

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AĞIR HEMOFİLİLİ OLGULARDA HEAD-US VE
KLİNİK SKORLAMA İLE EKLEM HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine YILMAZ ORULLUOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zühre KAYA

ANKARA

Mart-2023

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, her döneminde bana destek olan, bilgisine ve iş ahlakına hayran olduğum, hekimliğini rol model aldığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Zühre KAYA'ya,

Asistanlık ve başasistanlığım süresince engin deneyim ve bilgilerinden yararlandığım, iyi bir yönetici olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasım boyunca üzerimde emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma, birlikte çalışma fırsatı bulduğum yan dal uzmanları ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde benden çok emeği olan, desteğini sürekli hissettiğim, beni benden çok düşünen, yaşasaydı gurur duyacağından emin olduğum biricik babama,

Bildiği her şeyi bana da öğreten, kendi hayalini beni okutarak gerçekleştiren canım anneme,

Kardeşlerime, yeğenlerim Furkan ve Zeynep'e

Üniversite hayatının bana kattığı en güzel dostlar Ceren ve Nihan'a,

Gazi pediatriinin son 2 yılda bana kattığı en güzel arkadaşlık Aydan'a, Tuğba'ya,

Asistanlığım boyunca desteğini benden esirgemeyen en sevdiğim kıdemlim, ablam Burcu Pınar’a, birlikte poliklinikte çalışırken büyük keyif aldığım Sinem Polat’a,

Tezimin her aşamasında yanımda olup, tüm teknik bilgilerini benimle paylaşan, tezimin belki de ikinci sahibi, bana güç veren canım eşim, biricik yol arkadaşım Yusuf’a

Teşekkür ediyorum.

Ve bir Türk kadınının çocuk hekimi olmasını sağlayan büyük kahraman Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK’e ve aziz silah arkadaşlarına şükranlarımı sunuyor ve minnetle anıyorum...

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hemofili.....	3
2.1.1. Tanımı ve Genel Özellikleri.....	3
2.1.2. Hemofili Klinik Tipleri.....	4
2.1.2.1. Ağır Tip Hemofili.....	4
2.1.2.2. Orta Tip Hemofili.....	5
2.1.2.3. Hafif Tip Hemofili.....	5
2.1.3. Klinik Bulgular.....	5
2.1.3.1. Kanama Yerlerine Göre Klinik Bulgular	6
2.1.3.1.1. Eklem ve Kas İçi Kanamalar	6
2.1.4. Tanı.....	8
2.1.5. Tedavide Kullanılan Kan Ürünleri.....	10
2.1.6.Tedavide Kullanılan İlaçlar Antifibrinolitikler:	11
2.1.7.Faktör Profilaksisi.....	12

2.1.7.1. Koruyucu faktör tedavisi (Profilaksi)	12
2.1.7.2. Kanadıkça tedavi	15
2.1.8. HEMOFİLİ KOMPLİKASYONLARI	15
2.1.8.1. Hemofilik Artropati	16
2.1.8.1.1. Akut Hemartroz	19
2.1.8.1.2. Subakut Hemartroz	19
2.1.8.1.3. Kronik Hemartroz	19
2.1.8.2 Hemartrozda Klinik skorlama	20
2.1.8.3. Hemartrozda Radyolojik Görüntüleme	20
2.1.8.3.1. Radyografik değerlendirme	20
2.1.8.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	23
2.1.8.3.3. Ultrasonografi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışma grubu	25
3.2. Çalışma protokolü	26
3.3. Kas-İskelet Sistemi Değerlendirmesi	27
3.4. Olgu Formu	30
3.5. İstatistiksel Yöntem	30
4. BULGULAR	32

4.1. Kanama ve HJHS Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi.....	34
4.2 Klinik Kanama -HEAD-US Skoru Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi.....	36
4.3. HJHS-HEAD-US Skoru Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirilmesi.....	41
4.4. HJHS Skoru 0 Olan Hastalarda HEAD-US Skorunun Değerlendirmesi	44
4.5. Radyolog-Romatolog Arasında HEAD-US Skorunun 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi.....	46
4.6. Radyolog-Radyolog Kendi Arasındaki HEAD-US Skorunun 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi.....	50
4.7. Romatolog-Romatolog Kendi Arasında HEAD-US Skorunun 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi.....	53
4.8. Radyolog Ve Romatologları Gözlemciler Arası 0. Ve 6. Aylardaki HEAD-US Skor Uyumu	55
4.9 Radyologlar ve Romatologların Gözlem İçi 0. Ve 6. Aylardaki HEAD-US Uyumu	56
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR.....	64
ÖZET	66

SUMMARY	Error! Bookmark not defined.
ÖZGEÇMİŞ	71
KAYNAKÇA	72
EKLER.....	81



TABLÖLAR

Tablo 1 Faktör Düzeylerinin Hemofili A Ve B'nin Klinik Bulgularının Şiddeti İle İlişkisi	10
Tablo 2 Arnold Ve Hilgartner Skalası	21
Tablo 3 Petterson Skorlaması	22
Tablo 4 Denver Mrg Skorlaması	23
Tablo 5 HJHS (Hemophila Joint Health Score)	27
Tablo 6 HEAD-US Ölçeği	29
Tablo 7 Demografik Veriler	33
Tablo 8 Kanama Ve HJHS Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi	35
Tablo 9 Klinik Kanama -HEAD-US Skoru Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi	40
Tablo 10 HJHS-HEAD-US Skoru Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirilmesi	44
Tablo 11 HJHS Skoru 0 Olan Hastalarda Head-US Skorunun Değerlendirilmesi	45
Tablo 12 Radyolog-Romatolog Arasında Head-US Skorunun 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi	49
Tablo 13 Radyolog-Radyolog HEAD-US Korelasyonu	52
Tablo 14 Romatolog-Romatolog HEAD-US Korelasyonu	54
Tablo 15 Radyolog Ve Romatologları İnterobserver 0. Ve 6. Aylardaki HEAD-US Skor Uyumu ..	55
Tablo 16 Radyologlar Ve Romatologların İnterobserver 0. Ve 6. Aylardaki HEAD-US Uyumu	56

ŞEKİLLER

Şekil 1 Hemofili Kalıtım Şeması	4
Şekil 2 Çalışma Protokolü	26
Şekil 3 Eklem Tipine Göre Hedef Eklem -İnhibitör Pozitifliği Hasta Dağılımı	34
Şekil 4 Eklem Kanama Bulgusu Olan Hastaların 0 Ve 6. Aydaki Ortalama Kanayan Eklem Sayısı Arasında Farklılığın Değerlendirilmesi	36
Şekil 5 HJHS Skoru Hesaplanan Hastaların 0 Ve 6. Aydaki Ortalama Kanayan Eklem Sayısı Arasında Farklılığın Değerlendirilmesi	36
Şekil 6 Romatologun Eklemlerdeki 0 Ve 6. Aydaki HEAD-US İle Sinoviyal Hipertrofi Saptanan Toplam Eklem Sayısının Radyologun Değerlendirmesi İle Karşılaştırılması	50
Şekil 7 Romatologun Tüm Eklemlerdeki 0 Ve 6. Aydaki HEAD-US İle Kıkırdak Hasarı Saptanan Toplam Eklem Sayısı Radyologun Değerlendirmesi İle Karşılaştırılması	50
Şekil 8 Romatologun Tüm Eklemlerdeki 0 Ve 6. Aydaki HEAD-US İle Kemik Hasarı Saptanan Toplam Eklem Sayısı Radyologun Değerlendirmesi İle Karşılaştırılması	51

KISALTMALAR

HJHS	Hemophilia Joint Health Score
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
US	Ultrasonografi
HEAD-US	Hemophilia Early Arthropathy Detection With Ultrasound
VWF	Von Willebrand faktörü
FIX	Faktör IX
FVIII	Faktör VIII
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
PT	Protrombin zamanı
TDP	Taze Dondurulmuş Plazma

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili, Faktör VIII ve Faktör IX eksikliği ile giden kalıtsal pıhtılaşma bozukluğudur. (1) Hemofili hastaları faktör yüzdelerine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üçe ayrılır. Ağır hemofilili olgularda sıklıkla görülen eklem kanamasını ve kanamaya bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemek amacıyla tüm dünyada 1994, ülkemizde 2010 yılından bu yana düzenli faktör profilaksi verilmektedir. (2,3) Profilaksi almayan ağır hemofilili olgularda eklem sakatlığı görülme oranı %75-80 iken profilaksi alanlarda %25-30 dur.

Son yıllarda, genç yaşta başlanan yoğun faktör profilaksinin hasarlanmayı önlediğine dair yayınlar artmaktadır. Ancak kişiselleştirilmiş profilaksi rejimi hala uygulanmadığından düzenli profilaksiye rağmen eklem hasarının geliştiği olgular bildirilmektedir. Bu nedenle profilaksi alan hastalarda eklem hasarı uzun yıllardır klinik skorlama HJHS (Hemofilia Joint Health Score) ve direkt grafi ile değerlendirilmiştir. Ancak bu yöntemlerin erken eklem hasarına yönelik detaylı bilgi vermemesi ve ışına maruziyet nedeniyle başka tanı yöntemleri araştırılmıştır. (4) Bunlardan biri olan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) erken ve geç eklem hasarını tespit edebilmesi nedeniyle hekim ve hastalara büyük avantaj sağlamıştır. Ancak MRG'nin kolay ulaşılabilir olmaması, yüksek maliyeti, yapılan işlemin vakit alıcı olması, çocuklarda sedasyona ihtiyaç duyulması ve her muayenede sadece tek bir eklem değerlendirilebilmesi nedeniyle daha kolay ulaşılabilir modern tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle erken eklem hasarını (sinoviyal hipertrofi, eklem efüzyonu, erken evre osteokondral hasarı) tespit etmede non-invaziv Ultrasonografi (US) yöntemi son yıllarda

gündeme gelmiştir. Uluslararası Profilaksi Çalışma Grupları (IPSG) da MRG ve US yöntemleri ile değerlendirilen eklemler için çeşitli skorlar geliştirmişlerdir. (4,5) Son yıllarda yapılan çalışmalarda kanamanın en sık görüldüğü 6 eklem (dizler, dirsekler, ayak bilekleri) US ile değerlendirilip aynı eklemlerin MRG sonuçları ile karşılaştırılmıştır. (6) Bu çalışmalarda US'nın eklem hasarını değerlendirmede MRG ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Minimal ve erken eklem hasarlarını tanımlamasındaki hassasiyet ve kolay erişilebilirlik nedeniyle US, hemofilik hastalarda uzun süreli takip için yararlı bir araç olup eklem sakatlığı ortaya çıkmadan bilgi verebilmesi ve non-invaziv olması nedeniyle hekimler için terapötik yaklaşımları optimize etmek ve belirli durumlarda profilaksiyi kişiselleştirebilmek için yarar sağlayacağı gösterilmiştir. (7)

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji kliniğinde izlenen profilaksi alan ağır hemofili tanılı 28 çocuk hastanın 6 eklemine, eklem sağlığı skoru (HJHS) ve HEAD-US ile farklı iki zaman diliminde (6 ay ara ile) çift kör olarak tarafından değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

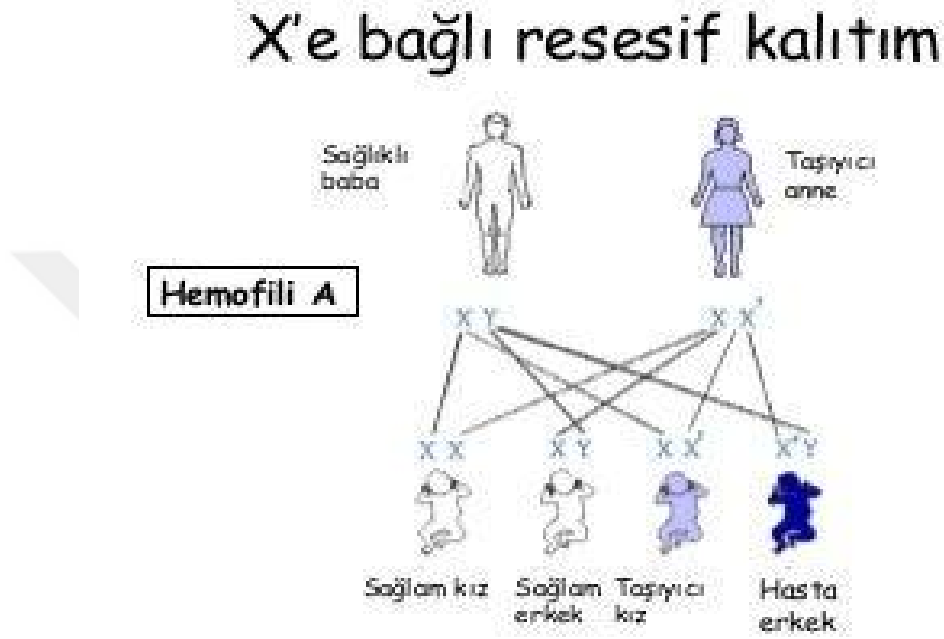
2.1. Hemofili

2.1.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

Hemofili A ve B hastalığı, von Willebrand hastalığından sonraki en yaygın ikinci kalıtsal koagülasyon bozukluğudur. Hemofili A ve B’de, X’e bağlı resesif geçiş vardır. Tüm hemofililerin %85 kadarını Hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hemofili A’da faktör VIII, hemofili B’de faktör IX düzeyi eksiktir. Hemofili A ve hemofili B taşıyıcı annelerin resesif geninin erkek çocuklara geçişi sonrası erkek çocuklar hasta olurlar. (Şekil 1) Hemofili hastalığı %70 oranında kalıtsal olarak geçerken, %30 oranında intrauterin dönemde kazanılan bir mutasyon sonucu ilk defa hemofilili birey doğumu gerçekleşir ve genetik geçiş sonraki nesillere aktarılır. (8)

