağırlıklı SPGR (*spoiled gradiyent recalled-eko*), hızlı düşük vurulu (FLASH) veya SSFP (*steady-state free precession*) ve T1-hızlı alan ekoyu (*T1-fast field echo*) içermektedir. Parlak sıvı sekansları ise T2 ağırlıklı GRASS (*gradiyent recalled-echo acquired in the steady state*), GRE (*gradient recalled-echo*) ve FFE (*fast field echo*)'yi kapsamaktadır. Parlak sıvı gradiyent-eko sekansları klinik pratikte kıkırdak lezyonlarını saptamakta ve klinik araştırmalarda kıkırdak kalınlığı ölçümü yaparken en kullanışlı sekanslardır. Koyu sıvı sekanslarının en büyük dezavantajı sinovyal sıvının sinyal intensitesinin düşük olması yüzeysel kıkırdak kezyonlarının gözden kaçmasına sebebiyet vermesidir (Mosher ve ark., 1999; Kijowski ve ark., 2008).

Standart kıkırdak duyarlı sekans SPGR sekansıdır. SS-SGPR bu sekansın daha hızlı olan steady state modifikasyonudur (Disler ve ark., 1996). FSE sekanslar aynı zamanda dizin içi yapısını da gösterdiğinden tercih edilmektedirler. 3B FSE teknikleri kıkırdak yüzeyini göstermede daha başarılıdır. 3B sekaslar kullanıldığında izotropik verileri nedeni ile istenilen planda işlenmiş görüntüler oluşturulmaya olanak sağladığından 3 farklı planda çekim yapma gerekliliğini ortadan kaldırır (Eckstein ve ark., 2007).

T1 ağırlıklı imajlarda kıkırdak hipointens olarak görülür. T2 ağırlıklı imajlarda intermediate sinyal intensitesinde, GRE sekanslarda orta intensitede, yağ baskılı T2 ağırlıklı FSE sekanslarda intermediate sinyal olarak izlenmektedir (Speer, 1984). Kondromalazi patella, patella arka yüzündeki kalın kıkırdağın yumuşaması, saçaklanması, ülserasyonu için kullanılmakta ve 4 evrede sınıflandırılmaktadır. Bu derecelendirme sistemi, tüm kıkırdak yüzeylerin kondromalazi patella değerlendirilmesi için artroskopi için tasarlanmış olup daha sonra değiştirilmiş ve genişletilerek Outerbridge derecelendirme sistemi olarak adlandırılmaktadır.

Outerbridge ise 20 yaş sonrası %50'nin üzerinde kondromalazi gözlemlemiştir. Outerbridge kondromalaziyi:

- Grade 0: Normal kıkırdak
- Grade I: Yumuşama ve şişme
- Grade II: Fragmantasyon ve fissürleşme (0.5 inç altında)
- Grade III: 0.5 inç üzerinde fragmantasyon ve fissürleşme
- Grade IV: Subkondral kemiğe kadar olan kıkırdak erozyonu olarak sınıflandırılmaktadır (Outerbridge, 1964).

4.5.2. Manyetik rezonans görüntüleme skalaları

MRG hemofiliye bağlı eklem hastalığı olan kişilerde tanı dışında evreleme ve tedavi takibinde önemli katkı sağlamaktadır. MRG'nin hemofili hastalığındaki öneminin anlaşılmasıyla birlikte, eklem hasarının derecelendirilmesi için bir sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmuştur. Bildirilen ilk MRG skalası Denver skalasıdır (Nuss ve ark., 2000). Bu skala Arnold-Hilgartner skalasına benzer şekilde progresiftir (Tablo 3).

Tablo III. Hemofilik artropatide Denver MRG skalası

Skor	Bulgu
0	Normal eklem
Effüzyon/hemartroz	
1	Az
2	Orta
3	Çok
Sinoviyal hiperplazi/hemosiderin	
4	Az
5	Orta
6	Çok
Kistler/erozyonlar	
7	1 kist ya da kısmi yüzeyel erozyon
8	>1 kist ya da tüm yüzeyde erozyon
Kartilaj kaybı	
9	<%50 kartilaj kaybı
10	≥%50 kartilaj kaybı

Bulunan en ağır eklem bulgusu sonucu belirler. Eklem sıvısı, sinovit ve hemosiderin birikimi bulguları erozyon, kistler ve kartilaj kaybından daha önemsiz kabul edilir. En kötü puan 10'dur ve %50'den fazla kartilaj kaybını gösterir.

Daha sonra hemofilik artropati için alternatif MRG puanlama sistemleri bildirilmiştir. Soler ve ark. normal eklemden ağır hasarlı eklem uzanan 0-4 dereceli bir progresif skala yayınlamıştır (Soler ve ark., 2002) (Tablo 4).

Tablo IV. MRG sınıflandırma sistemi - Soler ve ark.

Bulgular	Derece
Normal	0
Hafif sinoviyal hipertrofi ve hemosiderin birikimi	I
Sinoviyal hipertrofi ve tüm eklemden hemosiderin birikimi ile izole kartilaj erozyonları	II
Yaygın kartilaj harabiyeti, eklem aralığı kaybı, kemik erozyonları ve/veya subkondral kemik kistleri	III
İleri eklem düzensizliği, sekonder osteoartrit ve/veya ankiloz	IV

Mathew ve ark.'nın sunduğu additif MRG derecelendirme sisteminde, 12 farklı patolojik bulgu değerlendirilerek, bulguların derecesine göre hafif=1, orta=2, ağır=3 puan verilmek suretiyle en ağır skor 36 puan olarak belirlenmiştir (Mathew ve ark., 2000) (Tablo 5).

Tablo V. Mathew ark. tarafından sunulan additif puanlama

	Hafif	Orta	Şiddetli
Effüzyon	1	2	3
Hemartroz	1	2	3
Sinoviyal kalınlaşma	1	2	3
Hemosiderin	1	2	3
Erozyon	1	2	3
Subkondral kist	1	2	3
Kartilaj kaybı	1	2	3
Fibrokartilaj yırtılması	1	2	3
Ligament yırtılması	1	2	3
Psödötümör	1	2	3
Osteonekroz	1	2	3
Kopmuş parça	1	2	3

Maksimum puan 36

Dobon ve ark. ve Funk ark. tarafından yayınlanan diğer iki skala da additif ve maksimum 13 puana sahiptir (Dobon ve ark., 2003).

Tablo VI. MRG skorlama sistemi- Dobon ve ark.	
1.	Eklem efüzyonu 1. Yok 2. Eklem çukurunda az miktarda 3. Ekleme dağılmış sıvı
2.	Sinoviyal kalınlaşma (en kalın yerinde) 1. Yok 2. <1 cm 3. ≥1 cm
3.	Hemosiderin birikimi 1. Yok 2. Yama tarzı 3. Birleşen
4.	Eklem kartilaj hasarı 1. Yok 2. Düzensizleşme ya da kısmi erozyon (incelme <%50) 3. %50'yi aşan incelme
5.	Subkondral kemik erozyonu 1. Yok 2. Var
6.	Subkondral kemik kistleri 1. Yok 2. Tek kist 3. Birden fazla
7.	Osteonekroz 1. Yok 2. Osteonekroz mevcut, kemikte çökme yok 3. Osteonekroz mevcut, artiküler yüzeyde çökme

Tablo VII. Modifiye MRG skoru

Normal	0
Effüzyon/kanama	
Az	1
Orta	2
Çok	3
Hemosiderin varlığı	1
Sinoviyal hiperplazi	
Az	1
Orta	2
Çok	3
Kist/erozyon	
1 kist + kısmi yüzeyel erozyon	1
>1 kist + kısmi yüzeyel erozyon	2
>1 kist + komplet yüzeyel erozyon	3
Kartilaj kaybı	
<%50	1
≥%50	2
Komplet	3
Maksimum skor	13

Lundin ve ark., European skoru olarak adlandırılan ve artropatinin farklı komponentlerinin ayrı ayrı takibine imkan veren genişletilmiş bir additif puanlama sistemi geliştirmiştir (Tablo 8). Denver ve European puanlama sistemleri aynı oranda güvenilir ve kullanışlı iki metoddur. Bunlardan elde edilen eklem skorları, klinik olarak eklem içi kanama sayısı ve ortopedik eklem skoru ile uyum göstermektedir (Lundin ve ark., 2004).

Tablo VIII. Avrupa puanlaması

MRG skoru		
Subkondral kistler (A bölümü)		
	En az bir kemikte var	
	En az iki kemikte var	
	En az bir kemikte üçten fazla kist	
	En az iki kemikte üçten fazla kist	
	Tek kemikte en büyüğü >4mm kist	
	En az iki kemikte en büyükleri >4mm kistler	
Subkondral korteks düzensizliği/erozyonu (A bölümü)		
	En az bir kemikte var	
	En az iki kemikte var	
	En az bir kemikte eklem yüzeyinin yarısından fazlasını kaplıyor	
	En az iki kemikte eklem yüzeyinin yarısından fazlasını kaplıyor	
Kondral harabiyet (A bölümü)		
	En az bir kemikte var	
	En az iki kemikte var	
	En az bir kemikte tam kalınlıkta defekt	
	En az iki kemikte tam kalınlıkta defekt	
	En az bir kemikte, eklem yüzeyinin 1/3'ünden fazlasını kaplayan tam kalınlıkta defekt	
	En az iki kemikte, eklem yüzeyinin 1/3'ünden fazlasını kaplayan tam kalınlıkta defekt	
Efüzyon/Hemartroz (e)	Hipertrofik sinoviyum (s)	Hemosiderin (h)
0 Yok	0 Yok	0 Yok
1 Belirsiz	1 Belirsiz	1 Belirsiz
2 Az	2 Az	2 Az
3 Orta	3 Orta	3 Orta
4 Fazla	4 Fazla	4 Fazla

Hemofilik artropati değerlendirilmesinde MRG kullanımı kısa bir geçmişe sahiptir. Bu yüzden en uygun MRG puanlama metodu henüz bilinmemektedir. Farklı metodlar üzerinde çalışılması, çeşitli merkezlerden gelen verilerin karşılaştırılması güçleştirmiştir. Standardizasyon sağlanması için expert MRG working grup iki skala

geliştirmiştir. Biri 10 dereceli progresif, diğeri 20 dereceli additifdir (Lundin B. ve ark., 2004) (Tablo 9). İki sistem aynı bulguları kullanarak puanlanma yapmaktadır. Böylece iki metodun sonuçları rahatlıkla kıyaslanabilir (Doria ve ark., 2005).

Tablo IX. Progresif ve additif MRG değerlendirmelerine uyumlu skalalar

	Progresif skala (P)	Additif skala (A)
Efüzyon/hemartroz		
Az	(1)___	
Orta	(2)___	
Çok	(3)___	
Sinoviyal Hipertrofi		
Az	(4)___	(1)___
Orta	(5)___	(2)___
Çok	(6)___	(3)___
Hemosiderin		(1)___
Az	(4)___	
Orta	(5)___	
Çok	(6)___	
Subkondral kemik veya eklem kenarlarında değişme		
Yüzey erozyonu	(7)___	(1)___
En az iki kemikte yüzey erozyonu		(1)___
En az bir kemikte eklem yüzeyinin yarısı veya fazlasında erozyon	(8)___	(1)___
En az iki kemikte eklem yüzeyinin yarısı veya fazlasında erozyon		(1)___
En az bir subkondral kist	(7)___	(1)___
Birden fazla subkondral kist	(8)___	(1)___
En az iki kemikte subkondral kistler		(1)___
En az iki kemiğin her birinde birden çok subkondral kist		(1)___
Kartilaj kaybı		
Eklem kartilaj yüksekliğinde azalma	(9)___	(1)___
En az iki kemikte eklem kartilaj yüksekliğinde azalma		(1)___
En az bir kemikte, eklem yüzeyinin 1/3'ünden fazlasını kaplayan kartilaj yükseklik kaybı		(1)___
En az iki kemikte, eklem yüzeyinin 1/3'ünden fazlasını kaplayan kartilaj yükseklik kaybı		(1)___
En az bir kemikte, tam kalınlıkta kartilaj kaybı	(10)___	(1)___
En az iki kemikte tam kalınlıkta kartilaj kaybı		(1)___
En az bir kemikte, eklem yüzeyinin en az 1/3'ünü kapsayan tam kalınlıkta kartilaj kaybı		(1)___
En az iki kemikte, eklem yüzeyinin en az 1/3'ünü kapsayan tam kalınlıkta kartilaj kaybı		(1)___
Skorlar	En büyük sayı (en yüksek skor=10 (P)___	Puanları toplayın (en yüksek skor=20) (A)___

4.5.3. Manyetik rezonans ileri görüntüleme yöntemleri

4.5.3.1. Fonksiyonel – fizyolojik görüntüleme

MRG kas iskelet sistemi görüntülemesinde özellikle ayrıntılı anatomik değerlendirme olanağı sağlaması, noninvaziv olması ve iyonizan radyasyon kullanılmaması ile öne çıkmaktadır. Birçok eklem değerlendirmesinde artroskopi ve MRG verileri arasında güçlü korelasyon bulunmuştur. MRG değerlendirmeleri yapılırken, birçok eklemden veya ekstremitelerde farklı planlarda birçok sekans kullanılmaktadır. Günlük rutin değerlendirmelerde kullanılan metodlar arasında 2-boyutlu veya 3-boyutlu, T1 ağırlıklı, proton dansite veya T2 ağırlıklı sekanslar ile spin-eko veya hızlı spin-eko görüntüleme teknikleri veya doku kontrastını arttırmak için kullanılan yağ baskılama veya suuyarımli metodlar bulunmaktadır.

3 Tesla (3T) MRG sistemlerinin rutin klinik uygulamalara girmesi ile sinyal-gürültü oranı ve uzaysal rezolüsyonu yüksek görüntüler daha kısa sürede elde edilebilmektedir. Ancak 3T sistemlerde bazı artefaktların ve spesifik absorpsiyon oranının da artmış olması dezavantaj olarak değerlendirilebilir. Özel sarmal sistemlerinin ve paralel radyofrekans ileti metodlarının geliştirilmesi ile bu sorunlar büyük oranda azaltılmıştır. Kas iskelet sisteminin MRG ile görüntülemesinde en önemli yenilikler özellikle kıkırdak değerlendirmesi ile ilgilidir. Kıkırdak değerlendirmesinde son dönemde popülerite kazanan birkaç MRG metodu mevcuttur (Taşdelen, 2014). Morfolojik değişim oluşmadan önce varolan biyokimyasal değişiklikleri saptayarak riskli kıkırdak dokuyu ortaya koymayı amaçlamaktadır. Fonksiyonel görüntülemenin temeli yüksek kontrast çözünürlüktür. Kıkırdak duyarlı sekanslar ile ultrastrüktürel görüntüleme yapılır. Bu bağlamda kıkırdağa hassas sekanslar kullanılarak yapısal değişim öncesinde ultrastrüktürel değişikliklerin saptanması hedeflenmektedir. (Roemer ve ark., 2009). Bu metodlar arasında nisbeten en çok çalışılan T2 haritalama yöntemidir. Bu metodda değerlendirilen alandaki dokuların T2 relaksasyon sürelerinin dağılımı ortaya konmaktadır (Taşdelen, 2014). Dejenerasyon ile beraber kartilajdaki erken fizyolojik değişikliklerden biri de T2 relaksasyonu dokuların manyetik rezonans özelliklerinden biri olup, dokuların sıvı içeriğini yansıtan bu parametre kullanılarak T2 haritalama yapılabilir. Kıkırdak proteoglikan içeriğini yitirdiği zaman sabit negatif yükünü de yitirir. Yani sıvı içeriği proteoglikan miktarı ile ters orantılıdır ve bu da T2 haritalama ile gösterilebilir (Eckstein ve ark., 2007). Ancak T2 haritalama sadece bu patolojiden değil, suyun dağılımından ve kıkırdağın organizasyonundan da etkilenir. T2 ağırlıklı sekanslar

kullanılarak kıkırdığın yüzeyinden bazaline kadar farklı zonların T2 haritaları ortaya çıkarılır (Mosher ve ark., 2004). Kıkırdak yapısı osteoartritte dejenere olarak proteoglikan-kollajen matriks bütünlüğü bozulmakta ve su içeriği artmaktadır. Bu durum da kıkırdak yapısında farklı tabakalardaki T2 relaksasyon sürelerini değiştirmektedir. Ancak kullanılan sekans 2-boyutlu, çok kesitli, multieko spin-eko sekans olup T2 relaksasyonu doğru karakterize etmek için uzun eko zincirleri kullanımını gerektirmektedir. Bu nedenle de inceleme süreleri oldukça uzundur.

T2* haritalama da artiküler kartilaj değerlendirmesinde kullanılabilir. Tipik olarak, sekans multi-gradient eko veya ultra-kısa TE (UTE) teknikleri ile elde edilebilir. Çalışmaların çoğu yüksek manyetik alan gücü olan sistemlerde elde edilmiş olup datanın elde edilmesi sonrasında T2* değerlerinin haritalaması manuel ölçüm ve eksponensiyel relaksasyon eğrilerinde işlenmesi ile elde edilir. Multi-gradient eko metod ile 2-boyutlu veya 3- boyutlu olarak uygulanabilen yöntem ile 4-70 msn arasında değişen TE değerleri kullanılarak T2 haritalama metoduna göre daha kısa sürede inceleme yapılabilir. Yapılan çalışmalarda T2* haritalama metodu ile de kartilaj dejenerasyonu ile orantılı şekilde azalan T2* değerleri ortaya konmuştur ve bu şekilde erken dönem OA tanınabilir. T2* haritalamada önerilen diğer metod ise UTE sekansıdır. Yapılan çalışmalarda özellikle kartilaj dejenerasyonunun değerlendirilmesinde ve erken dönem osteoartritin ortaya konmasında yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak UTE'nin tek kullanım alanı artiküler kartilaj değerlendirmesi değildir. Bu metod ile hızlı T2 relaksasyon gösteren ve bu nedenle de genelde sekanslarda hipointens olan dokulardan oldukça kısa TE (<100 µsn) değerleri kullanarak sinyal elde edilebilir ve o dokuların içyapıları değerlendirilebilir. Kas iskelet sisteminde özellikle T2 değeri 10 milisaniyenin altında olduğu için MRG ile 'görüntülenemeyen' dokular olan kemik korteksi, menisküs, tendon ve ligamanların iç yapılarının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca kortikal kemiğin osteoporoz açısından kantitatif değerlendirmesi veya farklı amaçlar ile yapılan kemiğin perfüzyonel değerlendirmesinde de yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Diğer bir kartilaj değerlendirme metodu da T1-rho haritalamadır. T1-rho zamanı rotasyonel çerçevede gelişen spin-çevre relaksasyonu süresidir. Bu teknikte bir spin-lock sekansı kullanılarak makromoleküller ve su arasındaki düşük frekanslı etkileşimler ölçülmektedir. Erken dönem osteoartritte, kartilaj ekstraselüler matriksinde makromoleküllerde değişiklikler meydana gelir. In vivo ve in vitro çalışmalarda T1-rho değerlerinin kartilajın glikozaminoglikan içeriği ile ters orantılı olduğu ve bu şekilde osteoartrit gelişimi ile T1-rho değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir Sodyum MRG,

kartilaj değerlendirmesinde uzunca bir süredir uygulanmaktadır. Ancak sinyal elde edilebilmesi için yüksek manyetik alan gücü ve özel sarmal kullanımı gerekmektedir. Ayrıca sodyumun oldukça düşük T2 zamanı olması nedeniyle ileri sinyal işleme metodları gerektirmesi geniş bir kullanım alanı bulmasına engel oluşturmaktadır. Sağlıklı kartilajda pozitif yüklü ^{23}Na , negatif yüklü glikozaminoglikan yan zincirlerine bağlıdır. Kartilaj dejenerasyonu olduğunda proteoglikan kaybı ile kartilajda sodyum kaybı da gelişir ve sodyum sinyali azalır.

Gadolinium ile geç kartilaj kontrastlanması ('delayed gadolinium enhanced MRI of Cartilage= dGEMRIC') metodu da sodyum görüntülemeye benzer şekilde indirekt olarak dokudaki glikozaminoglikan kontentini ölçmektedir. Bu methodda intravenöz Gd(DTPA)-2 enjeksiyonu yapılarak egzersiz sonrası inceleme yapılmaktadır. Negatif yüklü Gd(DTPA)-2 molekülleri yine negatif yüklü glikozaminoglikan moleküllerinin az olduğu alanlarda birikir ve bu birikimin görüntülenmesi ile indirekt olarak glikozaminoglikan içeriği ortaya konmaktadır. Bu methodda kullanılan birçok sekans mevcuttur. Bunların çoğu değişken sapma açıları ve inversiyon zamanları kullanılarak elde edilen sekanslar olup hepsi ile sonuçta elde edilen T1 haritalarıdır. Bu tekniğin en büyük eksikliği B1 alanındaki değişikliklere olan duyarlılığın yüksek olmasıdır. Bu durum özellikle B1 değişkenliğinin yüksek olduğu 3T sistemlerde problem oluşturmaktadır (Taşdelen, 2014).

4.5.3.2. Susceptibility Weighted İmaging

SWI yeni geliştirilen ileri MRG yöntemlerinden biridir. Temel olarak, kontrast oluşturmak için, dokuların susceptibility (manyetik duyarlılık) farklılıklarından yararlanan, yüksek uzaysal rezolusyonlu 3B GRE sekansıdır. Özellikle, intravasküler venöz deoksijene kanı, dolayısıyla venöz yapıları, ekstrasvasküler kan ürünlerini, demir ve kalsiyum birikimini ve faz postprocessing ile deoksihemoglobin, intrasellüler methemoglobin ve hemosiderini saptamada oldukça duyarlıdır.