Hastalık görülme sıklığı tüm coğrafyalarda benzer olup ırksal farklılık göstermez. Hastalığın tanısı hastalığın tipine göre her yaşta konulabilmektedir. Ağır tiplerde doğum sonrası ilk yılda özellikle fiziksel hareketle hastalığın klinik bulguları da ortaya çıkmaktadır. Hastalığın şiddeti arttıkça, tanı yaşı da daha erkene kaymakta ve klinik bulgular şiddetli görülmektedir. Bundan dolayı hafif ve orta hemofilili hastalardaki kanamalar ileri yaştaki ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonrası gerçekleşmektedir. (8,9,10)

Şekil 1 Hemofili Kalıtım Şeması



2.1.2. Hemofili Klinik Tipleri

2.1.2.1. Ağır Tip Hemofili

Serum faktör düzeyi %1 ya da altındadır. Hastaneye başvuruları en sık bu grupta gözlenir. Yenidoğan döneminden itibaren, tekrarlayıcı ve spontan kanamalar ortaya çıkar. Minör travmalar sonrası deri altı ekimozlar ve derin kas içi hematomlar gelişebilir. Kas içi girişimsel uygulamalar ve sünnet sonrası fazla kanamalar görülebilir. Bulgular çoğunlukla 1 yaş ve altında başlar. Hastaların %90'ı 3-4 yaşlarına kadar tanı almış olur. (1,3)

2.1.2.2. Orta Tip Hemofili

Serum faktör düzeyi %1-5 arasındadır. Spontan kanamalar nadiren görülür. Minör travmalardan sonra kanama sıklığı artmıştır. Bulgular 1-2 yaş arasında başlar. Genellikle çocukluk döneminde tanı konulur.

2.1.2.3. Hafif Tip Hemofili

Serum faktör düzeyi %5-40 arasındadır. Kanamalar çoğunlukla ağır travma ve cerrahi girişim sonrası olur. Diş eti ve burun kanamaları en sık görülen kanama belirtileridir. Semptomların başlangıç zamanı 2 yaş ile erişkin dönemi arasındadır. Hafif tip hemofili, adölesan çağa kadar tanı almayabilir (11).

2.1.3. Klinik Bulgular

Hemofili A ve B li hastaların benzer klinik bulgularla başvurmaları nedeniyle birbirlerinden ayırt edilmesi kolay değildir. Hastalar kan faktör düzeyine göre farklı şiddette kanama bulguları ile başvurabilirler. En yaygın olarak hemartroz (eklem içi kanama), kas içi kanamalar, hematüri, mukozal kanamalar, santral sinir sistemi kanamaları, retrofarengial ve retroperitoneal kanamalar saptanır(12). Travmalardan ve cerrahi müdahaleden (diş çekimi, sünnet vb.) sonra çoğu zaman aşırı kanamalar görülebilir. Bu hastalarda primer hemostaz normal olduğu için kanama travmadan saatler hatta günler sonra başlar ve tedavi edilmeyen olgularda günler ya da haftalar boyu kanama devam edebilir (13). Spontan kanamalar vücuttaki her dokuda oluşabilmektedir.

Hemofili A ve hemofili B'nin klinik belirtileri aynıdır, ancak daha önce de belirtildiği gibi hemofili B, hemofili A' ya göre daha az sıklıkla görülür. Kanama, hemofilinin temel özelliğidir; bununla birlikte, kanama durumu, yerleşimler ve sıklığı, hastanın ömrü boyunca değişkenlik gösterir. Hemartrozlar daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde hemofili belirtisi olmakla birlikte, İntrakraniyel ve ekstrakraniyel kanamalar dahil saçlı deriden, sünnet sonrası ve ağız boşluğundan kanama yeni doğanlarda daha sık görülür. Hemofilide kanamanın sıklığı ve şiddeti genellikle faktör VIII veya IX' un plazma düzeyleriyle ilişkilidir (Tablo 1).

2.1.3.1. Kanama Yerlerine Göre Klinik Bulgular

2.1.3.1.1. Eklem ve Kas İçi Kanamalar

Hemartroz başka bir deyişle eklem içine kanama; hemofili hastalarında en sık görülen ve eklemden hasara yol açan kanamadır. Hemartroz hemofilili hastalarda tüm kanamaların %80 inden fazlasını oluşturur. (14,15) Hemartrozun ağır hemofili hastalarında görülme oranı %75-90 civarındadır. Hemartrozun sebebi sinoviyal damarların eklem içine kanamasıdır. Travma olmaksızın büyük eklem aralıklarında meydana gelebilir. En sık diz ekleminde görülür. Daha az sıklıkla sırasına göre dirsek, ayak bileği, omuz, el bileği ve kalça ekleminde hemartroz meydana gelmektedir. Diz, dirsek ve ayak bileğinin kalça ve omuza göre daha fazla sinoviyal doku içermesi nedeniyle buralardaki eklem içi kanama sıklığı daha fazladır (16). Ardışık altı ay içinde en az üç kez spontan kanamış olan eklemler hedef eklem olarak isimlendirilir. Genellikle bir zaman diliminde tek eklem kanaması görülse de birden çok odakta aynı anda kanama meydana gelebilir.

Kanamalar her eklemden görülebilir. Çocuk hastalarda ayak bilekleri, erişkin hastalarda ise diz, dirsekler ve ayak bilekleri en sık kanama alanlarıdır (15).

Eklemin içi kanama sırasında hemofili hastaları tipik olarak öncelikle karıncalanma, sertlik ve sıcaklık artışı hissediler sonrasında eklemden ağrı ve şişlik meydana gelir. Hemartroz tanısı klinik olarak eklem ağrısı ile konulur, eklem hareketlerinde azalma fizik muayenede gözlenir ve görüntüleme yöntemleri ile eklem içi kanama varlığı gösterilebilir ancak hemartroz da eklem sıvısı aspirasyonu önerilmemektedir.

Hemartrozlar; akut, subakut ve kronik olarak üç klinik şekilde görülmektedir. Akut hemartroz denilen akut dönemde kanama sonucu eklemden uyuşma, sıcaklık hissi, sızı, karıncalanma, yanma, gerginlik gibi hislerle karakterizedir. Normal hareket edebilen eklemden aniden hareket kısıtlılığı meydana gelmesi kanama olarak değerlendirilebilir. Kanama ile eklem içi basınç giderek artar ve artan basınç kanamayı sınırlar ve durdurur. Bunu 5-7 gün devam edecek rezorbsiyon dönemi izler. Mevcut eklem ilk kanamadan sonra 10-14 gün içinde eski haline dönüp normal fonksiyonuna dönse de genellikle eklem aralığında kanın rezorbsiyonu tam anlamıyla gerçekleşmez ve geri kalan artıklar kronik iltihabi bir reaksiyonun başlamasına sebep olur. Bu kanama döneminde sadece sinoviyal proliferasyon geliştiği için replasman tedavisinden iyi yanıt alınır. (17,18) Sinoviyal hipertrofi US ve MRG ile doğrulanabilir. (19,20,21) Kronik sinovitte öncelikle konservatif tedaviye şans verilmelidir. Üç ay profilaktik faktör tedavisi ve kas egzersizleri uygulanır. Bulgular 3-6 aylık tedaviye rağmen devam

ediyorsa radyoaktif sinovektomi ya da cerrahi sinovektomi uygulamaları düşünülebilir.

Bu tedavide amaç, iltihaplı sinoviyumu yok ederek tekrarlayan eklem içi kanamaların oranını azaltmak, kalıcı eklem hasarının gelişmesini önlemektir. Kimyasal ya da radyoaktif sinovektomi, artroskopik ya da açık sinovektomi (cerrahi) şeklinde uygulanabilir.

2.1.4. Tanı

Hemofili hastaların tanısı ailede hemofili öyküsü varsa ve biliniyorsa kolaydır. Hastalık şiddeti genelde tüm etkilenmiş olan aile üyelerinde benzerlik gösterir, fakat aile öyküsü olmayan tüm hemofili olgularının yaklaşık %30'unda spontan mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilir. (22)

Etkilenen bireylerde faktör VIII veya IX düzeyinin tespit edilmesi tanı yönünden önemlidir. Hemofili A için faktör VIII düzeyi direkt olarak plazma kökenli bir pıhtılaşma testiyle veya kromojenik substrat kökenli bir yöntemle belirlenebilir. Faktör IX düzeyi de plazma kökenli bir pıhtılaşma testi ile ölçülebilir. Eğer herhangi bir klinik endikasyon varsa hemofili A, von Willebrand faktörü (VWF) antijeni ve ristosetin kofaktör aktivitesi ölçülerek von Willebrand hastalığından (vWH) ayırıcı tanı yapılmalıdır. Von Willebrand hastalığının varyant tipi olan 2N ve 3, fenotipik olarak ağır hemofili A'ya benzer fakat vWH otozomal geçişli iken, hemofili A, X e bağlı resesif geçiş göstermektedir. (1,3)

Bilinen bir taşıyıcı annenin erkek fetusunda hemofiliden şüphelenildiğinde kordon kanı örneğinde faktör VIII veya IX düzeyi (veya her ikisi) bakılıp, ağır hemofili

olarak yenidoğan döneminde kanamaya neden olabilecek girişimsel işlemlerden kaçınılmış olur. Yenidoğanda hemofili B tanısının konması, faktör IX aktivitesinin (ve ayrıca diğer vitamin K bağlı faktörlerin) doğumda önemli düzeyde azalmış olması ve 6 aya kadar düşük kalabilmesiyle nedeniyle tanı zorlaşabilir.

Hastalığın kesin tanısı koagülasyon tetkikleri ile konulur. Klinik bulguları mevcut olgularda bakılan aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzun iken, protrombin zamanı (PT) normaldir. Kanama zamanı, trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları, trombin zamanı ve fibrinojen normal bulunur. Faktör VIII ve IX düzeylerinin düşüklüğünün en az iki kez gösterilmesi ile mutlak tanıya gidilir. (23) Hemofililerde faktör düzeyleri yaşla birlikte önemli bir değişiklik göstermez.

Riskli ailelerde hemofilinin önlenmesi ve kontrol altına alınmasında prenatal tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Hemofilinin prenatal tanısında fetal cinsiyet tespiti 15-16. gebelik haftalarında amniyosentez uygulamaları 1970'lerin başında başlamıştır. (24,25) Son yıllarda gelişen preimplantasyon genetiği ile tanıya gidilmesi, taşıyıcıların saptanması, hem de sağlıklı çocuk sahibi olma şansı vermesi açısından umut verici olarak görülmektedir.

Tablo 1 Faktör düzeylerinin Hemofili A ve B'nin Klinik Bulgularının Şiddeti ile İlişkisi

TİPLERİ	Faktör VIII / IX(U/dl)	Klinik	İnsidans hemofili A (%)	İnsidans hemofili B (%)
AĞIR	<1	Ağır spontan kanama	70	50
ORTA	1-5	Minimal travma veya cerrahi sonrası orta düzeyde kanama	15	30
HAFİF	6-40	Major travma veya cerrahi sonrası orta düzeyde kanama	15	20

2.1.5. Tedavide Kullanılan Kan Ürünleri ve Faktör Konsantreleri

Faktör Konsantreleri: Faktör konsantrelerinin kullanımıyla hemofili tedavisinde gerçek anlamda başarı sağlanmıştır. Faktörler plazma kökenli ve rekombinant olmak üzere iki grupta incelenebilir. Faktör konsantrelerinin kullanımı hemofili hastalarının tedavisinde ve yaşam kalitesinin artmasında büyük role sahip

olmuştur. Ancak hastalara bu yolla bulaşan viral enfeksiyonlar sorun yaratmıştır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için plazma kökenli faktör konsantrelerini virüsten arındırarak kullanım güvenilirliklerini artırmaya yönelik çeşitli viral inaktivasyon yöntemleri geliştirilmiştir. (26)

1990'lı yıllarda rekombinant faktörler geliştirilmeye başlanmıştır. Plazma kökenli faktörlerle rekombinant ürünler arasında etkinlik açısından belirgin fark görülmemiştir. Rekombinant faktörler plazma kökenlilere göre daha pahalı ancak viral bulaş riskleri yok denecek kadar azdır. Gelişmiş ülkelerin tedavi kılavuzlarında hemofili tedavisinde ilk seçenek olarak rekombinant faktör önerilirken, daha az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde plazma kökenli faktörler replasman tedavisinin temelini oluşturmaya devam etmektedir. (26,27)

Taze Dondurulmuş Plazma (TDP): İstenen faktör düzeyine ulaşmak için TDP kullanılacaksa fazlaca ürüne ihtiyaç duyulabilir. Volüm yüklenmesine neden olacağı için ağır tip hemofilililerin kanamalarında ve cerrahi girişimlerde önerilmezken, ancak faktör konsantreleri temin edilemiyorsa kullanılabilir. TDP 200-250 ml hacminde ve 1 ml'de 0.6-0.9 ünite FVIII ve vWF, 0.9-1 ünite F IX içerirler. Günlük uygulamada TDP'ye 10-20 ml/kilogram dozunda başlanır. (28)

Kriyopresipitat: Faktör IX içermediğinden hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edici iken hemofili B hastalarında etkisizdir. TDP'ye oranla daha az volümde daha çok faktör aktivitesi sağlayabilmektedir. (18,29)

2.1.6.Tedavide Kullanılan İlaçlar

2.1.6.1. Antifibrinolitikler: Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar traneksamik asit ve epsilon amino kaproik asittir. Burun kanamaları ve ağız içi kanamalar başta olmak üzere mukoza kanamaları çoğu kez antifibrinolitik ilaçlarla kontrol altına alınır. Plazminin etkisini inhibe ederek kanamayı durdururlar. Traneksamik asitin plazmini inhibe edici etkisi aminokaproik asitten daha güçlüdür.