Her doku ve madde, manyetik alana farklı fazlarda yanıt verir. Konvansiyonel görüntülemelerde, dokuların faz farklılıkları göz ardı edilir ve dikkate alınmaz. Faz farkına dayalı imajlarda, dokular arasındaki lokal susceptibility (manyetik duyarlılık) farklılıkları hakkında bilgi elde edilir. Demir gibi, lokal manyetik duyarlılığa neden olan maddeler, faz imajlarda daha belirgin olarak izlenir. Ancak, faz bilgisinin daha görünür hale gelmesi için, ana manyetik alana ait etkinin (magnitude) çıkarılması, filtrelenmesi gereklidir. "Faz" ve "magnitude" imajların uygun filtrelenmesi ve kombinasyonu ile

susceptibility (manyetik duyarlılık) ağırlıklı magnitüde imajlar elde edilir ve bu yöntem SWI olarak isimlendirilmiştir. SWI, kısaca magnitüde ve faz bilgilerinin kombinasyonundan, T2 ağırlığı ve susceptibility (manyetik duyarlılık) farklılığına ait bilgilerden oluşan, 3B-spoiled GRE sekansıdır.

SWI, yüksek manyetik alan gücünü gerektirmektedir. Düşük manyetik alanlarda, uzun eko zamanı (TE) gerekir. 1,5 T’de venleri görüntülemek için TE’nin, 40-80 ms arasında olması gerekirken, 3T’de sadece 20 ms’dir. Kısa TE’nin birçok avantajı vardır. Aynı sürede, izotropik, 2 kat bilgi toplanabildiği gibi, SNR oranı da artar. Ayrıca, gradient-echo imajlar, yüksek manyetik alan gücünde daha homojendir. Ancak 7T ve üzerindeki sistemlerde, spesifik absorpsiyon oranı (SAR) yüksektir. Ayrıca, SWI’da “çiçeklenme” artefaktının yüksek rezolüsyon nedeni ile azalacağı, gri, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı (BOS) arasında kontrastın azaldığı unutulmamalıdır. “Flip angle (FA)” düşük seçilirse, BOS, siyaha yakın, yüksek seçilirse beyaza yakın kontrastta izlenir. SWI’da sıklıkla, düşük FA tercih edilir. Faz ve magnitüde imajların kombinasyonu ve en son aşamada “minimum intensity projection (mIP)” ile işlenmesi SAG görüntülemenin anahatlarını oluşturur. Manyetik duyarlılığın, 2 farklı dokunun karşılaştığı yüzeyde arttığını ve hematokrit değerleri, deoksihemoglobin oranı, eritrosit yapısı, moleküler difüzyon, pH, manyet gücü, voksel boyutu, daha önce kontrast madde kullanımı, kan akımı ve damarların oryantasyonu gibi bir çok faktörden etkilendiğini de gözönüne almak gerekir. SWI, sıklıkla deoksihemoglobin, methemoglobin, hemosiderin, ferritin, kalsiyum ve demir gibi paramanyetik ve diamanyetik maddelere ait bilgi elde etmek için kullanılmaktadır. SWI’da venlere ait bilgiler, intrinsek kontrast madde gibi davranan deoksihemoglobinin manyetik duyarlılık etkisine bağlı olarak elde edilir. Beyinde, demir birikimi ile giden birçok nörodejeneratif hastalık dâhil olmak üzere, yaşlanma sürecine ait değişiklikler, iskemi/infarkt, travma, vasküler malformasyonlar, dural sinüs trombozu, multipl skleroz (MS), beyin tümörleri dahil olmak üzere, birçok hastalık sürecini görüntülemeye SWI, oldukça yararlı bilgi sağlamaktadır. Kıkırdak görüntüleme, aterosklerozda kalsiyum görüntülemesi, meme görüntülemeye, karaciğerde hemosiderozisin kantitatif saptanmasında, yakın zamanda SWI’nın etkin olacağı düşünülmektedir (Sarsılmaz, 2014).

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. Hastalar ve çalışma protokolü:

Çalışmamıza Mart 2016 - Ekim 2016 tarihleri arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalına, hastanemiz çeşitli klinik branşlarında muayene olarak başvuran yaşları 11-38 arasında değişen, yaş ortalamaları 19 olan, diz, omuz ve ayak bileği eklemlerine ait DG ve MRG'leri elde olunan, toplam 24 hemofili A hastası dahil edildi. Tüm eklem MR görüntüleri 3T (Tesla) MRG sisteminde (Philips Ingenia®, Best, the Netherlands) elde olundu. MR görüntüleri artefaklı olan, analizi ve değerlendirilmesi optimal yapılamayacak olan 2 hasta ve önceden sinovektomi yapılmış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 41 eklemde hemofilik artropatiye ait radyolojik bulgular DG ve MRG ile değerlendirildi. Bu prospektif çalışma için fakülte etik kurulundan onay ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yapılacak işlemler öncesinde bilgilendirilmiş onam alındı.

2. Direk Grafi:

Kliniğimizde bulunan Konica Minolta AeroDr flat panel dedektör kullanılan röntgen cihazı ile, her hastanın incelenen eklemine yönelik karşılaştırmalı olarak AP ve lateral iki yönlü DG çekildi.

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Tüm hastalara ait eklem görüntülemeleri 3Tesla manyetik alan gücüne sahip MRG cihazı (Philips Ingenia®, Best, the Netherlands) ile, aynı protokolle, T1 ağırlıklı sagittal (TR/TE, 520/20; FOV, 16 cm; matrix, 308; resolution, 0.5x0.6x3,5 mm; 3,5 kesit kalınlığı; çekim süresi, 4:14 dk:sn), T2 ağırlıklı, yağ baskılı sagittal, koronal ve aksiyal (TR/TE, 2600/62; FOV, 16 cm; matrix, 308; resolution, 0.5x0.7x3,5 mm; 3,5 kesit kalınlığı; çekim süresi, 3:46 dk:sn), proton dansite ağırlıklı (PDWI) (TR/TE, 2500/30; FOV, 16 cm; matrix, 388; resolution, 0.4x0.6x2,5 mm; 2,5-mm kesit kalınlığı; çekim süresi, 2:55 dk:sn), SWI (TR/TE, 30/0; FOV, 20 cm; matrix, 332; resolution, 0.6x0.6x2 mm; 2-mm kesit kalınlığı; çekim süresi, 3:40 dk:sn) sekansları elde edildi.

MR görüntüleri OsiriX görüntüleme yazılımı kullanılarak analiz edildi - DICOM (<http://www.osirix-viewer.com/>).

4. Görüntülerin yorumlanması ve karşılaştırılması:

İncelenen 41 eklemden sinovyal hipertrofi, efüzyon, hemartroz-hemosiderin, erozyon, subkondral kist, kırık kayıpları, ligaman yırtığı, osteonekroz, psödotümör, kopmuş parça, osteoporoz, epifizlerde genişleme, subkondral yüzey düzensizliği, eklem aralığında daralma, eklem ilişkisi bozukluğu, eklem deformitesi bulgularının varlığı DG ve MRG ile kas iskelet radyolojisi tecrübeli iki radyolog tarafından değerlendirildi. Sonrasında her iki tetkikin birbirine olan üstünlüğü karşılaştırıldı.

Eklem radyolojik bulgularına dayandırılarak geliştirilen, hasta yönetim ve tedavi planını değiştirebileceği düşünülerek eklemden biriken hemosiderini ve kırık yapıyı değerlendirmek için elde edilen görüntüler, kas iskelet radyolojisi deneyimi sırasıyla 6 ve 17 yıl olan deneyimli iki radyolog (radyolog 1 ve 2) tarafından gözden geçirildi. Görüntü inceleme öncesinde, SWI ve rutin konvansiyonel MR görüntüleri ile dört olguda hemosiderin birikimi ve kırık harabiyeti standardize edildi. Eklem aralığındaki hemosiderin birikimi açısından; yok, hafif, orta ya da ileri olarak; kırık yapıları Outerbridge kondromalazi evrelemesine uygun olarak 4 farklı evrede kategorize edildi. Bu standartta, 24 hastanın 41 eklemine ait SWI sekansları ve rutin MR görüntüleri ayrı ayrı, randomize şekilde, birinin kas iskelet radyolojisi deneyimi az olan (radyolog 3) üç radyolog tarafından, farklı zamanlarda incelendi. Harold L. ve ark. (2003) bir çalışmada zor tanı kararının verilmesinin tek dayanağının hekimlerin bir grup konsensusu ile olduğu belirtmektedir. Hemosiderin birikimi ve kırık hasarının nihai kararı iki deneyimli kas-iskelet radyoloğunun konsensusu ile rutin MRG ve SWI görüntülerinin birlikte değerlendirilmesi ile verildi. Rutin MRG ve SWI sekanslarının, referans ile tanısal uyumu ve radyologlar arasındaki ikili uyum değerlendirildi.

5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Üç radyolog tarafından hemosiderin birikimi

ve kırıldak hasarı tanısında radyologlar arasındaki uyumları değerlendirmek için, kappa oranı her radyolog için hesaplandı. Landis ve Koch kriterlerine göre: 0'dan daha az Kappa değeri tesadüfen beklenenden daha az uyumu; 0,21-0,40, hafif uyumu; 0,41-0,60, orta derecede uyumu; 0,61-0,80, önemli uyumu; 0,81-0,99, neredeyse mükemmel bir uyumu; ve 1.0, mükemmel uyumu göstermektedir (Landis JR, 1977).