Oral veya topikal yolla alınabilir. Antifibrinolitiklerin üriner sistem kanamalarında kullanımı kontrendikedir. (18,29,30)

2.1.6.2.Desmopressin (DDAVP): DDAVP damar endotelinde depolanmış olan FVIII bileşikleri ve plazminojen aktivatör salınımını uyararak plazmaya geçmelerini sağlar ve plazma düzeyini artırır. DDAVP orta ve hafif tip hemofilik olgularda çoğunlukla kullanılır. (18,29,30)

2.1.6.3.Lokal Hemostatikler: Bu ürünlerin başında kollagen, hemostat, fibrin yapıştırıcılar gelir. Diş tedavileri, ağız içi kanamalar, sünnet, küçük cerrahi girişimlerde kullanılırlar (18,29)

2.1.7.Faktör Tedavisi

Hemofilide faktör tedavisi iki şekilde uygulanır;

2.1.7.1. Profilaksi Tedavisi

Günümüzde hemofili tedavisinin altın standardı, koruyucu tedavi ile kanamaları ve eklem sakatlıklarını önlemektir. Koruyucu tedavinin dayanak noktası, faktör düzeyi %2'nin üzerinde olan orta ve hafif hemofili hastalarında kanama ve sakatlıkların ağır hemofiliye göre çok daha az olmasıdır. Bu sebeple, faktör düzeyi %1'nin altında olan ağır hemofili hastalarına erken yaştan itibaren, düzenli

olarak koruyucu faktör verilerek, faktör düzeyinin %1'nin üzerinde tutulmasını hedeflenir, böylece kanama ve sakatlıkların önlenmesi sağlanır. (3)

Koruyucu faktör protokolleri farklı olmakla birlikte genellikle hemofili-A da 25-30 ünite/kg dozda haftada 3 kez (Örneğin; Pazartesi, çarşamba ve cuma günleri), hemofili-B de 30-40'ü/kg dozda haftada iki kez (Örneğin; Pazartesi ve perşembe) faktör uygulaması önerilmektedir; ihtiyaç haline göre sıklık ve / veya doz artırılabilir veya azaltılabilir. Erken yaştan itibaren düzenli koruyucu tedavi alan çocuklarda eklem sakatlığı gelişme riski %95 azalır ve normal yaşam sürmeleri sağlanabilir. Koruyucu tedavi almayanlarda ise, kanama belirtisi olmasa bile, kılcal damarlardan fark edilmeyen minik kanamalar devam ettiği için subklinik eklem hasarı ileride kalıcı sakatlıklar oluşturabilir.

Tedavinin bireyselleştirilmesi

Uzun yıllardan beri uygulanan haftada 3 gün koruyucu faktör tedavisinin her hastada etkili olmadığı görülmüştür. Bunun sebebi, verilen faktörün kan dolaşımında kalma süresinin, bir başka deyişle “yarı ömrü” nün hastadan hastaya 6 ile 25 saat arasında değişmesidir. Faktör yarı ömrü kısa olan hastalara daha sık, belki her gün koruyucu tedavi vermek gerekirken, faktör yarı ömrü uzun olan hastaya haftada 2 kez faktör vermek yeterli olacaktır. Bu yarı ömür farklılığı, esas olarak kişinin farmakogenetik yapının ve metabolik hızın farklılığı ile ilgilidir, ancak yaşla da farklılık gösterir; çocuklarda yarı ömür yetişkinden daha kısadır.

Koruyucu faktör uygulaması, faktörün yarı ömrü yanında hastanın kanama sıklığına, eklemlerinin sağlamlığına, tedaviye uyum durumuna ve yaşam tarzına

göre de değişir. Eklem hasarı gelişmiş veya sık kanayan, hareketli hastalara daha sık aralıklarla faktör uygulamak gerekebilir. Uygulama günü de önemlidir, hafta sonu, örneğin pazar günü spor yapan bir hemofili hastasında, Cuma gün aldığı faktör tam olarak kandan uzaklaşmış ve faktör düzeyi %1'in altına düşmüş olacağından kanama riski yüksektir; bu hastaların gınaşırı tedaviye geçmesi gerekebilir. (31)

Koruyucu faktör uygulama şemasını, aile ve hasta ile hemofili merkezi hekimi birlikte düzenlemelidir. Tedaviye uyumu iyi olmayan hastalar için – ki bunlar çoğunlukla ergenlik çağındakilerdir- belli bir tedavi şemasına ısrar etmek yerine onunda kabul edebileceği ancak tedavinin temel hedeflerini aksatmayacak seçenekle değerlendirilebilir.

Koruyucu tedaviye ne zaman başlayalım?

Dünya Hemofili Federasyonu, hemofilik çocuklarda koruyucu tedaviye ilk eklem kanamasında, en geç 3 yaşından önce başlamasını ve 20 yaşına kadar aralıksız devam etmesini önermektedir. Buna karşılık, bazı hemofili merkezleri, daha ilk eklem kanaması olmadan çocuğun yürümeye başladığı 1-2 yaş arasında koruyucu tedaviye başlamaktadır. Küçük çocuklarda damar girişi sorunu olduğundan, cilt altına port konulması önerilir. Bu portun bağlı olduğu ince boru, deri altından ilerletilerek kalbe açılan büyük toplar damarın içine yerleştirilir. Aile, portun kullanımını öğrenerek kendisi evde faktör tedavisini uygular Portun mikrop kaparak iltihaplanması, çevresinde kanama olması ve tıkanması gibi riskleri olmakla birlikte, iyi bakım yapılarak bu riskler azaltılabilir.

Koruyucu Tedavinin Süresi

Faktör düzeyi %1'in altında olan tüm ağır hemofilili çocuk ve ergenlerin, kemik ve kıkırdak dokuların olgunlaşmasının tamamlandığı 20 yaşına kadar koruyucu tedavi alması gerekir. Bu yaştan sonra koruyucuyu tedaviyi kesen bazı hastalarda eklem hasarının oluştuğu veya var olanın ilerlediği görülmüştür, bu nedenle ağır hastalarda koruyucu tedaviye yaşam boyu devam edilmesi önerilir.

2.1.7.2.Kanadıkça tedavi

Koruyucu tedavinin en ideal tedavi olduğu bilinmesine rağmen birçok hasta sadece kanamaları olduğu zaman tedavi almayı tercih etmektedir. Kanadıkça tedavi şekli eklem hasarını ve sakatlıkları azaltsa da tam olarak eklem hasarını önlememektedir. Kanama olduğu zaman faktör verilmesi gerekir, doz ve tedavi süresi kanama yerine ve zamanına göre değişir. Eklem kanamalarında başlama dozu 25-30'IU/kg olup, tedavi zamanına göre tek veya iki doz faktör ile kanama kontrol edilebilir; ancak tedavi gecikmiş, eklem ağrılı, şiş, gergin ve sıcak ise tedaviye bu belirtiler geçinceye kadar devam edilmesi faktör uygulamasının geç kalınması durumunda eklemde kalıcı hasar bırakma riski artmaktadır (3)

2.1.8. HEMOFİLİ KOMPLİKASYONLARI

Hemofili hastalarının izleminde hastalar birçok komplikasyon ile karşılaşmaktadır. İnhibitör gelişimi, transfüzyon ilişkili viral enfeksiyonlara yatkınlık, hemofilik artropati bunların başlıcalarıdır. (3,32)

2.1.8.1. Hemofilik Artropati

Hemofilide en sık rastlanan kas-iskelet sistemine ait komplikasyon hemartrozdur. En fazla alt ekstremitelerde görülen hemartroz, ağır hemofili hastalarının yaklaşık %90'ında gözlenmektedir. (33,34) Hemartroz; faktör eksikliğinin derecesi, eklem tipi, daha önceden o eklem kanama olup olmaması, hastanın yaşı, faktöre karşı inhibitör olup olmaması gibi nedenlere bağlı olarak gelişir. (35) Normal koşullarda eklem boşluğunda kan bulunmaz. Ancak eklem içine herhangi bir sebeple kanama olması, inflamasyondan sorumlu hücre grubunun aktivasyonuna neden olur. Özellikle monosit ve makrofaj kaynaklı IL-1, IL-6 ve TNF- α bir yandan inflamatuvar süreci başlatırken bir yandan da kemotaktik etki göstererek bu bölgeye diğer inflamatuvar hücrelerin göçünü aktive eder. Oluşan tablo kontrolsüz bir inflamatuvar süreç olarak yorumlanabilir. Sonucunda da kıkırdak ve kemik doku harabiyetine kadar devam edebilecek progresif bir süreç tetiklenir.

İnflamatuvar sitokinlerden olan IL-1'in eklem boşluğundaki konsantrasyonunun artması sağlıklı ekstrasellüler matriksin parçalanarak haraplanmasına neden olur. IL-1 aynı zamanda kondrosit proliferasyonu ve glikozaminoglikan sentezini de

inhibe etmektedir. GAG'lar, kıkırdak dokusunun matriksini oluşturan ve baskı altında doku bütünlüğünün korunmasını sağlayan glikoprotein yapılardır. Yapılan çalışmalar, kanla temas eden eklem kıkırdağında GAG sentezinin doza bağımlı ve geri dönüşümsüz olarak inhibe olduğunu göstermektedir. (36,37,38)

Hemartroz patogeneğinde ilk rol alanlar kanama sonrası biriken hemotomu parçalamak üzere salınan protein yıkıcı enzimlerdir. Bu enzimler sinoviyum, kıkırdak ve kemikte tahrip oluşmasına neden olurlar. Eklemlerde demir birikimi de patolojiden sorumlu tutulmaktadır. Sinoviyum içinde biriken demirin çevresinde toplanan makrofajların salgıladığı monokinler sinoviyumu uyarırlar. (39,40)) Sinoviyumdan bu uyarı sonrası prostogladinler, proteolitik enzimler ve kollejenazlar salınır. Böylece eklem tahribatı artarak devam eder. (41) Ayrıca tekrarlayan kanamalar inflamatuvar reaksiyonun süreklilik kazanmasına yol açar. Buna bağlı olarak sinoviyal proliferasyon, yeni damar oluşumu ve eklem içine uzanan villöz yapılar görülür. Dayanıklılığı az olan bu dokular yeni kanamalara zemin hazırlar. Tüm bu süreç sonrası oluşan süperoksit anyon ve hidroksil radikalleri, parçalanmış hücrelerden ortaya çıkan lizozomal enzimler sinoviyum, kıkırdak, kemik harabiyetine yol açarlar. Sonuç olarak eklem fibröz nedbe dokusu ile artroze olur. (17,41)

Hemartrozda en sık tutulan eklem dizdir, bunu sırasıyla dirsek, ayak bilekleri, kalça ve omuz izler. (17) Diz ekleminin en sık tutulan eklem olmasının nedeni; üzerine binen yükün fazla olması, üç düzlemde de hareket etmesi, içsel kemik stabilitelerinin olmayışıdır. (17,33) Dirsek tutulumunda ilk olarak dirsek ekstansiyonu kısıtlanır. Dirsek tutulumunda radius başı büyümesi ve erken

kemikleşmesi, fossa olecranii genişlemesi tipiktir. Ayak bileği sıklıkla aynı taraftaki diz eklemi ile beraber zedelenir. Diz eklemi harabiyetinde diz fleksiyonda tutulur, bu o bacağın diğerine göre kılmasına neden olur. Bunu kompanse etmek için hasta plantar fleksiyon yapar. Böylece ağırlık merkezi ayağın ön kesimine kayar. Buna tekrarlayan kanamalar da eklenince ayak bileği giderek dorsifleksiyonu kaybeder. (34)

Kalça eklemi beklenenin aksine az tutulur. Coxa valga deformitesi sıklıkla gözlenir, ancak bu genellikle tutulmuş olan diz ve ayak bileği nedeniyle zayıf alt ekstremité kaslarına bağlıdır. Az tutulan eklemlerden olan omuz eklemi daha çok osteofit oluşumu ile seyredir. El ve el bileği eklemi tutulumu oldukça nadirdir. Ulna distalinde oluşabilecek büyüme bozukluğu distal radioulnar eklemden çıkığa neden olabilir. Metakarpofalangeal veya interfalangeal eklemlerde belirgin bir travma öyküsü yoksa hemartroz hemen hemen hiç görülmez. (29) Hemartrozun başlangıç yaşı çocukların yürümeye başlamasıyla birlikte 12-16 aylara rastlamaktadır.

Tekrarlayan kanamalarla epifizlerde kanlanma artışı ile birlikte osifikasyon hızlanır, kemiklerde hipertrofi olur. Bu değişiklikler ise kemikler arası uzunluk farkı, eklemlerde açılanma gibi yapısal deformitelere yol açar. (29) Bu dönemi 20-30'lu yaşlarda ortaya çıkan eklem hasarının iyice belirginleştiği, hareketlerin kısıtlandığı kronik hemofilik artropati oluşumu izler. Buna göre hemofilik artropati 3 dönemde incelenir; akut hemartroz, subakut hemartroz, kronik hemartroz. (17)

2.1.8.1.1. Akut Hemartroz

Akut hemartrozun belirti ve bulguları yerleşmeden önce hastalarda o eklemlerle ilgili “aura” olarak adlandırılan, bazı iyi tanımlanamayan, subjektif öncü duyular (sızı, yanma, gerginlik hissi) olabilmektedir. Bu durumun sinoviyumda sınırlı kanama nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. (35) Eklem içi kanamayı takiben eklemden şişlik ve sertlik meydana gelir. Ağrı ile birlikte eklem hareketi kısıtlanır. Kanama ile eklem içi basınç giderek artar ve sonunda kanamanın durmasına neden olur. Sonrasında 5-7 gün sürecek hematoma rezorpsiyonu başlar. Ancak genellikle eklem içi hematoma rezorpsiyonu tam olmaz. Kalan artıkların kronik iltihabi bir reaksiyonu başlattığı bu dönemde sinoviyal proliferasyon görülür. (42)

2.1.8.1.2. Subakut Hemartroz

Aylarca devam eden hemartroz ve tekrarlayan kanamalarla karakterizedir. Kronik inflamasyon sürecinin devamına bağlı olarak sinoviyal kalınlaşma ve intraartiküler effüzyon meydana gelir. Eklemlerdeki hassasiyet ve kas güçsüzlüğü nedeniyle eklem hareketleri orta derecede kısıtlanmıştır. (17,33,43)

2.1.8.1.3. Kronik Hemartroz

Eklem kanamaları yeterli olarak tedavi edilmezlerse tekrar kanama eğilimi artar. Kas gücü ve dengesinin yeterli hale getirilmemesi de kanamaların tekrarlamasına zemin hazırlar. İnflamasyon bir sinoviyum, normal bir sinoviyumdan daha kolay kanar ve bu da ödem ve inflamasyonun daha da artmasına neden olarak kısır döngüye yol açar. Eğer bu kısır döngü kırılmazsa eklem hasarı kronikleşir.

Kronik inflamasyon kıkırdak harabiyetine bağlı eklem yüzeyinde bozulmaya yol açar. (15) Ayrıca tekrarlayan hemartrozların sonucu subkondral ve sinoviyal iskemi meydana gelir; bu da hyalin kıkırdak kaybını tetikler. Kemik uçlarında kist, osteofit, nekroz gibi değişiklikler görülebilir. Sonuç olarak sinoviyum fibroz bağ dokusu halini alır ve yapısal bütünlüğünü kaybeden eklemlerde ankiloz gelişimi başlar. (17,33,44)

2.1.8.2 Hemartrozda Klinik skorlama (HJHS)

Hemartrozun tanısında fizik muayene bulguları önemli bir yer tutmaktadır. Hastaların kanama sonrası eklemlerine yapılan fizik muayenede şişliğin, hassasiyetin, krepitasyonun olup olmaması, eklem hareket açıklığının durumu bize eklem harabiyeti ve hemartroz açısından bilgi vermektedir.

Hemartrozlu hastalarda eklem fizik muayenesine dayalı klinik skorlama sistemi HJHS geliştirilmiştir. (Tablo 6)

HJHS skorlamasına göre şişlik (0-3), şişlik süresi (0-1), kas atrofisi (0-2), hareket halinde krepitasyon (0-2), fleksiyon kaybı (0-3), ekstansiyon kaybı (0-3), dirsekler, dizler ve ayak bilekleri için eklem ağrısı (0-2) ve kuvvet (0-4) ve genel yürüme skoru (0-4). Puanlar eklem başına 0 ila 20 arasında değişir ve genel yürüyüş puanı 0 ila 4 arasında değişir, bu da 0 ila 124 puan arasında toplam HJHS puanı ile sonuçlanır. Daha yüksek bir puan daha kötü eklem sağlığını gösterir. (45)

2.1.8.3. Hemartrozda Radyolojik Görüntüleme

2.1.8.3.1.Direk Grafi ile Değerlendirme

İlk görülen hemofilik artropati bulgusu yumuşak dokuda eklem kapsülünde gerilme ve belirginleşmedir. Eklem hasarının ilerlemesiyle periartiküler yumuşak doku kalınlaşması, osteopeni, kondrokalsinoz, osteofit oluşumu, eklem aralığında daralma, marjinal erozyonlar, subkondral düzensizlik ve kist oluşumu gibi geri dönüşümsüz bulgular meydana gelir

Fonksiyonel ve yapısal olarak giderek bozulan eklemlerde açılanma, deplasman gibi deformiteler görülür. Son olarak eklemlerde ankiloz oluşumu ile hemofilik artropati süreci tamamlanır. Tanımlanan tüm bu radyografik bulgular ile osteoartrit bağıli dejeneratif değışiklikler arasında birçok benzerlik saptanmıştır. Bunların dışında proksimal radius büyümesi, talus düzleşmesi, distal patellar kenarın açılanması, femoral interkondiler çentiğın genişlemesi gibi hemofilik artropatinin eklem özgu spesifik bulguları saptanabilir (40,46).

1895'te X ışınlarının bulunması ile birlikte, eklem bulgularının sınıflandırılmasında, hemartrozun takip ve tedavisinde direkt grafi kullanılmaya başlanmıştır. (47,48) Günümüze kadar direkt grafi yorumu için birçok sınıflama öne sürülmüş olmasına karşın 1972'de Arnold ve Hilgartner tarafından önerilen evreleme sistemi (Tablo 2) ve 1980'de Petterson tarafından önerilen skrolama sistemi (Tablo 3) en çok kullanılanlar arasındadır (17,49,50) Arnold-Hilgartner Skalası eklem hasarının progresyonuna göre değerdendirdiğinden ağır hasarlı eklemlerde yol göstericidir. (49)

Tablo 2 Arnold ve Hilgartner skalası

Evre I	Yumuşak doku ödemi.
--------	---------------------

Evre II	Osteoporoz ve epifizde genişleme.
Evre III	Eklem yapısında bozulma, subkondral kemik kistleri, patellada kareleşme. Distal femur ve humerusta interkondiler aralıkta genişleme.
Evre IV	Eklem hasarında artma ve buna bağlı eklem aralığında daralma.
Evre V	Eklem ankilozun saptandığı hemartrozun son safhasıdır.

Tablo 3 Petterson Skorlaması

Parametreler	0	1	2
Osteoporoz	Yok	Var	-
Epifiz Büyümesi	Yok	Var	-
Subkondral düzensizlik	Yok	Parsiyel	Total
Eklem aralığında daralma	Yok	<1 mm	≥1 mm
Subkondral kist oluşumu	Yok	Var	-
Eklem kontur erozyonu	Yok	1 kist	>1 kist
Eklemi oluşturan kemiklerde bütünlük bozulması	Yok	Hafif	Belirgin
Eklem deformitesi	Yok	Hafif	Belirgin

Arnold-Hilgartner skalası, Petterson sınıflamasından daha kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilir. Ancak Petterson sınıflaması hemartrozun farklı safhalarını daha iyi ayırmayı sağlar. Bu ise hastanın takip, tedavisinde ve prognozu belirlemede hekime daha fazla yol gösterir. (49,51)

Yumuşak doku değişiklikleri ve erken safhadaki kemik ve kartilaj hasarı, sinoviyal hiperplazi, erken kemik kistleri ve erozyonları gibi değişikliklerin radyografik değerlendirme ile tespiti zordur. (52)

Bu nedenle radyografik değerlendirmenin yanı sıra ek tanı araçlarına ihtiyaç duyulmuştur. Özellikle MRG ve US bu alanda fazlasıyla eklem hasarının tespitinde yardımcı olmuştur.

2.1.8.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG hemartroz tanısında altın standart tanı yöntemi olup, tüm eklem yapıları hakkında detaylı bilgiler verir ve sinoviyal kalınlaşma, kanama ve kıkırdak hasarını, kemik lezyonları (erozyon) ve subkondral kistleri değerlendirebilir.(53) MRG kullanılarak Denver skorlaması yapıp eklem hasarı hakkında bilgi edinilebilir (Tablo 4).

Tablo 4 Denver MRG Skorlaması

Skor	Bulgular
0	Normal eklem
	Effüzyon, Hemartroz
1	Küçük
2	Orta
3	Büyük
	Sinoviyal hiperplazi/Hemosiderin
4	Küçük
5	Orta
6	Büyük
	Kist/erozyon
7	1 kist/kısmi yüzey erozyonu
8	>1 kist/ tüm yüzey erozyonu
	Kıkırdak kaybı
9	<%50 den az
10	>%50 den fazla

Eklem hasarının tespitinde MRG oldukça iyi bir yöntemdir. Ancak MRG'nin kolay ulaşılabilir olmaması, yüksek maliyetli oluşu ve yapılan işlemin vakit alması nedeniyle yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle erken eklem hasarını tespit etmede non-invaziv US yöntemi son yıllarda gündeme gelmiştir.

2.1.8.3.3.Ultrasonografi

Ultrasonografi, eklem sıvısı, sinoviyal kalınlaşma ve hematoma nedeniyle oluşan eklem şişlikleri hakkında bilgi verir. Ayrıca kıkırdak kalınlığını değerlendirmede de kullanılır ve invaziv olmaması kolay ulaşılabilir olması küçük yaştaki hastalarda sedasyona ihtiyaç olmadan uygulanabilmesi nedeniyle son yıllarda sık kullanılan bir tanı aracı haline gelmiştir.

HEAD-US (Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound) puanlama sistemi Martinoli ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, hemofilik hastaların eklemlerinin ultrasonografi ile kısa ve kolay şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir skorum sistemidir. (54) Üç ana eklemi değerlendirip (dizler, dirsekler ve ayak bilekleri) üç işarete dayanır: sinovit (0-2 puan), kıkırdak (0-4 puan) ve subkondral kemik (0-2 puan), eklem başına maksimum 8 puan olup puan arttıkça eklemdeki harabiyetin arttığını gösterir (Tablo 5).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında Ekim 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında izlenen ağır hemofilili hastalar prospektif, longitudinal, çift kör olacak şekilde çalışmaya alınmıştır.

3.1. Çalışma grubu

Çalışmaya faktör profilaksisi alan 30 ağır tipte hemofili hastası alındı. Ağır Hemofili A ve B tanısı olup profilaksi kullanan ve daha önce en az 1 kez eklem içi kanaması olan hastalardı. Klinik olarak aktif kanaması olan, hafif/orta tip

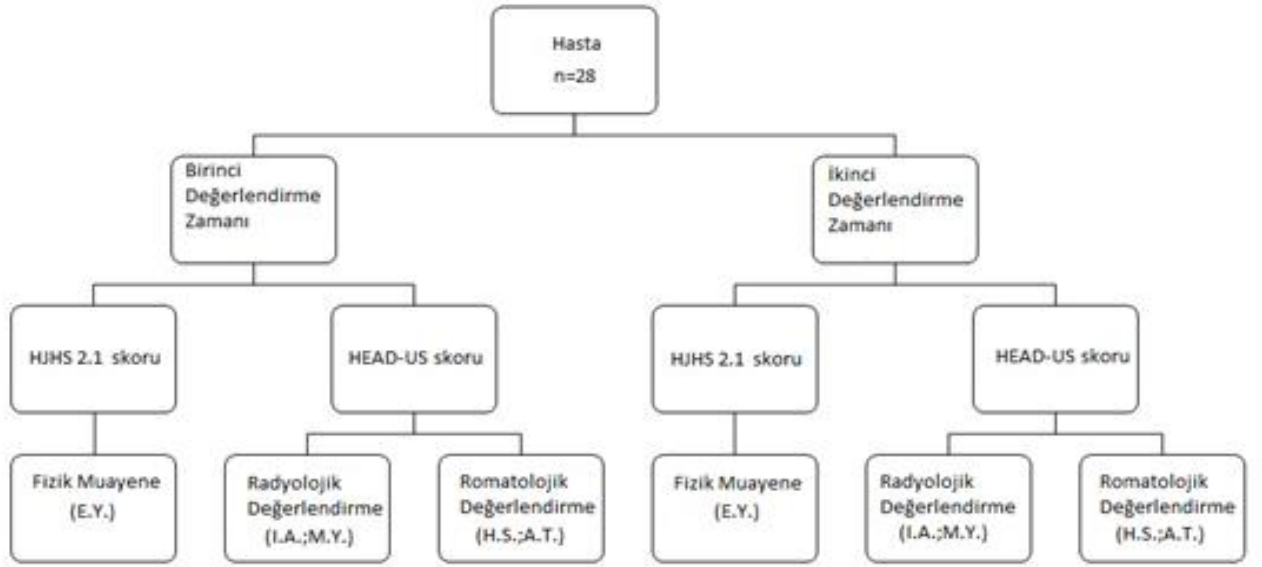
hemofilisi olan veya eklem hasarının karıştığı başka osteoartiküler/nöromusküler hastalığı olanlar, eklem artropatisi nedeniyle cerrahi girişim uygulanmış, protezi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İki hastamızda cerrahi girişim ve protez öyküsünün olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın kendileri ve ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Gazi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu (NO:479) (Ek 1) tarafından onaylandı.