BULGULAR

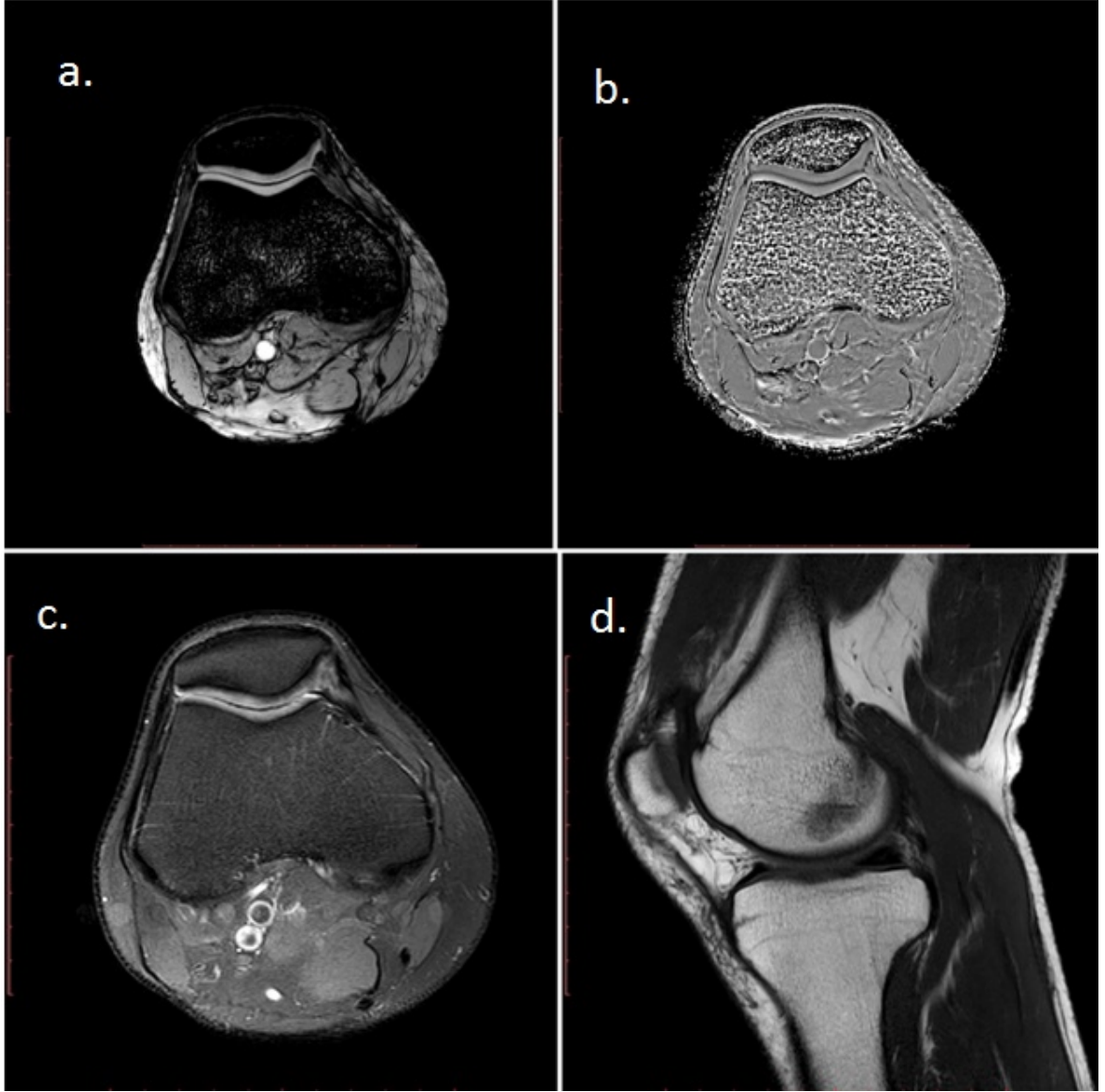
Çalışmamızda yaşları 11 ila 38 arasında değişen, yaş ortalamaları 19 olan, 24 Hemofili hastasına ait 41 eklem DG ve MRG ile değerlendirildi. Bu eklemlerden 35'i diz, 5'i ayak, 1'i omuz eklemine aitti. Değerlendirilen 41 eklemden 41 eklemden hemofilik artropatinin radyolojik bulguları olan efüzyon, hemosiderin, sinovyal hipertrofi, erozyon, subkondral kist, kırık hasarı, ligaman yırtığı, osteonekroz, psödötümör, kopmuş parça, osteoporoz, epifizlerde genişleme, subkondral yüzey düzensizliği, eklem aralığında daralma, eklem ilişki bozukluğu, eklem deformitesi bulguları DG ve MRG bulguları karşılaştırıldı (tablo 10-11).

Yirmi bir eklemden efüzyon (%48) (şekil 7b), 19 eklemden (%46.3) çeşitli miktarlarda hemosiderin birikimi (şekil 3-7), 15 eklemden (%36.6) sinovyal hipertrofi, 17 eklemden (%41,5) kırık hasarı, 6 eklemden (%14,6) psödötümör bulguları MR'da saptanırken, bu eklemlerde DG'de bulgu ayırt edilemedi. Yine erozyon, subkondral kist (şekil 3d), osteonekroz gibi bulguları saptamada MRG, DG'ye üstün bulundu (tablo 10-11). On dört eklemden ise patolojik bulgu saptanmadı (şekil 2).

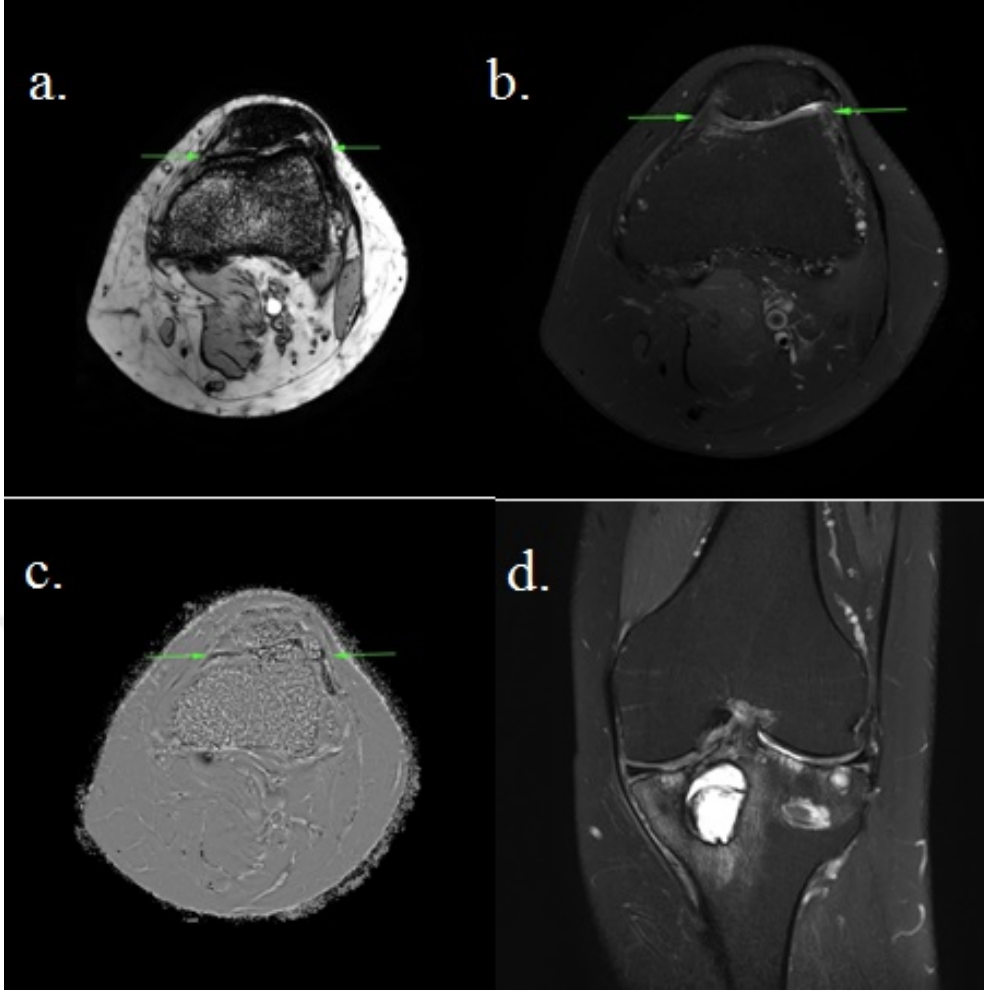
Hemosiderin birikimi konsensus sonucu son tanı ile 19 eklemden saptandı. Kas iskelet deneyimi az olan radyolog rutin MRG sekansları ile 15 eklemden bulgu saptanırken, SWI sekansı ile 19 eklemde tamamında bulgu saptadı. Benzer şekilde 17 eklemden saptanan kırık hasarının, rutin eklem MR sekansları ile 14'ünü saptamasına karşın, SWI sekansı ile birlikte değerlendirdiğinde tamamını saptadı. Eklemden biriken hemosiderin miktarını rutin MR bulguları ve SWI inceleme ile birlikte değerlendirdik. İki farklı eklemden minimal düzeyde hemosiderin normal sekanslarda ayırt edilemezken SWI sekanslarda tespit edildi (şekil 4,5). Değerlendirime 3 farklı radyolog tarafından yapılarak radyologlar arası uyum incelendi. Radyolog 1 ve 2'nin gözlemciler arası uyumu çok iyi düzeydeydi ($\kappa = 0.869$); radyolog 3'ün radyolog 1 ve 2 ile gözlemciler arası uyumu iyi düzeydeydi (sırasıyla $\kappa = 0.655$ ve $\kappa = 0.684$). SWI sekansında tüm

kullanıcılar için gözlemciler arası uyum yine çok iyi düzeydeydi (sırasıyla $\kappa = 1$, $\kappa = 0.959$, $\kappa = 0.959$). Rutin MRG sekanslarında, radyolog 1 ve 2'nin referans ile tanısal uyumu iyi düzeydeydi (sırasıyla $\kappa = 0.670$ ve $\kappa = 0.685$), radyolog 3'ün referans ile tanısal uyumu orta düzeydeydi ($\kappa = 0.539$). Tüm radyologların SWI yorumları referans ile çok iyi düzeyde uyum gösterdi (sırasıyla $\kappa = 1$, $\kappa = 0.959$, $\kappa = 0.959$) (tablo 12).

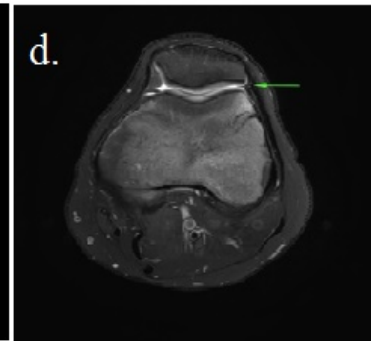
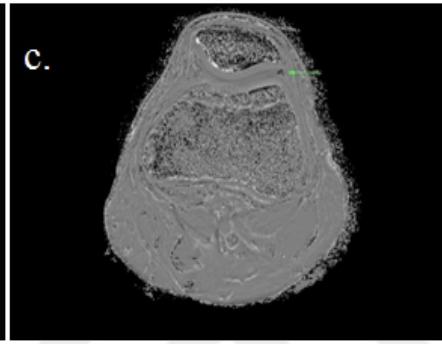
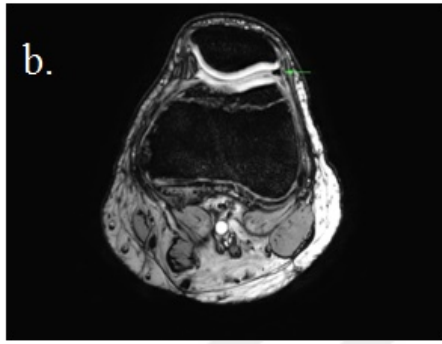
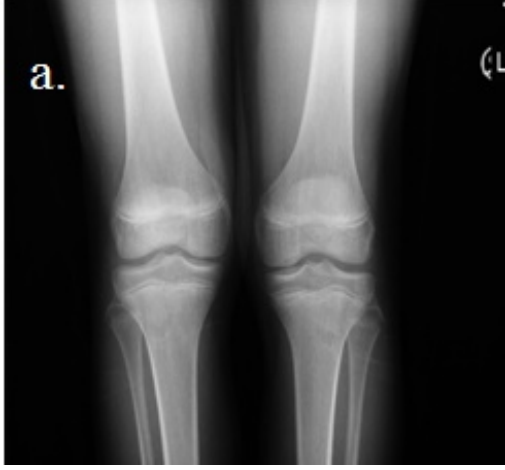
Benzer şekilde incelen eklemlerde kıkırdak dejenerasyon bulgularını konvansiyonel MR sekanslarına ek olarak alınan SWI sekansı birlikte değerlendirildi ve rutin sekanslar ile SWI sekanslarında radyologlar arası uyum incelendi. Hemosiderin birinkimide olduğu gibi bu uyumun SWI sekanslarında artış gösterdiği gözlemlendi ($\kappa=0,911$) (tablo 13).