3.2. Çalışma protokolü

Çalışma öncesi klinisyen (E.Y) fizyoterapist tarafından HJHS skorlaması için eğitim aldı. Çalışmaya katılan radyoloji ve romatoloji uzmanları HEAD-US konusunda deneyimli radyoloji uzmanları tarafından 2 günlük eğitime katıldı.

Tüm hastalar 2 kez 6 ay arayla değerlendirildi. 0. ayda eş zamanlı HJHS skorlamasının ardından çift kör olarak radyolog ve romatolog tarafından HEAD-US yapılarak eklem hasarları skorlandı. Aynı hastalar 6. ayda eş zamanlı olarak HJHS skorlamasının ardından çift kör radyolog ve romatolog tarafından HEAD-US yapılarak eklem hasarları tekrar değerlendirildi (Şekil 1). Ağır tipte hemofili hastalığı olan hastaların iki HEAD-US değerlendirme arası eklem kanama sayıları, faktör düzeyleri, inhibitör varlığı, hedef eklemleri, yıllık kanama sayısı, hastane yatışı, hasta viziti sırasında oluşturulan olgu rapor formuna kaydedildi (Ek 2).

Şekil 2 Çalışma Protokolü



3.3. Kas-İskelet Sistemi Değerlendirmesi

Hastaların eklem fizik muayenesi bu konuda fizyoterapistlerden eğitim alan çocuk hekimi (E.Y) tarafından yapılarak HJHS skoru (Tablo 5) hesaplandı. Bu skorlamada en az kanayan ya da hiç kanamayan eklem 0 puan alırken en hasarlı eklem 24 puan aldı.

Hastaların eklemleri kas-iskelet sistemi ultrasonunda deneyime sahip iki radyolog ve iki erişkin romatolog tarafından HEAD-US protokolü (Tablo 6) kullanılarak 0. ve 6. aylarda değerlendirildi. En iyi eklem 0 puan alırken kanamaya bağlı hasarlanmaya başlayan en hasarlı eklem 8 puan aldı. Her iki zaman dilimindeki radyologlar (İ.A, M.Y) ve romatologlar (A.T, H.S) aynı kişilerdi. Bu açıdan hastalar hem gözlem içi hem de gözlemciler arası olacak şekilde farklı zaman dilimlerinde değerlendirildi.

Tablo 5 HJHS (Hemophila Joint Health Score)

Şişlik	0: şişlik yok
	1: hafif
	2: orta
	3: ciddi
Süre(şişlik)	0: şişlik yok veya <6 ay
	1: >6ay
Kas Atrofisi	0: yok
	1: hafif
	2: şiddetli
Hareketle Krepitus	0: yok
	1: hafif
	2: şiddetli
Fleksiyon Kaybı	0: 0-5 derece
	1: 5-10 derece
	2: 11-20 derece
	3: >20 derece
Ekstansiyon Kaybı	0: 0-5 derece
	1: 5-10 derece
	2: 11-20 derece
	3: >20 derece
Eklemler Ağrısı	0: Aktif eklem hareket açıklığında ağrı yok
	1: Sadece aşırı basınç ve palpasyonla ağrı
	2: Aktif eklem açıklığında ağrı var
Güç	0: Test pozisyonunu maksimum dirençle yer çekimine karşı tutar
	1: Test pozisyonunu orta dirençli yer çekimine karşı tutar (ancak maksimum dirençle kırılır)
	2: Test pozisyonunu minimum dirençle tutar veya test pozisyonunu yer çekimine karşı tutar
	3: ROM'u yer çekimine karşı kısmen tamamlayabilir veya elimine edilen ROM yerçekimi veya elimine edilen kısmi ROM yerçekimi ile hareket edebilir
	4: Trase ve kas kasılması yok.
Yürüyüş paterni	0: Tüm beceriler normal sınırlar içindedir
	1: Bir beceri normal sınırlar dahilinde değil
	2: İki beceri normal sınırlar dahilinde değil
	3: Üç beceri normal sınırlar dahilinde değil
	4: Hiçbir beceri normal sınırlar dahilinde değil.

Tablo 6 HEAD-US Ölçeği

HASTALIK AKTİVİTESİ (SİNOVİT)	ÖLÇEK
HİPERTROFİK SİNOVİYUM	
0: Yok	0
1: Hafif //Orta	1
2: Ciddi	2
HASTALIK HASARI (EKLEM YÜZEYLERİ)	
KIKIRDAK	
0: Normal	0
1: Hedef Yüzeyin %25 İnde Fokal Kısmi /Tam Kalınlık Kaybı	1
2: Hedef Yüzeyin <%50 Sini İçeren Eklem Kıkırdağının Kısmi /Tam Kalınlık Kaybı	2
3: Hedef Yüzeyin> %50 Sini İçeren Eklem Kıkırdağının Kısmi /Tam Kalınlık Kaybı	3
4: Tam Kıkırdak Yıkımı Veya Hedef Eklem Yüzeyinde Eklem Kıkırdağının Görülmemesi	4
KEMİKLER	
0: Normal	0
1: Eklem Çevresinde Başlayan Osteofitleri Olan /Olmayan Subkondral Kemğin Hafif Düzensizlikleri	1
2: Erozyonlu /Erozyonsuz Dengesiz Subkondral Kemik Ve Eklem Çevresinde 2 Belirgin Osteofit Varlığı	2

HEAD-US değerlendirmesinde GELOGİC lineer 8-12 MHz probalar kullanılmıştır.

3.4.Olgu Formu

Hastalardan ve ebeveynlerinden alınan bilgilerle olgu rapor formu oluşturulmuştur. Hastanın adı-soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi, tanı tarihi, ilk ne zaman kanadığı, faktör düzeyi, profilaksi başlanma yaşı, profilaksi miktarı, inhibitör varlığı, hangi eklem tipinde ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı, daha önce kanama olup olmadığı, kanama olduysa uygulanan tedavi ve kanamanın ne zaman olduğu, eklem dışı kanamaların neler olduğu, yatış gerektiren kanama sayısı, ameliyat olup olmadığı kaydedilmiştir (Ek 2).

3.5. İstatistiksel Yöntem

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) program kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve oran ile tanımlandı ve Ki-kare veya Fisher's exact testi kullanılarak gruplar arası fark belirlendi. Korelasyon analizine göre korelasyon katsayısı r olarak hesaplandı. Bu değer $r < 0.2$ ise veriler arasında korelasyon olmadığı, $r: 0.2-0.4$ arasında ise veriler arasında zayıf korelasyon olduğu, $r: 0.4-0.6$ ise veriler arasında orta şiddette korelasyon olduğu, $r: 0.6-0.8$ arasında ise veriler arasında yüksek korelasyon olduğu, $r > 0.8$ ise veriler arasında çok yüksek veya güçlü korelasyon olduğu şeklinde yorumlandı. HEAD-US ile değerlendirme yapan radyolog ve romatologun intraobserver(gözlem içi) ve interobserver(gözlemciler arası) değişkenleri arasındaki uyum durumu

Cohen's kappa analizi ile hesaplandı. İki değişken arasındaki Kappa değeri <0.2 zayıf uyum, 0.21-0.4 arası düşük uyum, 0.41-0.6 orta uyum, 0.61-0.8 iyi uyum, 0.81 üzeri yüksek uyum olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.



4. BULGULAR

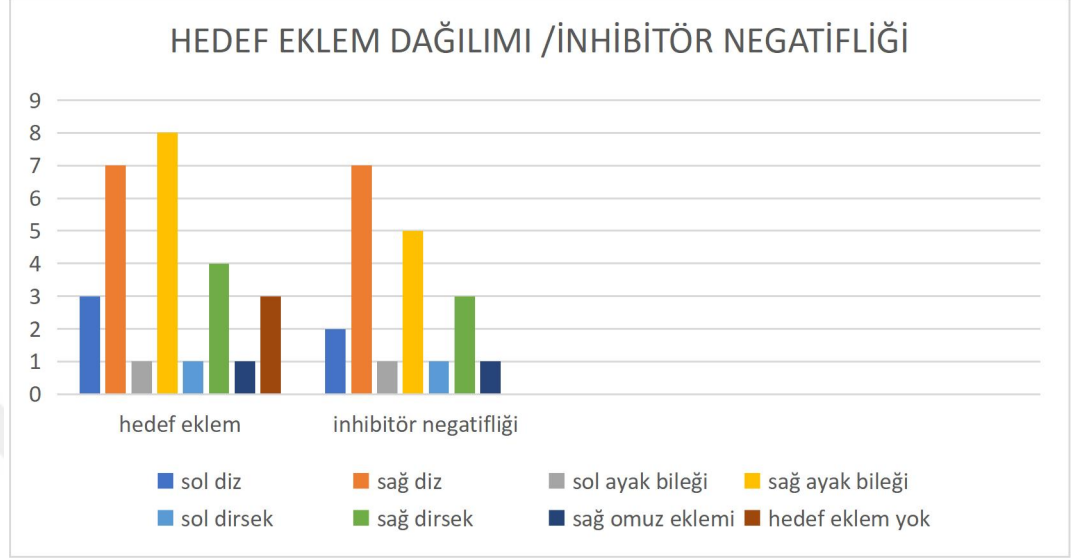
Çalışmaya alınan 28 ağır tipte hemofili hastasının medyan yaşı 16 yaş (6-22) olup %100'ü erkek cinsiyettedir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların %14'ünde inhibitör faktör pozitif iken yüzde 86'sında negatif bulundu. Hastaların faktör düzeyi %1'in altındaydı. 0. ve 6. Ay arasında hastaların yalnız 3 tanesinde hiç kanama olmaz iken 4 hastada 5 ve üstü kanama gerçekleşmişti. Hastaların hedef eklemi incelendiğinde hastaların %28'inde sağ ayak bileği eklemi hedef eklem iken, %25'inde hedef eklem sağ diz, %14 ünde sağ dirsek, %10 unda sol diz, %3,5 sol ayak bileği, %3,5 sağ omuz, %3,5 sol dirsek hedef eklem, hastaların %10 unda yani 3 hastada hedef eklem yoktu. (Şekil 3). Hastaların % 39'u herhangi bir kanamadan dolayı hastane yatışı olmamıştı, % 25'inde ise 5'ten fazla kanama nedeniyle yatış öyküsü mevcuttu.

Tablo 7 Demografik Veriler

Hasta sayısı	28
Yaş ortalaması	16(6-22)
Hemofili Tipi	
A	23(82%)
B	5(18%)
İnhibitör pozitifliği	4(14%)
Profilaksi durumu	
Primer Profilaksi	18(64%)
Sekonder Profilaksi	10(36%)
Eklem Kanaması	
0.ay	24/28(86%)
6.ay	25/28(90%)
HJHS skor ≥ 1	
0.ay	19/28(68%)
6.ay	14/28(50%)
HEAD-US skor ≥ 1	
Radyolog	
0.ay	21/28(76%)
6.ay	23/28(72%)
Romatolog	
0.ay	24/28(86%)
6.ay	23/28(82%)

Şekil 3 Eklem Tipine Göre Hedef Eklem -İnhibitör Pozitifliği Hasta Dağılımı



4.1. Kanama ve HJHS Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi

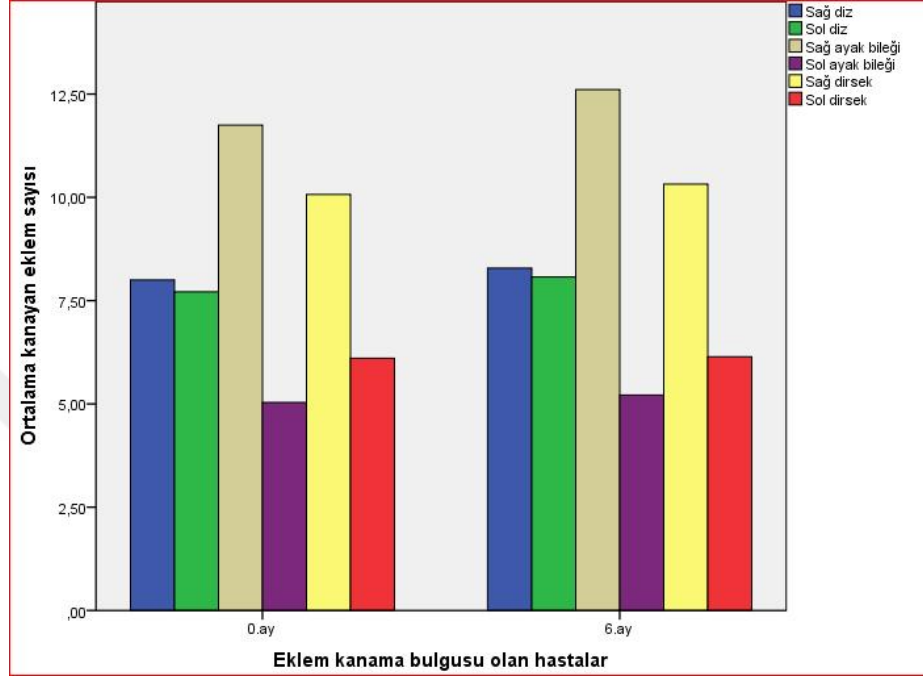
0.ay ve 6. Ay kanama oranlarına bakıldığında, sağ dizde 0. aydaki kanama oranı 6. ayda anlamlı olarak artmıştır ($p<0.05$). Sağ ayak bileğindeki 0.aydaki kanama oranı 6. aydaki izleme göre anlamlı artmıştır (Şekil 4). Eklem hasarında ise sağ ayak bileğindeki HJHS skora göre 6.aydaki eklemdeki hasar oranı 0. aya göre anlamlı azalmıştır (Şekil 5). Diğer eklemlerde izlem ayları arasında kanama ve HJHS skoru açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8 Kanama ve HJHS arasındaki ilişkinin 0. Ve 6. Aylardaki değerlendirmesi

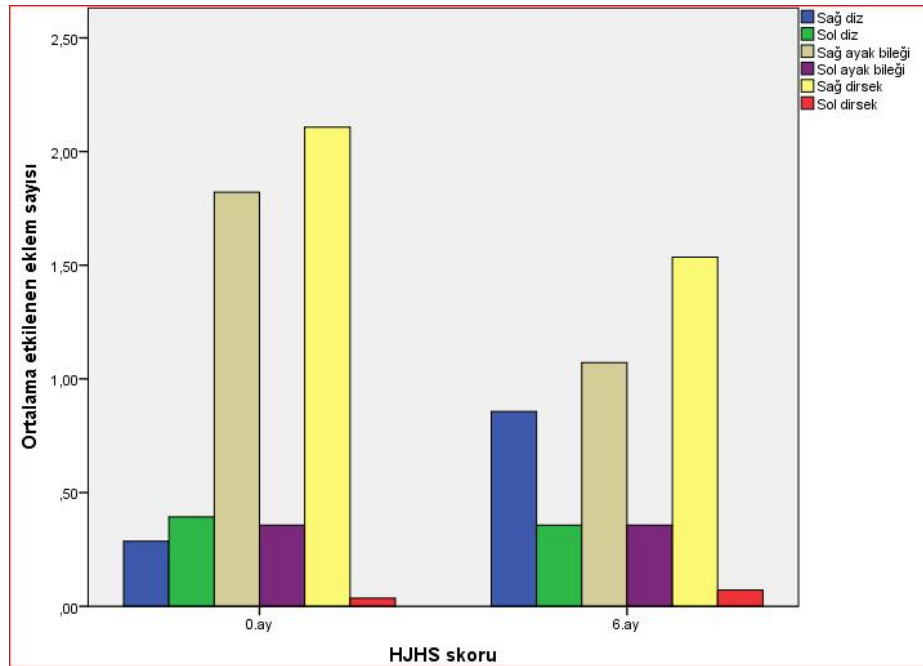
HJHS		0.AY						6.AY					
		Sağ diz	Sol Diz	Sağ ayak bileği	Sol ayak bileği	Sağ dirsek	Sol dirsek	Sağ diz	Sol diz	Sağ ayak bileği	Sol ayak bileği	Sağ dirsek	Sol dirsek
Kanama	Kanama yok	13 (%46)	17 (%62)	9 (%32)	18 (%64)	18 (%64)	20 (%72)	11 (%40)	17 (%62)	8 (%28)	18 (%64)	18 (%64)	20 (%72)
	Kanama 3 den az	5 (%18)	4 (%14)	5 (%18)	2 (%8)	1 (%4)	3 (%10)	7 (%24)	3 (%10)	6 (%22)	2 (%8)	1 (%4)	3 (%10)
	Kanama 3 den fazla	10 (%36)	7 (%24)	14 (%50)	8 (%28)	9 (%32)	5 (%18)	10 (%36)	8 (%28)	14 (%50)	8 (%28)	9 (%32)	5 (%18)
HJHS	Hasar yok	23 (%82)	23 (%82)	18 (%64)	26 (%92)	21 (%74)	27 (%96)	23 (%82)	24 (%86)	22 (%78)	26 (%92)	21 (%74)	26 (%92)
	3 den az hasar	4 (%14)	3 (%10)	4 (%14)	1 (%4)	1 (%4)	1 (%4)	3 (%10)	3 (%10)	1 (%4)	1 (%4)	2 (%8)	2 (%8)
	3 den fazla hasar	1(%4)	2(%8)	6(%22)	1(%4)	6(%22)	-	2(%8)	1(%4)	5(%18)	1(%4)	5(%18)	-

P	Sağ diz (0-6.ay)	Sol Diz (0-6.ay)	Sağ ayak bileği (0-6.ay)	Sol ayak bileği (0-6.ay)	Sağ dirsek (0-6.ay)	Sol dirsek (0-6.ay)
	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
Kanama	0.03	0.06	0.02	0.10	0.11	0.31
HJHS	0.22	0.77	0.006	0.96	0.16	0.56

Şekil 4 Eklem Kanama Bulgusu Olan Hastaların 0 ve 6. Aydaki Ortalama Kanayan Eklem Sayısı Arasında Farklılığın Değerlendirilmesi



Şekil 5 HJHS Skoru Hesaplanan Hastaların 0 ve 6. Aydaki Ortalama Kanayan Eklem Sayısı Arasında Farklılığın Değerlendirilmesi



4.2 Klinik Kanama -HEAD-US Skoru Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki

Değerlendirmesi

Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizdeki sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizdeki kıkırdak hasarı ve kemik hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kıkırdak hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında çok yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki kıkırdak hasarı ve kemik hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki sinoviyal hipertrofi, kıkırdak hasarı ve kemik hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dizde sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dizde

sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dizde kemik hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki kıkırdak ve kemik hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki kemik hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizde kemik ve kıkırdak skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki kemik hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki sinoviyal hipertrofi ve kemik

hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki kıkırdak hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dizde sinoviyal hipertrofi ile kemik hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dizde kıkırdak hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki kıkırdak hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı skorlama puanları ile klinik kanama skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki kemik hasarı skorlama puanı ile klinik kanama skoru puanı arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9 Klinik Kanama -HEAD-US Skoru Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi

Klinik kanama- HEAD-US KORELASYONU-r değeri	0.AY						6.AY					
	Sağ diz R	Sol Diz r	Sağ ayak bileği r	Sol ayak bileği- r	Sağ dirsek r	Sol dirsek r	Sağ diz r	Sol diz r	Sağ ayak bileği r	Sol ayak bileği r	Sağ dirsek r	Sol dirsek r
Radyolog skortlama												
Klinik kanama- HEAD-US-hipertrofi	0.40*	0.39*	0.15	0.08	0.83*	0.52*	0.42*	0.57*	0.20	0.28	0.61*	0.32
Klinik kanama- HEAD-US--kıkırdak hasarı	0.36	0.64*	0.22	0.45*	0.63*	0.40*	0.32	0.53*	0.21	0.16	0.42*	0.12
Klinik kanama- HEAD-US---kemik hasarı	0.34	0.63*	0.26	0.33*	0.68*	0.40*	0.46*	0.66*	0.30	0.03	0.56*	0.40*
Romatolog skortlama												
Klinik kanama- HEAD-US-hipertrofi	0.30	0.21	0.32	0.43*	0.73*	0.75*	0.22	0.44*	0.09	0.45*	0.48*	0.43*
Klinik kanama- HEAD-US--kıkırdak hasarı	0.25	0.50*	0.11	0.47*	0.66*	0.38*	0.04	0.62*	0.05	0.32	0.36*	0.42*
Klinik kanama- HEAD-US---kemik hasarı	0.25	0.47*	0.19	0.53*	0.56*	0.79*	0.13	0.45*	0.23	0.40*	0.44*	0.37*

4.3. HJHS-HEAD-US Skoru Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirilmesi

Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı skorlama puanları ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmışken ($p<0.05$), radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skorlama puanları ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki kıkırdak hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kıkırdak hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsek bileğindeki sinoviyal hipertrofi, kıkırdak ve kemik hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dizde kıkırdak hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dizdeki kıkırdak ve kemik hasarı skorlama puanları ile HJHS eklem skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki kemik hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi ile kıkırdak

hasarı skorlama puanları ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki kıkırdak hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde kıkırdak hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kemik ve kıkırdak hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki kıkırdak ve kemik hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dizde sinoviyal hipertrofi ile kemik hasarı skorlama puanları ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dizde kıkırdak hasarı skorlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında

yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatoloğun 6.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki kemik hasarı skarlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kıkırdak hasarı skarlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skarlama puanları ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki kıkırdak hasarı skarlama puanı ile HJHS eklem skoru puanı arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 10).

4.4. HJHS Skoru 0 Olan Hastalarda HEAD-US Skorunun Değerlendirmesi

HJHS in sıfır puan aldığı eklemlerde, radyolog 0. ayda HEAD-US ile hastanın dirseğinde kemik hasarı, hastanın dizinde sinovit ve kemik hasarı, hastanın ayak bileğinde sinovit, kıkırdak ve kemik hasarı buldu. HJHS in sıfır puan aldığı eklemlerde romatolog 0. ayda HEAD-US ile hastanın dirseğinde kıkırdak ve kemik hasarı, hastanın dizinde ve ayak bileğinde sinovit, kıkırdak ve kemik hasarı buldu. HJHS in sıfır puan aldığı eklemlerde radyolog 6. ayda HEAD-US ile hastanın diz ve ayak bileğinde sinovit kıkırdak ve kemik hasarı buldu. HJHS'in sıfır puan aldığı eklemlerde romatolog 6. Ayda de HEAD-US ile hastanın dirsek, diz ve ayak bileğinde sinovit kıkırdak ve kemik hasarı buldu. (Tablo 11)

Tablo 10 HJHS-HEAD-US Skoru Arasındaki İlişkinin 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirilmesi

Toplam HJHS-HEAD-US KORELASYONU-r değeri Radyolog skortlama	0.AY						6.AY					
	Sağ diz r	Sol Diz r	Sağ ayak bileği r	Sol ayak bileği r	Sağ dirsek r	Sol dirsek r	Sağ diz r	Sol diz r	Sağ ayak bileği r	Sol ayak bileği r	Sağ dirsek r	Sol dirsek r
Toplam HJHS-HEAD-US- hipertrofi	0.42*	0.21	0.55*	0.10	0.75*	0.12	0.12	0.25	0.26	0.12	0.56*	0.31
Toplam HJHS-HEAD-US- kıkırdak hasarı	0.44*	0.11	0.68*	0.50*	0.80*	0.10	0.45*	0.70*	0.32	0.10	0.56*	0.38*
Toplam HJHS-HEAD-US- kemik hasarı	0.12	0.09	0.60*	0.32	0.72*	0.08	0.25	0.64*	0.42*	0.12	0.28	0.35
Romatolog skortlama												
Toplam HJHS-HEAD-US- hipertrofi	0.38*	0.40	0.41*	0.28	0.73*	0.11	0.21	0.51*	0.18	0.11	0.50*	0.14
Toplam HJHS-HEAD-US- kıkırdak hasarı	0.42*	0.31	0.30	0.40*	0.54*	0.10	0.36	0.65*	0.26	0.45*	0.37	0.44*
Toplam HJHS-HEAD-US- kemik hasarı	0.14	0.27	0.41*	0.48*	0.50*	0.09	0.05	0.41*	0.38*	0.19	0.52*	0.07

*p<0.05

Tablo 11 HJHS Skoru 0 Olan Hastalarda HEAD-US Skorunun**Değerlendirilmesi**

HEAD US	HJHS Skor 0	HJHS Skor ≥ 1		HJHS Skor 0	HJHS Skor ≥1
Radyolog 0.ay			Romatolog 0.ay		
dirsek			dirsek		
Sinovit 0/≥1, n(%)	9(100%)/ 0(0%)	12(64%)/ 7(36%)	Sinovit 0/≥1, n(%)	9(100%)/ 0(0%)	10(52%)/ 9(48%)
Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	9(100%)/ 0(0%)	14(74%)/ 5(26%)	Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	8(88%)/ 1(12%)	9(48%)/ 10(52%)
Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	10(52%)/ 9(48%)	Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	8(42%)/ 11(58%)
diz			diz		
Sinovit 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	10(52%)/ 9(48%)	Sinovit 0/≥1, n(%)	4(44%)/ 5(56%)	3(16%)/ 16(84%)
Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	9(100%)/ 0(0%)	13(68%)/ 6(32%)	Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	5(56%)/ 4(44%)	4(22%)/ 15(78%)
Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	8(88%)/ 1(12%)	14(74%)/ 5(26%)	Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	4(44%)/ 5(56%)	6(26%)/ 13(74%)
Ayak bileği			Ayak bileği		
Sinovit 0/≥1, n(%)	6(66%)/ 3(34%)	9(48%)/ 10(52%)	Sinovit 0/≥1, n(%)	6(66%)/ 3(34%)	9(48%)/ 10(52%)
Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	8(88%)/ 1(12%)	7(36%)/ 12(64%)	Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	6(66%)/ 3(34%)	7(36%)/ 12(64%)
Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	8(88%)/ 1(12%)	9(48%)/ 10(52%)	Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	3(16%)/ 16(84%)
Radyolog 6.ay			Romatolog 6.ay		
dirsek			dirsek		
Sinovit 0/≥1, n(%)	9(100%)/ 0(0%)	11(58%)/ 8(42%)	Sinovit 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	9(48%)/ 10(52%)
Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	9(100%)/ 0(0%)	14(74%)/ 5(26%)	Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	8(88%)/ 1(12%)	8(42%)/ 11(58%)
Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	9(100%)/ 0(0%)	13(68%)/ 6(32%)	Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	6(66%)/ 3(34%)	9(48%)/ 10(52%)
diz			diz		
Sinovit 0/≥1, n(%)	6(66%)/ 3(34%)	12(64%)/ 7(36%)	Sinovit 0/≥1, n(%)	5(56%)/ 4(44%)	5(26%)/ 14(74%)
Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	8(88%)/ 1(12%)	15(78%)/ 4(22%)	Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	6(66%)/ 3(34%)	12(64%)/ 7(36%)
Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	8(88%)/ 1(12%)	14(74%)/ 5(26%)	Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	6(66%)/ 3(34%)	8(42%)/ 11(58%)
Ayak bileği			Ayak bileği		
Sinovit 0/≥1, n(%)	6(66%)/ 3(34%)	7(36%)/ 12(64%)	Sinovit 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	9(48%)/ 10(52%)
Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	12(64%)/ 7(36%)	Kıkırdak hasarı 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	11(58%)/ 8(42%)
Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	7(78%)/ 2(22%)	12(64%)/ 7(36%)	Kemik hasarı 0/≥1, n(%)	8(88%)/ 1(12%)	7(36%)/ 12(64%)