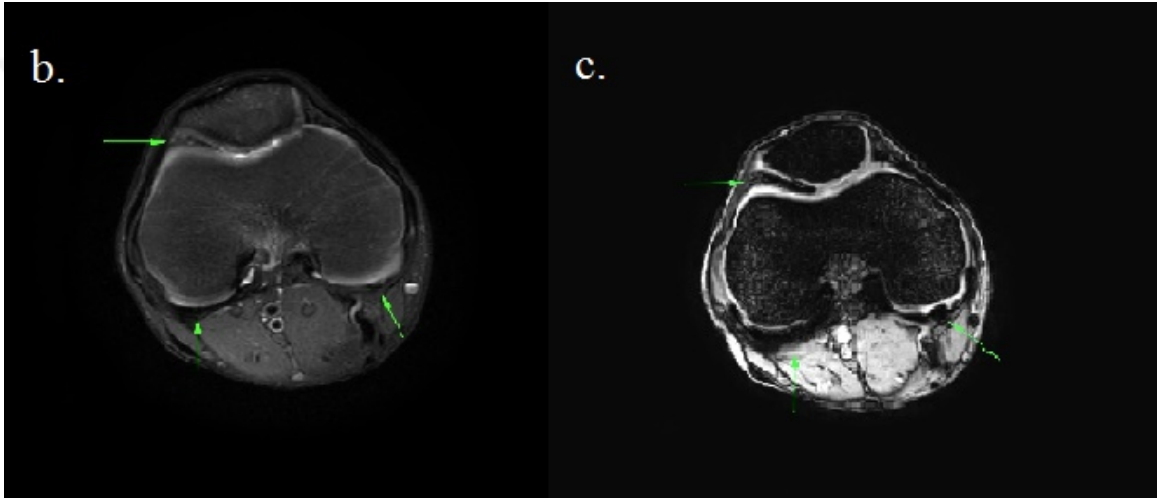
Şekil 2: 27 yaşında normal hastaya ait sol diz MR incelemesinde Aksiyal SWI magnitude imaj(a), faz imaj (b), aksiyal yağ baskılı T2 ağırlıklı (c), sagittal T1 ağırlıklı (d) MRI görüntüleri.



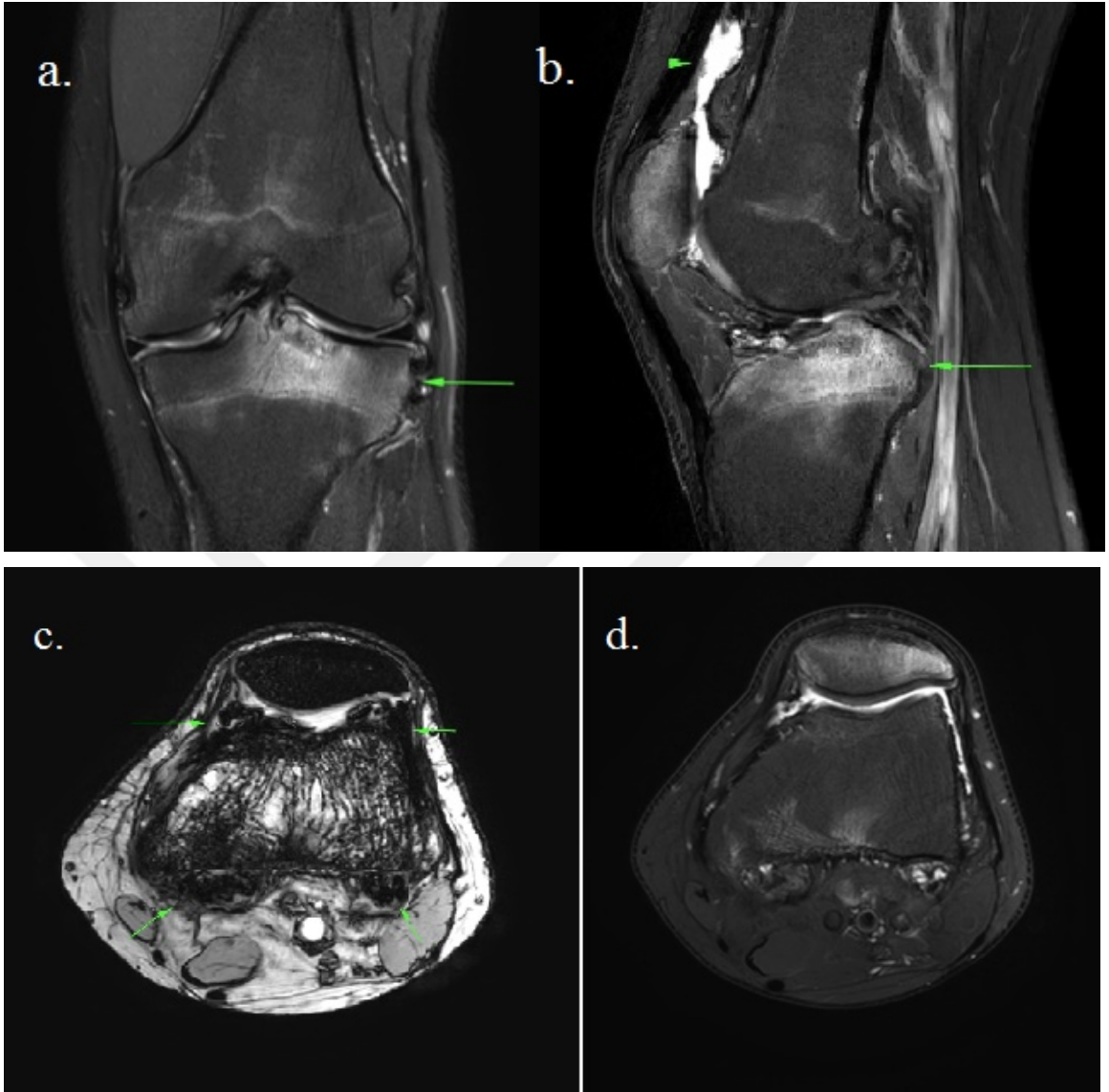
Şekil 3: 31 yaşında hemofili A hastası, SWI magnitude imaj(a), aksiyel yağ baskılı T2 ağırlıklı(b), faz imaj(c) sekanslarında eklem mesafesinde daralma, kıkırdak kaybı ve kıkırdak yüzeyinde izlenen hemosiderin SWI imajlarda daha net seçilebilmekte (oklar). Koronal yağ baskılı T2 ağırlıklı sekansda(d) sol dizde subkondral yüzey düzensizliği, tibia platosunda kistik değişiklikler ve ödem.



Şekil 4: 14 yaşında hemofili A hastası. Her iki diz eklemi karşılaştırmalı AP grafisi(a) DG'de patolojik bulgu seçilmiyor. Sırasıyla aksiyal SWI magnitude imaj(b), faz imaj(c) ve aksiyal T2 yağ baskılı(d) serilerde sol tarafta okla işaretli patellofemoral eklem mesafesinde milimerik boyutlu hemosiderin yalnızca SWI görüntülerde seçilebiliyor.



Şekil 5: 12 yaşında hemofili A hastası. Her iki diz eklemi karşılaştırmalı AP grafisinde (a) sol femoral kondilde kistik değişiklikler izleniyor. Yağ baskılı aksiyel T2 ağırlıklı (b) ve aksiyel SWI magnitude imajlarda(c) patellofemoral yüzeyde ve femoral kondiller komşuluğunda, kırıldak yüzeyinde biriken hemosiderinin iki farklı sekansta görünümü. Hemosiderin SWI'da daha net seçilmekte (oklar) ayrıca kanamaya sekonder patellar kırıldakta dejenerasyon mevcut.



Şekil 6: 24 yaşında hemofili A hastası. Yağ baskılı koronal T2 ağırlıklı (a), yağ baskılı sagittal T2 ağırlıklı (b) sekanslarda eklem mesafesinde daralma, tibial platoda ödem (uzun ok), subkondral yüzey düzensizliği, suprapatellar bursada efüzyon ve hemosiderin birikimi (kısa ok) görülmekte. Aksiyel SWI magnitüde imaj(c) ve aksiyel yağ baskılı T2 ağırlıklı (d) imajlarda eklem mesafesinde efüzyon, hemosiderin birikimi (okla işaretli) SWI imajlarda net bir şekilde seçilebiliyor.

Tablo X. Eklemlerin hemofili bulgularının DG ve MRG ile değerlendirilmesi

Olgu no	eklem	Efüzyon		Hemosiderin		Sinovyal Kalınlaşma		Erozyon		Subkondral kist		Kıkırdak kaybı	
		DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR
Olgu 1	sağ diz	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 2	sağ diz	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+
	sol diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 3	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 4	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 5	sağ diz	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+
	sol diz	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+
Olgu 6	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 7	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+
Olgu 8	sağ diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 9	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 10	sağ diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+
Olgu 11	sağ diz	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
	sol diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 12	sağ diz	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+
Olgu 13	sol diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sağ diz	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Olgu 14	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 15	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+
Olgu 16	sağ diz	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+
Olgu 17	sol diz	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+
	sağ diz	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+
Olgu 18	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 19	sağ diz	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+
	sol diz	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Olgu 20	sağ diz	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Olgu 21	sol diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sağ diz	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+
Olgu 22	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 23	sol diz	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
	sağ diz	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Olgu 24	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	41 eklem	0	20	0	19	0	15	8	14	7	14	0	17

Tablo XI. Eklemlerin hemofili bulgularının DG ve MRG ile değerlendirilmesi

	eklem	Fibrokartilaj yırtığı		Ligaman Yırtığı		Pseudotumor		Osteonekroz		Kopmuş parça		Osteoporoz		Epifizde genişleme		Subkondral yüzey düzensizliği		Eklem aralığında daralma		Eklem ilişkisi bozukluğu		Eklem deformitesi	
		DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR	DG	MR
Olgu 1	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 2	sağ diz	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 3	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 4	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 5	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	sol ayak	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+
Olgu 6	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 7	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol ayak	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Olgu 8	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 9	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu10	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Olgu 11	sağ diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 12	sol ayak	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Olgu 13	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sağ ayak	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Olgu 14	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu15	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol ayak	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Olgu16	sol diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Olgu 17	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
Olgu 18	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 19	sağ diz	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	sol diz	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Olgu 20	sol diz	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+
Olgu 21	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Olgu 22	sağ diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 23	sağ diz	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	sol diz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olgu 24	sağ omuz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	41 eklem	0	14	0	0	0	6	2	4	0	4	7	3	12	12	13	16	16	15	2	2	3	3

Tablo XII. Radyologlar arasında, hemosiderin birikimi açısından görüntüleme yöntemleri arasındaki uyum