4.5. Radyolog-Romatolog Arasında HEAD-US Skorunun 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi

Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile Romatologun 0. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizde kıkırdak hasarı skorlama puanı ile Romatologun 0. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddete pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi, kıkırdak ve kemik hasarı skorlama puanları ile Romatologun 0. aydaki HEAD-US skorları arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kıkırdak ve kemik hasarı skorlama puanları ile Romatologun 0. aydaki HEAD-US skorları arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile Romatologun 0. aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile Romatologun 0. Aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki kıkırdak hasarı skorlama puanı ile Romatologun 0. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 12)

Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dizde sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında zayıf oranda pozitif anlamlı

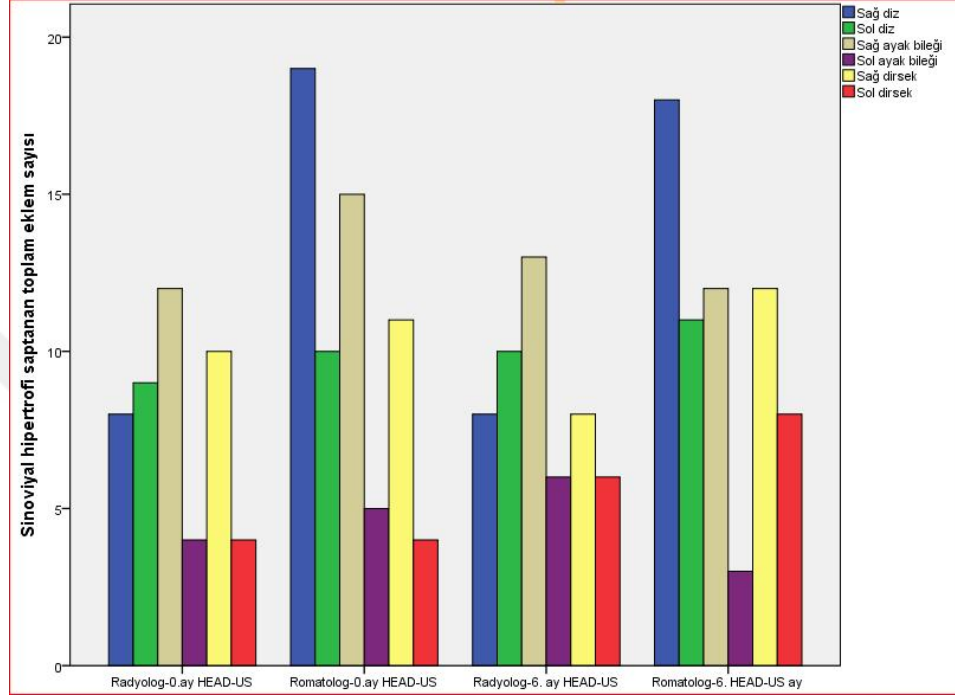
korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dizde sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı skrolama puanları ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skorları arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skrolama puanları ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skorları arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı skrolama puanları ile romatologun 6. aydaki HEAD-US skorları arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır (şekil 6). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dirsekte sinoviyal hipertrofi skrolama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 6.aydaki HEAD-US ile sol dirsekte kemik ve kıkırdak hasarı skrolama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır (şekil 7,8)



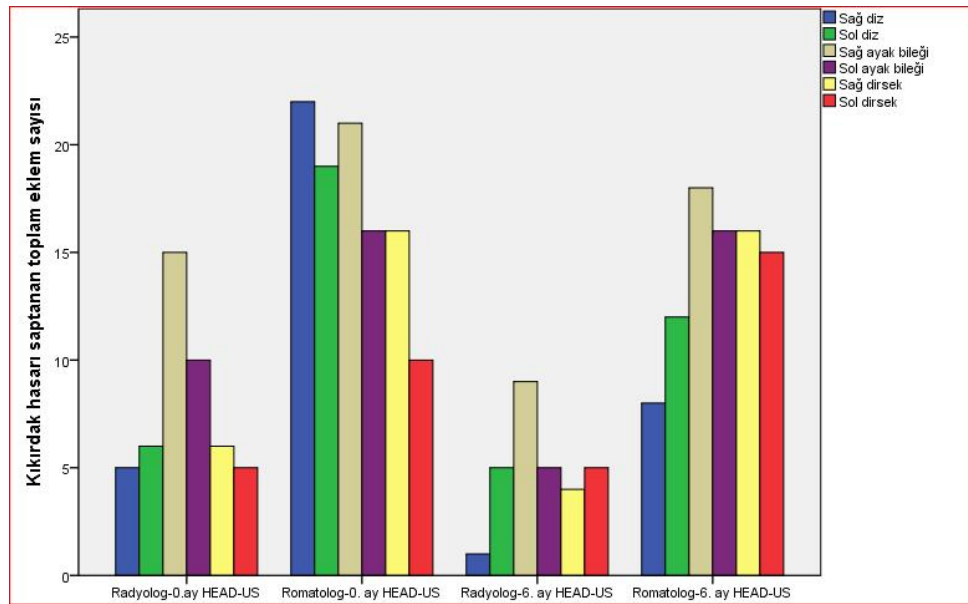
Tablo 12 Radyolog-Romatolog Arasında HEAD-US Skorunun 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi

RAD-ROM-HEAD-US KORELASYONU-r değeri	0.AY						6.AY					
	Sağ diz R	Sol Diz r	Sağ ayak bileği R	Sol ayak bileği- r	Sağ dirsek R	Sol dirsek r	Sağ diz r	Sol diz r	Sağ ayak bileği r	Sol ayak bileği R	Sağ dirsek R	Sol dirsek r
RAD HEAD-ROM HEAD-US- hipertrofi	0.42*	0.29	0.78*	0.15	0.77*	0.70*	0.38*	0.63*	0.58*	0.12	0.40*	0.73*
RAD HEAD-ROM HEAD-US- kıkırdak hasarı	0.28	0.60*	0.61*	0.62*	0.22	0.42*	0.30	0.70*	0.12	0.10	0.38*	0.52*
RAD HEAD-ROM HEAD-US-- kemik hasarı	0.11	0.28	0.68*	0.63*	0.14	0.29	0.28	0.30	0.45*	0.31	0.36	0.44*

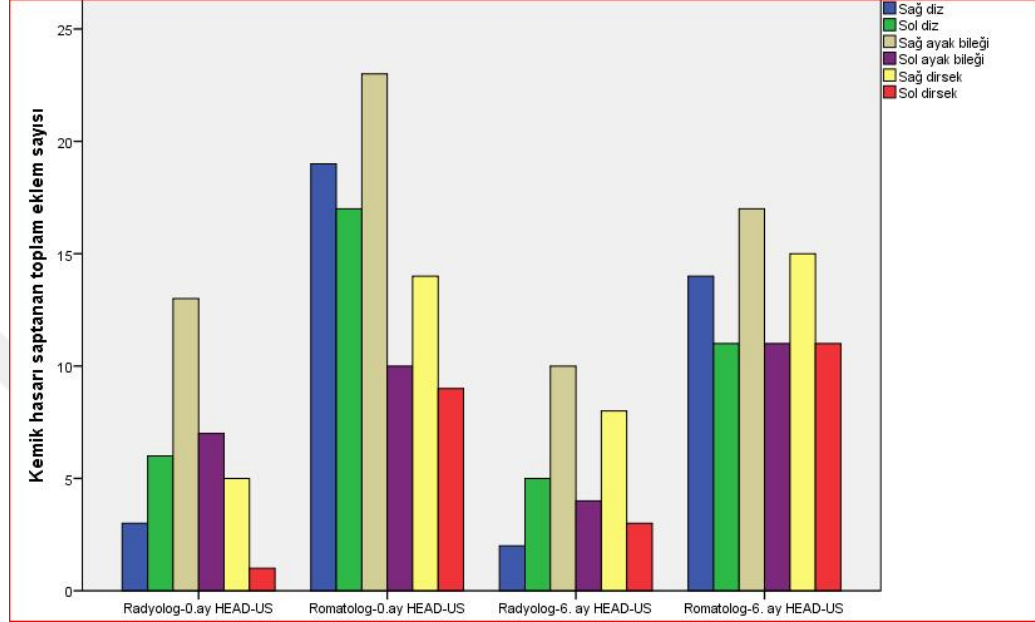
Şekil 6 Romatologun Eklemlerdeki 0 ve 6. Aydaki HEAD-US İle Sinoviyal Hipertrofi Saptanan Toplam Eklem Sayısının Radyologun Değerlendirmesi İle Karşılaştırılması



Şekil 7 Romatologun Tüm Eklemlerdeki 0 ve 6. Aydaki HEAD-US İle Kıkırdak Hasarı Saptanan Toplam Eklem Sayısı Radyologun Değerlendirmesi İle Karşılaştırılması



Şekil 8 Romatologun Tüm Eklemlerdeki 0 ve 6. Aydaki HEAD-US İle Kemik Hasarı Saptanan Toplam Eklem Sayısı Radyologun Değerlendirmesi İle Karşılaştırılması



4.6. Radyolog-Radyolog Kendi Arasındaki HEAD-US Skorunun 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi

Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde kıkırdak hasarı skorlama puanı ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizde kıkırdak hasarı skorlama puanı ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizde sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skorlama puanları ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi, kıkırdak ve kemik hasarı

skorlama puanları ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skorları arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kıkırdak hasarı skorlama puanı ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kemik hasarı skorlama puanı ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı skorlama puanları ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skorları arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki sinoviyal hipertrofi ve kıkırdak hasarı skorlama puanları ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skorları arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Radyologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki kemik hasarı skorlama puanı ile Radyologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13 Radyolog-Radyolog HEAD-US Korelasyonu

RAD-RAD- HEAD-US KORELASYONU-r değeri	0-6.AY					
	Sağ diz r	Sol Diz r	Sağ ayak bileği- r	Sol ayak bileği- r	Sağ dirsek r	Sol dirsek R
RAD HEAD-RAD HEAD-US-hipertrofi	0.12	0.46*	0.65*	0.32	0.75*	0.73*
RAD HEAD-RAD HEAD-US-kıkırdak hasarı	0.54*	0.74*	0.63*	0.62*	0.73*	0.65*
RAD HEAD-RAD HEAD-US--kemik hasarı	0.11	0.48*	0.68*	0.55*	0.26	0.56*

4.7. Romatolog-Romatolog Kendi Arasında HEAD-US Skorunun 0. Ve 6. Aylardaki Değerlendirmesi

Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde sinoviyal hipertrofi skarlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde kırık hasarı skarlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dizde kemik hasarı skarlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında güçlü oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizde sinoviyal hipertrofi skarlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizde kırık hasarı skarlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dizde kemik hasarı skarlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi ve kemik hasarı skarlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında güçlü oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ ayak bileğindeki kırık hasarı skarlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek

oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kıkırdak hasarı skorlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol ayak bileğindeki kemik hasarı skorlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında yüksek oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sağ dirsekteki kıkırdak ve kemik hasarı skorlama puanları ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki sinoviyal hipertrofi skorlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skorları arasında zayıf oranda pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Romatologun 0.aydaki HEAD-US ile sol dirsekteki kemik hasarı skorlama puanı ile Romatologun 6. aydaki HEAD-US skoru arasında orta şiddette pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14 Romatolog-Romatolog HEAD-US Korelasyonu

ROM-ROM-HEAD-US KORELASYONU-r değeri	0-6.AY					
	Sağ diz r	Sol Diz r	Sağ ayak bileği r	Sol ayak bileği- r	Sağ dirsek r	Sol dirsek r
ROM HEAD-ROM HEAD-US- hipertrofi	0.50*	0.32*	0.80*	0.22	0.74*	0.28*
ROM HEAD-ROM HEAD-US- kıkırdak hasarı	0.33*	0.70*	0.77*	0.58*	0.44*	0.10

ROM HEAD-ROM HEAD-US- -kemik hasarı	0.81*	0.43*	0.84*	0.64*	0.54*	0.45*
--	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

4.8. Radyolog Ve Romatologları Gözlemciler Arası 0. Ve 6. Aylardaki HEAD-US Skor Uyum

Hem dirsek, ayak bileği hem de diz eklemlerinde sinovit ve kıkırdak hasarını puanlamak için romatologlar ve radyologlar arasındaki uyum, 0. Ayda orta (Kw=0.42) ile iyi (Kw=0.78) arasında değişmekteydi. Hem dirsek, ayak bileği hem de diz eklemlerinde sinovit, kıkırdak ve kemik hasarını puanlamak için romatologlar ve radyologlar arasındaki uyum, 6. Ayda puanlarda orta (Kw=0.38) ile iyi (Kw=0.73) arasında değişiyordu (Tablo 15).