Modalite, Radyologlar ve Evreleme	Yok	Az	Orta	Çok	Toplam vaka sayısı	Kappa değeri
MR hemosiderin						
1. ve 2. radyolog						0.869
Yok	24 (58,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24(58,5)	
Az	2 (4,9)	1 (2,4)	1 (2,4)	0 (0)	4 (9,8)	
Orta	0 (0)	0 (0)	3 (7,3)	0(10)	3 (7,3)	
Çok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (24,4)	10 (24,4)	
Toplam vaka	26 (63,4)	1 (2,4)	4 (9,8)	10 (24,4)	41	
1. ve 3. radyolog						0.655
Yok	24(58,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (58,5)	
Az	2 (4,9)	1 (2,4)	1 (2,4)	0 (0)	4 (9,8)	
Orta	0 (0)	3 (7,3)	0 (0)	0 (0)	55 (19,8)	
Çok	0 (0)	0 (0)	2 (4,0)	8 (19,5)	10 (24,4)	
Toplam vaka	26 (63,4)	4 (9,8)	3 (7,3)	8 (19,5)	41	
2 ve 3. radyolog						0.684
Yok	26 (63,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26 (63,4)	
Az	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	0 (0)	1 (2,4)	
Orta	0 (0)	4 (9,8)	0 (0)	0 (0)	4 (9,8)	
Çok	0 (0)	0 (0)	2 (4,9)	8 (19,5)	10 (24,4)	
Toplam vaka	26 (63,4)	4 (9,8)	3 (7,3)	8 (19,5)	41	
SWI						
1. ve 2. radyolog						1
Yok	22 (53,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (53,7)	
Az	0 (0)	3 (7,3)	0 (0)	0 (0)	3 (7,3)	
Orta	0 (0)	0 (0)	2 (4,9)	0 (0)	2 (4,9)	
Çok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (34,1)	14 (34,1)	
Toplam vaka	22 (53,7)	3 (7,3)	2 (4,9)	14 (34,1)	41	
1. ve 3. radyolog						0.959
Yok	21(51,2)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	22 (53,7)	
Az	0 (0)	3 (7,3)	0 (0)	0 (0)	3 (7,3)	
Orta	0 (0)	0 (0)	2 (4,9)	0 (0)	2 (4,9)	
Çok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (34,1)	14 (5,0)	
Toplam vaka	21(51,2)	4 (9,8)	2 (4,9)	14 (34,1)	41	
2 ve 3. radyolog						0.959
Yok	21(51,2)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)	22	
Az	0 (0)	3 (7,3)	0 (0)	0 (0)	66 (23,7)	
Orta	0 (0)	0 (0)	2 (4,9)	0 (0)	45 (16,2)	
Çok	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (34,1)	40 (14,4)	
Toplam vaka	21(51,2)	4 (9,8)	2 (4,9)	14 (34,1)	41	

Tablo XIII. Radyologlar arasında, kıkırdak hasarı açısından görüntüleme yöntemleri arasındaki uyum

Modalite, Radyologlar ve Evreleme	Yok	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Toplam vaka sayısı	Kappa değeri
MR kıkırdak hasarı							
1. ve 2. radyolog							1
Yok	24	0	0	0	0	24	
Grade 1	0	0	0	0	0	0	
Grade 2	0	0	4	0	0	4	
Grade 3	0	0	0	0	0	0	
Grade 4	0	0	0	0	13	13	
Toplam vaka sayısı	24	0	4	0	13	41	
1. ve 3. radyolog							0.811
Yok	24	0	0	0	0	24	
Grade 1	0	0	0	0	0	0	
Grade 2	3	1	0	0	0	4	
Grade 3	0	0	0	0	0	0	
Grade 4	0	1	0	0	12	13	
Toplam vaka sayısı	27	2	0	0	12	41	
2 ve 3. radyolog							0.811
Yok	24	0	0	0	0	24	
Grade 1	0	0	0	0	0	0	
Grade 2	3	0	1	0	0	4	
Grade 3	0	0	0	0	0	0	
Grade 4	0	0	1	0	12	13	
Toplam vaka sayısı	27	0	2	0	12	41	
SWI							
1. ve 2. radyolog							0,955
Yok	24	0	0	0	0	24	
Grade 1	0	1	0	0	0	1	
Grade 2	0	0	2	0	1	2	
Grade 3	0	0	0	0	0	0	
Grade 4	0	0	0	0	13	13	
Toplam vaka sayısı	24	1	2	0	14	41	
1. ve 3. radyolog							0.955
Yok	24	0	0	0	0	24	
Grade 1	0	1	0	0	0	1	
Grade 2	0	1	1	0	0	2	
Grade 3	0	0	0	0	0	0	
Grade 4	0	0	0	0	14	14	
Toplam vaka sayısı	24	2	1	0	14	41	
2 ve 3. radyolog							0.911
Yok	24	0	0	0	0	24	
Grade 1	0	1	0	0	0	1	
Grade 2	0	1	1	0	0	2	
Grade 3	0	0	0	0	1	1	
Grade 4	0	0	0	0	13	13	
Toplam vaka sayısı	24	2	1	0	14	41	

TARTIŞMA

Hemofili hastalığı Türk Hemofili Derneğinin verilerine göre coğrafi ve etnik farklılık göstermeksizin yaklaşık 5000-10.000 doğumdan 1'inde görülmektedir. Son verilere göre ülkemizde yaklaşık 7000 kayıtlı hasta bulunmakta olup rutin günlük meslek hayatında bir radyoloğun nadir görebileceği hastalıklar grubundandır. Kronik bir hastalık olan hemofilinin en sık rastlanan ve en önemli komplikasyonu hemofilik artropatidir. Hemofili özellikle de yol açtığı hemartroz ile, hastalarda fonksiyonel, psikiyatrik, sosyal ve ekonomik problemler oluşturmakta ve bu problemlere bağlı hastanın çoğu zaman sosyal ve mesleki yaşamını, eğitimini, ailesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle hemartrozların gelişmeden önlenmesi, boyutlarının iyi değerlendirilmesi ve erken dönemde tanınarak tedavi edilmesi önem arz etmektedir.

Hemofili hastalarında MRG, eklem değişikliklerinin incelenmesinde diğer modalitelere kıyasla üstün özelliklere sahiptir. MRG, yumuşak doku kontrastı özelliği sayesinde bir eklemde çeşitli elemanlarının ve çevre yapıların (kortikal ve kallöz kemik, hiyalin kartilaj ve fibrokartilaj, sıvı, anormal sinoviyum, ligamanlar ve kas) rahatça ayırt edilebilmesine imkan tanır (Rodriguez-Merchan, 1995). MRG ile sinoviyum ve kıkırdak değişikliklerinin klasik DG ile görülemeyen bulgularını erken safhada fark edilebilmesi, ayrıca eklem mesafesinde biriken hemosiderinin erken dönemde saptanabilmesi sayesinde, hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde ve radyolojik skorlanmasında tercih edilen görüntüleme yöntemi olma yolunda büyük aşama kaydetmiştir. Çeşitli çalışmalarda eklem efüzyonu/hemartroz, sinoviyal hiperplazi, hemosiderin birikimi, marjinal erozyon, subkondral kistler ve eklem içi kartilaj kaybı/dejeneratif eklem hastalığı bulgularını saptamada MRG'nin DG'ye olan üstünlüğü saptanmıştır (Tuncer, 1997). Biz de bu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, 21 eklemde efüzyon (%48), 19 eklemde (%46.3) çeşitli miktarlarda hemosiderin birikimi, 15 eklemde (36.6) sinoviyal hipertrofi, 17 eklemde kıkırdak hasarı (%41,5), 6 eklemde psudotümör (%14,6)

bulgularını MR'da saptarken, bu eklemlerde DG'de bulgu saptanmadı. Yine erozyon, subkondral kist, osteonekroz gibi bulguları saptamada MRG, DG'ye üstün bulundu (tablo 10-11).

Hemartrozlar spontan veya minör bir travma sonucu ve genellikle ilk iki yaşından önce ortaya çıkar ve ergenlik içinde oluşmaya devam edebilir. Kanın eklem boşluğu içerisine tekrarlayan ekstrevasyonu kronik sinovit ve kıkırdak yıkımı olmak üzere iki ana fizyopatolojik sürece neden olmaktadır. Eğer kanama miktarı artarsa eklem içindeki kanın rezorpsiyonu tam anlamıyla gerçekleşmemekte ve geri kalan artıklar kronik iltihabi bir reaksiyonun başlamasına neden olmaktadır (Eda ve ark., 2003). Çalışmamızda, grade 4 kondromalazisi olan 13 olgunun 11'inde (%84,6) eklem aralığında çok miktarda hemosiderin tespit edilmiştir. Eklemde izlenen hemosiderin miktarı arttıkça kıkırdakta izlenen kondromalazinin evresinin de arttığını görmekteyiz. Yapılan istatistiksel analizde $\gamma=0,96$ olup istatistiksel açıdan anlamlıdır. Ancak orta derecede hemofilisi olan hastalarda bile hemartrotik ataklar ve çeşitli radyolojik bulguların olması, hafif ya da seyrek kanamaların da eklem hasarına yol açabileceğini göstermektedir. Orta derecede hemofili hastalarını sessiz ya da çok hafif geçen klinik tabloları nedeniyle takibe alınmadığı düşünülürse, artrit vakalarının erken dönemde yakalanabilmesi önemlidir (Walther ve ark.,2001). Çalışmamızda az miktarda kanaması olan 1 hastada grade 4; orta düzeyde kanaması olan 1 hastada grade 2 ve 1 hastada ise grade 4 kondromalazi bulgusu tespit edilmiştir. Bu açıdan kanamayı erken dönemde saptamak önemlidir. DG incelemesi kanamayı saptamakta yetersiz kalırken, MRG'de özellikle GRE sekanslar ile kan ürünlerini tesbit etmek önemli avantajlar sağlamaktadır. MRG sinyal karakteristiği, hastalığın aşaması ve süresine göre değiştiği için eklem için kanamanın doğrulanması yanında süresi hakkında da bilgi verebilmektedir (Funk ve ark., 2002). Temeli GRE görüntülemeye dayanan ancak ondan daha yüksek paramanyetik ve diamanyetik madde duyarlılığına sahip bir görüntüleme tekniği olan

SWI'nin bilhassa nöroradyoloji uygulamalarında hemorajiyi konvansiyonel sekanslara oranla daha iyi saptadığı Wycliffe ve ark. (2004) tarafından bildirilmiştir. Yine benzer şekilde Teke M. ve ark.'nın (2015) beyinde yaptığı bir çalışmada SWI sekansı ile hemorajiyi T2* sekansa oranla %25, konvansiyonel sekanslara oranla ise %37,5 daha iyi saptanmıştır.

SWI incelemesi şu an beyinde başta iskemi/infarkt kuşkusu ve travmalı hasta grubu olmak üzere bir çok endikasyonda bazı merkezlerde rutin görüntüleme protokolleri arasına girmiştir. BT ve T2* GRE sekanslara göre, hemorajiye daha hassas olduğu birçok çalışma tarafından gösterilmiştir. Teorik olarak, SWI, hemorajiyi, ekstrasvazyon ardından dakikalar içinde tespit edebilmektedir (Cheng ve ark.,2013). SWI'nin paramanyetiklere (intravasküler deksihemoglobin, intravasküler methemoglobin, hemosiderin, demir, kalsifikasyon ve hava) çok hassas olmasının yanında yakın zamanda yapılan çalışmalar kartilaj görüntüleme de katkısı ve yeri olabileceğini göstermektedir (Nissi ve ark., 2013). Biz de bu amaçla literatürdeki eklem dışı araştırmaların ışığında eklem incelemelerinde henüz yer bulmamış SWI sekansını, hemofili gibi kanama yatkınlığı fazla olan hasta grubunda tanıya katkı sağlayacağını düşünerek hemofili hastalarının rutin eklem MR görüntüleme protokolüne ilave ettik.

Hemofili hastalarında faktör eksikliğine bağlı kanamaların ön planda olması bu hastalık grubuna yapılacak invazif, girişimsel işlemleri sınırlandırmaktadır. Dolayısıyla eklem içerisinde biriken hemosiderin miktarı ve kıkırdak değişiklikleri gibi eklem bulgularını saptamada altın standart olarak kullanılacak artroskopik işlemler bu hastalık grubunda limitasyon oluşturmaktadır. Aynı zamanda artroskopide de hemosiderin miktarı net olarak değerlendirilemiyebilir. Harold L. ve ark. (2003) bir çalışmada zor tanı kararının verilmesinin tek dayanağının hekimlerin bir grup konsensusu ile olabileceğini bildirmektedir. Bizde bu limitasyonu aşabilmek ve hemosiderin miktarını daha objektif değerlendirmek amacıyla, rutin eklem MR

sekanslarını ikisi kas iskelet radyolojisi deneyimi olan, üç farklı radyolog tarafından SWI sekansları ile birlikte değerlendirdik. Son tanı kas iskelet radyolojisi deneyimli 2 radyoloğun konsensusu ile konuldu ve referans olarak alındı. Çalışmamızda DG ile kanama bulgusuna rastlayamadığımız 19 eklemde (%46,3) konsensus sonucunda hemosiderin birikimi olduğu gözlemlendi. Kas iskelet radyolojisi deneyimi az olan radyolog rutin MR sekanslarıyla 15 eklemde hemosiderin bulgusu saptamasına karşın, eklemleri SWI sekansı ile değerlendirdiğinde 19 eklemde hemosiderin bulgusu saptadı. Ayrıca radyologlar arasında görüntüleme yöntemleri arasında değerlendirilen uyum, kappa analizi ile hesaplandı. Analizlere göre, rutin MR sekanslarında deneyimi olan radyologlar arasındaki uyum (radyolog 1 ve 2) $\kappa=0,87$ 'yken, kas iskelet radyolojisi konusunda tecrübesi az olan radyoloğun (radyolog 3), deneyimli radyologlarla uyumu daha düşük bulunmuştur ($\kappa=0,65-0,68$). Bu uyum SWI sekanslarında değerlendirildiğinde deneyimli olan her iki radyolog arasındaki uyum tüm eklemlerde $\kappa=1$ ile mükemmel olmakta, kas iskelet radyolojisi deneyimi az olan radyoloğun uyumu ise tecrübeli radyologlara yaklaşmaktadır ($\kappa=0,96$). Rutin MRG sekanslarında, radyolog 1 ve 2'nin referans ile tanısal uyumu iyi düzeydeydi (sırasıyla $\kappa=0,67$ ve $\kappa=0,69$), radyolog 3'ün referans ile tanısal uyumu orta düzeydeydi ($\kappa=0,54$). Tüm radyologların SWI yorumları referans ile çok iyi düzeyde uyum gösterdi (sırasıyla $\kappa=1$, $\kappa=0,96$, $\kappa=0,96$). Buradan da anlaşılacağı üzere kas iskelet radyolojisi konusunda deneyimi çok fazla olmayan radyolog da SWI sekansları ile hemosiderin birikimi ve miktarını saptama konusunda deneyimli radyologlar kadar başarılı olabilmektedir.

Hemofili hastalarında kıkırdak kaybı ve sinovyal hipertrofi bulgularını da MRG ile erken dönemde saptamak ayrıca önem arz etmektedir. Çünkü bazı hastalarda enzim üreten sinoviyumun çıkarıldığı sinoviyektomi işlemi veya radyoaktif sinoviyortesis ile artropatinin ilerleyişini yavaşlatmak mümkündür. Sinoviyektominin efektif olabilmesi için, kıkırdak hasarı gelişmeden önce uygulanması gerekmektedir (DiMichele, 1996).

Hemofilik artropatinin, klinik ve DG ile yapılan değerlendirmeleri sinoviyal proliferasyonun gerçekte olduğundan daha düşük derecede tahmin edilmesi ile sonuçlanmaktadır (Steven ve ark.,1986). MRG'nin özellikle sinoviyal hipertrofiyi saptamadaki duyarlılığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ve günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir (Giovagnorio ve ark., 2001). Erken evredeki hastalarda profilaksi etkinliğinin takibinde de MRG faydalı bir yöntemdir. Bu sayede sinoviyektomi için hasta seçiminde ve faktör tedavisine yanıtın takibinde kullanılmaktadır. İleri evre hastalarda ise, cerrahi, kimyasal ve radyoizotopik sinoviyektomi kararının verilmesinde MRG yardımcı olmaktadır (Nuss ve ark., 1993). MRG, hemofilik artropatili hastalarda klinik değerlendirmenin yerine geçmemelidir ancak bazı hastaların belli aralıklarda MRG ile değerlendirilmesi uygun olacaktır. Bu sayede sinoviyektomi adayları ya da daha yoğun medikal tedavi ile kartilajın kurtulabileceği hastalar belirlenebilir.

Rutin MRG sekansları ve buna ek MR görüntüleme teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak sinovyum, kıkırdak ve hemosiderine daha duyarlı ileri görüntüleme yöntemleri sayesinde klasik DG'ye ve hatta rutin MRG sekanslarına henüz yansımamış bulguların, daha da erken safhada saptanmasıyla, hangi hastalara erken tedaviye başlanacağı ve bunların tedaviye yanıtları hakkında fikir sahibi olabilemeyiz. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak MRG ile 15 eklemde sinovyal hipertrofi (%36,6), 17 eklemde kıkırdak hasarı (%41,5) saptarken, DG ile sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı bulgusu saptamadık. Ayrıca kıkırdak hasarını daha etkin gösterebilmek için yapığımız çalışmada hemosiderin birikiminde olduğu gibi değerlendirme üç radyolog tarafından yapıldı. Son tanı kas iskelet radyolojisi deneyimi olan iki radyoloğun konsensusu ile konuldu ve referans olarak alındı. Kas iskelet radyolojisi deneyimi az olan radyolog rutin eklem MR incelemesiyle konsensus sonucu saptanan 17 eklemdeki kıkırdak hasarının 14'ünü saptamasına karşın SWI sekansı ile birlikte

değerlendirdiğinde tamamını saptadı. Ayrıca radyologlar uyum, kappa analizi ile hesaplandı. Rutin MR sekanslarında deneyimi olan radyologlar arasındaki uyum (radyolog 1 ve 2) $\kappa=1$ ile mükemmelken, kas iskelet radyolojisi konusunda tecrübesi az olan radyologun (radyolog 3), deneyimli radyologlarla uyumu daha düşük ancak iyi olarak bulunmuştur ($\kappa=0,81$). Bu uyum SWI sekanslarında değerlendirildiğinde radyolog 3'ün uyumu artış göstermiştir ($\kappa=0,91$). Yine referans ile rutin MR sekanslarının tanısal uyumu iyi düzeydeydi (sırasıyla $\kappa=1$ ve $\kappa=0.81$, $\kappa=0.81$). Tüm radyologların SWI yorumları referans ile çok iyi düzeyde uyum gösterdi (sırasıyla $\kappa=0,95$, $\kappa=0.95$, $\kappa=0.91$). Kıkırdak hasarını görüntülemeye de kas iskelet radyolojisi konusunda tecrübesi az olan radyolog, SWI sekansları ile daha başarılı olabilmektedir.

Subkondral kistlerin tespitinin ise ayrı bir önemi vardır. Enzimatik süreçler kıkırdak hasarından birinci derecede sorumludur, ancak Speer ve ark. subkondral kistlerin eklem kıkırdağının desteğini zayıflattığını ve kıkırdağı erode ederek eklem girebileceğini söylemiştir. Erken evrede, kistler, faktör replasmanı ya da cerrahi dekompresyon ile tedavi edilebilmekte fakat bu evredeki kisti DG ile tespit etmek mümkün olmamaktadır. Direk grafi ile tespit edildiği dönemde ise faktör replasman tedavisi için genelde geç kalınmış olur (Speer ve ark., 1984). Subkondral kistleri tespit etmek ve içeriğini tanımlamak için MRG kullanılır (Rodriguez-Merchan, 1995). Çalışmamızda literature ile uyumlu olarak subkondral kistler MRG ile 14 eklemde (%34,19) saptandı. DG ile 7 eklemde (%17,1) subkondral kist izlenirken, MRG bulgusu olan 7 eklemde DG negatif kaldı.

Hemofili hastalarında eklem bulgularını saptamada, özellikle kıkırdak değerlendirmesi açısından altın standart olarak kullanılacak artroskopik işlemlerin güçlüğü ve vaka sayısının azlığı çalışmamızda limitasyon oluşturmaktadır. Ancak yapılan birçok çalışmada eklem değerlendirmesinde artroskopi ve MRG verileri arasında güçlü korelasyon bulunmaktadır. Kas iskelet radyolojisi açısından deneyimli

merkezlerde rutin eklem MR protokollerine, SWI sekansının da katkısıyla iki radyoloğun konsensusu ile son tanıya karar verilerek bu limitasyonun aşılabileceğini düşünüyörüz.

SONUÇ

- ✓ Çalışmamızda yeni geliştirilen GRE sekansı olan SWI'nın, rutin eklem MR sekanslarına göre kırkırdak hasarı ve hemosiderini tespit etmede daha duyarlı olduğu gösterildi.
- ✓ Hemartrozların gelişmeden önlenmesi, boyutlarının iyi değeriendirilmesi ve erken dönemde tanınarak tedavi edilmesi önemlidir. Hemofili hastalarının radyolojik skorlarında değışiklik olabileceği de göz önünde bulundurularak SWI sekansının rutin eklem MR incelemelerine eklenmesiyle tanıya ek katkı sağlanacaktır.
- ✓ Bu konuda geniş hasta serisi içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Arnold WD, Hillgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:287-305

Aspelin P, Pettersson H, Sigurjonsson S, Nilsson IM. Ultrasonographic examinations of muscle hematomas in hemophiliacs. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1984; 25:513-6

Atkins RM, Henderson NJ, Duthie RB. Joint contractures in the hemophilias. *Clin Orthop Relat Res.* 1987; 219:97-10

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; 1:358-63

Beltran J, Noto AM, Herman LJ, Mosure JC, Burk JM, Christoforidis AJ. Joint effusions: MR imaging. *Radiology.* 1986; 158:133-7

Braun HJ, Drago J, Hargreaves BA, Levenston ME, Gold GE. Application of advanced magnetic resonance imaging techniques in evaluation of the lower extremity. *Radiol Clin North Am* 2013; 51:529-45

Cheng AL, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2* weighted gradient recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke* 2013; 44:2782-6.

Crema MD, Nogueira-Barbosa MH, Roemer FW, Marra MD, Niu J, Chagas-Neto FA. Three-dimensional turbo spin-echo magnetic resonance imaging (MRI) and semiquantitative assessment of knee osteoarthritis: comparison with two-dimensional routine MRI. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21:428-33.

Crema MD, Roemer FW, Marra MD, Burstein D, Gold GE, Eckstein F. Articular cartilage in the knee: current MR imaging techniques and applications in clinical practice and research. *Radiographics* 2011; 31:37-61.

Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:1113-27.

DiMichele D. Hemophilia 1996. New approach to an old disease. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43:709-36

Disler DG, McCauley TR, Hospodar PP. Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:127-132

Disler DG, Recht, McCauley TR. MR imaging of articular cartilage. *Skeletal Radiol* 2000;

29: 367-77.

Dobon M, Lucia JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V, Pena A, Giralt M, Ferrandez A. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2000; 9:76-85

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; 31:524-31

Doria AS, Lundin B, Kilcoyne RF, Babyn PS, Miller S, Nuss R, Rivard G, Stephens D, Pettersson H. Reliability of progressive and additive MRI scoring systems for evaluation of haemophilic arthropathy in children: expert MRI Working Group of the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia* 2005; 11:245-53

Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with hemophilia. *Hemophilia* 2011;17:1-8

Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, Waterton JC, Peterfy C. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14 Suppl A:A46-75

Eckstein F, Mosher T and Hunter D. Imaging of Knee OA: data beyond the beauty. *Current Opinion in Rheumatology* 2007;19:435-43

Eda GÜRÇAY, Emel E.u, Aytül Ç.. Hemofilik Artropati ve Rahabilitasyon. *Derleme review* 2003; 14:188-193

Edward D, Harris, JR. Kelley romatoloji. 7. Baskı, Güneş Kitabevi, 2006; 2:1728.

Erken EH. Radiocolloids in the management of in hemophilic artropathy in the children and adolescents. *Clin Orthop* 1991; 264:129-35.

Erlemann R, Rosenthal H, Walthers EM, Almeida P, Calleja R. Reproducibility of the pettersson scoring system. An interobserver study. *Acta Radiol.* 1989; 30:147-51

Eroschenko P V. Di Fiore histoloji atlası. 9. baskıdan çeviri, Palme yayıncılık, Ankara, 2001

Evatt B.L. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982–1984. *Journal of Forbes CD, Greig WR, Prentice CR, McNicol GP. Radioisotope knee joint scans in haemophilia and Christmas disease. J Bone Joint Surg Br* 1972; 54:468-75

Fred Rosner, Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994; 330:1617

Friedman KD, Rodgers GM. Inherited coagulation disorders. In: Greer JP, Foerster J,

Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA (eds) Wintrobe's Clinical Hematology Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 12th ed 2009:1379-424.

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; 8:98-103.

Gamble JG, Bellah J, Rinsky LA, Glader B. Arthropathy of the ankle in hemophilia. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73(10):1008-15.

Goddard NJ. and Mann H. Diagnosis of haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2007; 13 (suppl.3):14

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; 71:237-44

Guermazi A, Roemer FW, Haugen IK, Crema MD, Hayashi D. MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9:236-51

Hakobyan, N., Kazarian, T., Jabbar, A. A., Jabbar, K. J., & Valentino, L. A. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood*, 2004; 104:2060-2064

Hermann G, Gilbert MS, Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:119-23

Hoots WK, Rodriguez N, Boggio L, Valentino A. Pathogenesis of hemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia* 2007; (Suppl. 3):4-9.

Jansen NWD, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding hemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Hematol* 2008;143:632-40.

Kaan Kavaklı, Hemofili rehberi 2. Baskı 2014; 74

Kavakli K, Aydoğdu S, Omay SB, Duman Y, Taner M, Capaci K, Longterm evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia* 2006; 12:28-35

Key JA. Hemophilic arthritis (bleeder's joints). *Ann Surg* 1932; 95:198-225

Kijowski R, Tuite M, Passov L, Shimakawa A, Yu H, Reeder SB. Cartilage imaging at 3.0T with gradient refocused acquisition in the steady-state (GRASS) and IDEAL fat-water separation. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28:167-74.

Kilcoyne RF, Lundin B, Pettersson H. Evolution of the imaging tests in hemophilia with emphasis on radiography and magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 2006; 47:287-96

Kinker CT, Burke C. Double. Blind studies of the use of steroids in the treatment of acute haemarthrosis in patients with haemophilia. *N Engl J Med* 1970; 282:639-42.

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; 7:286-92

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; 23:683-8.

Kropacek M, Melichar F, Henkova K, Konopkova M. Preparation of Holmium-166 Labelled Macroaggregates for radionuclide synovectomy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2003; 6:1-4.

Kulkarni MV, Drolshagen LF, Kaye JJ, Gren NE, Burks DD, Janco RL, Nance EP Jr. MR imaging of hemophilic arthropathy. *J Comput Asist Tomogr* 1986; 10:445-9

Kundel, Harold L., and Marcia Polansky. Measurement of observer agreement 1. *Radiology* 2003; 228:303-308.

Lafeber FP, Miossec P, Valentino A. Physiopathology of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008; 14:3-9.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74

Lundin B, Ljung R, Pettersson H; The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET). MRI scores of ankle joints in children with haemophilia--comparison with clinical data. *Haemophilia* 2005; 11:116-22

Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2004; 10:383-9

Magnetic resonance imaging in orthopedics and sports medicine David W. Stoller. Chapter 4. Page 648

Mancho-Johnson M. Hemophilia management: optimizing treatment based on patients needs. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:3-6.

Manco- Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with hemophilia. *Hemophilia* 2000; 6:649-57.

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.

Manco-Johnson MJ, Pettersson H, Petrini P, Babyn PS, Bergstrom BM, Bradley CS, Doria AS, Feldman BM, Funk S, Hilliard P, Kilcoyne R, Lundin B, Nuss R, Rivard G, Schoenmakers MA, Van den Berg M, Wiedel J, Zourikian N, Blanchette VS. Physical therapy and imaging outcome measures in a haemophilia population treated with factor prophylaxis: current status and future directions. *Haemophilia* 2004; 4:88-93.

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; 6:547-55

McCarty: Arthritis and allied conditions, Lea&Febiger,1985; 346

Mosher TJ, Dardziski BJ, Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications *Semin Musculoskeletal Radiol* 2004; 8:335-678

Mosher TJ, Pruett SW. Magnetic resonance imaging of superficial cartilage lesions: role of contrast in lesion detection. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:178-82.

Nguyen Q, Murphy G, Hughes CE, Mort JS, Roughley PJ. Matrix metalloproteinases cleave at two distinct sites on human cartilage link protein. *Biochem J*, 1993; 295:595-8.

Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Wiedel J, Manco-Johnson M. Utility of magnetic resonance imaging for management of hemophilic arthropathy in children. *J Pediatr* 1993; 123:388-92

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; 6:658-63

Peterfy CG, Gold G, Eckstein F, Cicuttini F, Dardzinski B, Stevens R. MRI protocols for whole-organ assessment of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14:95-111.

Peterfy CG, Schneider E, Nevitt M. The osteoarthritis initiative: report on the design rationale for the magnetic resonance imaging protocol for the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16:1433-41.

Pettersson H, Gilbert MS. Diagnostic imaging in haemophilia. *Musculoskeletal and other hemorrhagic complications*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1985; 28-54

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; 73:22-8

Eker D, Gürbüz G. Romatoloji ve klinik ortopedi el kitabı sf.381.

R. Nuss and R.F Kilcoyne, Geraghty S. MRI findings in haemophilic joints treated with radisynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 2000; 6:162–9.

Raffini L, Manno C. Modern management of hemophilic arthropathy. *Br J Hematol* 2007;136:777-87.

Rand T, Trattng 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; 17:199-205

Resnick D: Bleeding Disorders. In *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia, WB Saunders, 1989; 715-724

Rodriguez –Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, et al. Joint protection in hemophilia. *Hemophilia* 2011; 17:1-23.

Rodriguez-Merchan EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res* 1996 ; 328:7-13.

Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995; 19:255-60

Rodriquez M. The destructive capabilities of the snovium in the haemofilic joint. *Hemophilia* 1998; 4:506- 10.

Roemer FW, Eckstein F, Guermazi A. Magnetic resonance imaging-based semiquantitative and quantitative assessment in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2009 35:521-55

Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12:117-21.

Roughley PJ. Articular cartilage and changes in arthritis: noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage. *Arthritis Res* 2001; 3:342-7.

RoughleyPJ. The structure and function of cartilage proteoglycans. *Eur Cell Mater* 2006; 13:92-101.

Sarsılmaz A, Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics 2014; 7:112-6

Siegel HJ, Luck JV Jr, Siegel ME, Quines C, Anderson E. Hemarthrosis and synovitis associated with hemophilia: clinical use of P-32 chromic phosphate synoviorthesis for

treatment. *Radiology* 1994; 190:257-61.

Sodeman W A, Sodeman T M. Sodeman's pathologic physiology mechanisms of disease, 1985; 476

Soler, R., Lopez-Fernandez, F., Rodriguez, E., & Marini, M., Hemophilic arthropathy. A scoring system for magnetic resonance imaging. *European radiology* 2002; 12:836-843.

Speer DP: Early pathogenesis of hemophilic arthropathy. Evolution of the subchondral cyst. *Clin Orthop Relat Res* 1984; 185:250-65

Speer KP, Spritzer CE, Goldner JL, Garrett WE Jr. Magnetic resonance imaging of traumatic knee articular cartilage injuries. *Am J Sports Med* 1991; 4:396-402.

Tamer K., *Kas iskelet yumuşak doku radyolojisi*, Nobel tıp kitabevi, 2008

Taşdelen N, *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* 2014; 7:150-4

Teke, M., Kına, A., Sarıca, Ö., & Albayram, S., Nöroradyolojide "Susceptibility Weighted Imaging sekansı" uygulamaları, *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42:2.

The Medical Journal of Kocatepe 2005; 6: 1-6.

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; 8:849-50

Thrombosis and Haemostasis, 2006; 4:2295-2301.

Triemstra AHM, van der ploeg HM, Briet E, Rosendaal FR. Two decades of haemophilia treatment in the Netherlands, 1972–92. *Haemophilia* 1995; 1:165-71.

Tüzün F., *Hareket Sistemi Hastalıkları*, Nobel Tıp Kitabevleri 1997; 1:12

Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknown? *Haemophilia* 2004; 10:147-57.

Van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbomms AM, Lemmens YA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:548-50

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; 225:225-31

William Schwartz. *Pediatric Pratik Yaklaşımlar*. Nobel Tıp, 2000; 328.

Wycliffe ND, Choe J, Holshouser B, Reliability in detection of hemorrhage in acute stroke by a new threedimensional gradient recalled echo susceptibility-weighted imaging technique compared to computed tomography: a retrospective study. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:372- 377.

Yulish BS, Lieberman JM, Strandjord SE, Bryan PJ, Mulopulos GP, Modic MT. Hemophilic arthropathy: assessment with MR imaging. *Radiology* 1987;164:759-62

Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007; 13:293–304.