Tablo 15 Radyolog Ve Romatologları İnterobserver 0. Ve 6. Aylardaki HEAD-US Skor Uyum

HEAD-US			0.ay				6.ay	
	Total skor	Sinovit	Kıkırdak hasarı	Kemik hasarı	Total skor	Sinovit	Kıkırdak hasarı	Kemik hasarı
Dirsek								
KW	0.45 (0.20-0.73) **	0.65 (0.34-0.96) *	0.34 (0.09-0.66)	0.17 (0.10-0.44)	0.48 (0.21-0.73) **	0.38 (0.05-0.72) *	0.45 (0.15-0.75)	0.33 (0.02-0.64)
%uyum	71.43%	85.71%	71.43%	60.71%	71.43%	71.43%	75.00%	67.86%
Diz								
KW	0.28 (0.05-0.51) *	0.42 (0.13-0.70) *	0.26 (0.05-0.48)	0.23 (0.03-0.42)	0.35 (0.11-0.60) *	0.45 (0.16-0.74) *	0.73 (0.45-0.99) *	0.28 (0.01-0.57)
%uyum	60.71%	68.97%	57.14%	53.57%	64.29%	71.43%	89.29%	64.29%
Ayak Bileği								
KW	0.46 (0.14-0.78) **	0.78 (0.56-1.00) *	0.57 (0.27-0.87) *	0.40 (0.10-0.68)	0.56 (0.26-0.87) **	0.51 (0.20-0.82) *	0.12 (0.02-0.50)	0.41 (0.08-0.74) *

%uyum	75.00%	89.29%	78.57%	67.86%	78.57%	75.00%	60.71%	71.43%
-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

4.9 Radyologlar ve Romatologların İnterobserver 0. Ve 6. Aylardaki HEAD-US Uyumu

Dirsek, ayak bileği ve diz eklemlerindeki sinovit, kıkırdak ve kemik hasarını puanlamak için radyologların gözlemciler arası uyumu orta ($K_w=0.46$) ile iyi ($K_w=0.75$) arasında değişiyordu. Dirsek, ayak bileği ve diz eklemlerindeki sinovit, kıkırdak ve kemik hasarını puanlamak için gözlemci içi uyum orta ($K_w=0.43$) ile mükemmel ($K_w=0.84$) arasında değişiyordu (Tablo 16).

Tablo 16 Radyologlar ve Romatologların İnterobserver 0. Ve 6. Aylardaki

HEAD-US			0.ay-6.ay radyolog				0-6 ay romatolog	
	Total skor	Sinovit	Kıkırdak hasarı	Kemik hasarı	Total skor	Sinovit	Kıkırdak hasarı	Kemik hasarı
Dirsek								
KW	0.84 (0.62- 1.00)**	0.73 (0.44- 1.00)*	0.75 (0.43- 1.00)*	0.27 (0.15- 0.70)	0.70 (0.43- 0.96)**	0.80 (0.56- 1.00)*	0.34 (0.01- 0.69)	0.57 (0.26- 0.87)*
%uyum	92.86%	89.29%	92.86%	78.57%	85.71%	89.29%	67.86%	78.57%
Diz								
KW	0.34 (0.02- 0.68)	0.32 (0.04- 0.67)	0.66 (0.31- 1.00)*	0.36 (0.05- 0.77)	0.79 (0.52- 1.00)**	0.43 (0.09- 0.76)*	0.47 (0.21- 0.74)*	0.50 (0.20- 0.80)*
%uyum	67.86%	67.86%	89.29%	78.57%	92.86%	72.41%	71.43%	75.00%
Ayak bileği								
KW	0.48 (0.15- 0.81)*	0.57 (0.27- 0.87)*	0.46 (0.15- 0.80)*	0.70 (0.42- 0.97)*	0.56 (0.27- 0.84)*	0.84 (0.64- 1.00)*	0.65 (0.39- 0.91)*	0.71 (0.45- 0.96)*
%uyum	75.00%	78.57%	74.07%	85.71%	78.57%	92.59%	82.14%	85.19%

HEAD-US Uyumu

5. TARTIŞMA

Hemofili hastalarında eklem kanamasına bağlı hasarın erken tanı ve tedavisi kalıcı sakatlığı önlemede kritik rol oynar. Bu nedenle subklinik hemofilik artropatinin erken tespiti hastalar ve klinisyenler için çok değerlidir. Hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde eklem sağlığı skoru maliyeti olmayan uygulanması kolay bir tanı yöntemi olmasının yanında direkt grafi ile eklemde kalıcı değişiklikleri tespit etmek de mümkündür. Buna karşılık eklem sağlığı skorunun deneyimli biri tarafından yapılmasının gerekliliği ve zaman alıcı olması ayrıca direkt grafi ile hastaların radyasyona maruziyeti ve erken eklem değişikliklerin saptanamaması bu tanı yöntemlerinin en büyük dezavantajlarını oluşturmaktadır. Subklinik hemofilik artropati saptanmasında altın standard tanı yöntemi eklem MRG si olmasına karşılık bu tanı aracının da kolay ulaşılabilir olmayışı, zaman alıcı bir tetkik olması ve maliyeti nedeniyle hekimler için çok fazla tercih edilmemektedir. Eklem US yıllardır hemofili hastalarında akut dönem kanamaların değerlendirilmesinde başarı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda sadece kanamaların değil erken dönem eklem ve kemik hasarının saptanmasında HEAD US skorunun geliştirilmesi bu alanda çalışan hekim ve tedavi gören hastalara büyük avantaj sağlamıştır. HEAD US radyoloji uzmanı dışında US konusunda deneyimli bir hekimin uygulayabileceği bir tanı yöntemidir. Buna karşılık radyoloji uzmanı dışında sadece klinisyen ve fizyoterapistlerin HEAD US skorunu değerlendirdiği az sayıda çalışma bulunmaktadır.() Romatoid artrit ve osteoartrit gibi kronik eklem hasarı gelişen hastaları izleyen romatoloji uzmanlarının hemofilik hastaları değerlendirdiği herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle biz de ağır

tipteki hemofili hastaların subklinik hemofilik artropatilerini HEAD US ile tespit etmede radyoloji ve romatoloji hekimlerinin gözlem içi ve gözlemciler arası değerlendirmesi yanında HEAD US ile eklem sağlığı skorlama arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Hemofili hastalarında hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde HJHS skorları üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. (55,56,57,58) Çalışmaların çoğunda HJHS skorları kullanılarak ayak bileğinin en çok etkilenen hedef eklem olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, kapsamlı bir çalışmada ayak bileği eklemi dışında, diğer eklemlerdeki kanamaların HJHS skoru ile aralarında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. (58) Başka bir çalışmada ağır hemofilide eklem kanaması öyküsü olan hastaların %60,9'unda HJHS skorunun 0 olduğu bulunmuştur. Bu hastaların tümünün profilaksi aldığı tespit edilmiştir. (57) Bu çalışmalara paralel olarak çalışmamızda hastaların değerlendirildiği ikinci zaman dilimi olan 6. ayda sağ ayak bileğinde eklem kanaması sayısı artarken, HJHS skorunun azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalarda sağ ayak bileğinin en sık görülen hedef eklem olması bu hastalarda 6. ayda HJHS skoru azalmasına karşılık artan kanama sayısının bu hastalarda kanama atağı olarak değerlendirilen klinik bulguların kronik sinovite bağlı değişiklikler olabileceğini düşündürmüştür. HJHS skoru ile eklem kanama sayısı arasındaki bu tutarsız sonuçlar, hemofilik artropatiyi değerlendirmek için basit ve invaziv olmayan bir yöntem olan HEAD US'ın gerekli olduğuna işaret etmiştir.

Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmada HJHS skoru 0 olan hemofili hastalarında HEAD-US kullanılarak subklinik hemofilik artropatinin erken

dönemde saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmalardan Poonnoose ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada hemofili ve von Willebrand hastalığı olan 51 hastanın 55 eklemnin HJHS ve HEAD US ile değerlendirildiği bu hastalarda HJHS skoru 0 olan hastaların HEAD-US da sinoviyal dokuda değişiklikler izlendiği tespit edilmiştir. (4) İspanya’da yapılan bir başka çalışmada HJHS skoru 0 olan 167 asemptomatik hemofili hastasının yaklaşık %14’ünde HEAD-US ile en az bir eklemden subklinik hemofilik artropatinin tespit edildiği belirtilmiştir. Bu hastaların ortalama yaşı 24 olup %66’sında ağır hemofili tanısı vardı; bu hastaların %30’u primer profilaksi alıyordu. Sağ ayak bileğinde en çok etkilenen eklemdi. (55) Bir diğer çalışmada HJHS skoru 0 olan hastaların HEAD-US ile %4,7’sinin dirseklerinde, %5,7’sinin dizlerinde ve %16,8’inin ayak bileklerinde subklinik hemofilik artropatiler saptanmıştır. Bu çalışmada HEAD-US ile hem dirsekte hem de ayak bileğinde sinovit bulunurken, dirsek, diz ve ayak bileğinde kıkırdak hasarı yanında diz ve dirsekte kemik hasarı görülmüştür. Hemofilik hastaların tümü profilaksi alan çocuklardı. (57) Norveç’te yapılan çok merkezli kesitsel bir çalışmada, HJHS skoru 0 olan orta derecede hemofili hastalarının %5’inde HEAD-US’de subklinik hemofilik artropati saptanmıştır. (59) Çalışmamızda radyologlar HEAD-US kullanarak iki farklı zaman noktasında HJHS skoru 0 olan hemofili hastalarında özellikle diz ve ayak bileğinde %12 ila %34 arasında değişen oranda sinovit, kıkırdak ve kemik hasarını tespit etmişlerdir. Buna karşılık romatologlar HJHS skoru 0 olan hemofili hastalarında HEAD-US kullanarak iki farklı zaman noktasında diz, ayak bileği ve dirsek eklemlerinde %12 ila %56 arasında değişen oranda sinovit, kıkırdak ve kemik

hasarı saptamışlardır. HJHS skoru sıfır puanlı eklemlerde HEAD-US ile tespit edilen yüksek hemofilik artropati oranının hemofili hasta profilleri ve yaşla ilişkili olduğunu düşünülmüştür. Çalışmamızdaki tüm hastalar ağır hemofili tanısı alan sadece erişkin değil çocuk hastaları da kapsamaktaydı.

Hemofili hastalarında HJHS skoru ile HEAD-US arasındaki ilişkiyi araştırmak içinde birçok çalışma yapılmıştır. Ağır hemofili/von Willebrand hastalığı olan 51 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, araştırmacılar HJHS skoru ile US skorunun osteokondral hasarı saptamada orta düzeyde bir korelasyon ($r=0,45$) bulunurken, sinoviti saptamada arasında zayıf bir korelasyon ($r=0,26$) bulunmuştur. İtalya'da yapılan bir başka çalışmada 16 yaş üstü yetişkin 66 hemofili hastasının 203 eklemine değerlendirildiği HEAD-US ve HJHS skorları arasında iyi düzeyde bir korelasyon ($r=0.717$) bulunmuştur. (60) Türkiye'den yapılan bir çalışmada hem pediatrik hem de erişkin hemofili hastalarında subklinik hemofilik artropatiyi saptamada HEAD-US ve HJHS skorları arasında güçlü bir korelasyon ($r=0.847$) saptanmıştır. (61) Buna benzer bir başka çalışmada 14-33 yaş arası 70 hemofili hastasında diz eklemi için HJHS ile HEAD-US skoru arasında güçlü bir korelasyon ($r=0.825$) tespit edilmiştir. (62) Endonezya'da yapılan bir çalışmada kanadıkça tedavi alan hemofilili 120 çocukta HEAD-US ve HJHS puanları arasında orta düzeyde bir korelasyon ($r=0,65$) bulunmuştur. HEAD-US skorunda ayak bileği en çok etkilenen eklemdi, HJHS skorunda ise diz en çok etkilenen eklemdi. (63) Benzer şekilde bizim çalışmamızdaki 28 hemofili hastasında, özellikle kıkırdak ve kemik hasarını saptamada HJHS skoru ile HEAD-US skoru arasında orta ile iyi düzeyde korelasyon bulduk. Bulgularımız subklinik eklem

hasarının HEAD-US ile değerlendirilmesinde radyolog kadar romatologlarında başarılı şekilde değerlendirebileceğini göstermektedir.

Radyologların yanı sıra klinisyenler ve fizyoterapistler tarafından HEAD-US skoruna dayalı hemofilik artropati değerlendirmesinin gözlemciler arası uyumunu inceleyen çok az çalışma vardır. Martinoli ve arkadaşlarının hem gözlem içi hem de gözlemciler arası olacak şekilde 49 hastanın eklemi değerlendirdikleri çalışmalarında gözlemciler arasında HEAD-US ile sinoviyum, kemik ve kıkırdak hasarının değerlendirilmesinde iyi ve mükemmel düzeyde uyum bulurken osteokondral değişikliklerin değerlendirilmesinde gözlemciler arasında iyi düzeyde uyum bulmuşlardır. (54) Gözlem içi değerlendirmede sinoviyum orta-iyi düzeyde uyum olarak değerlendirilirken kıkırdak ve kemik iyi-mükemmel düzeyde uyum olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada üç ayrı eklem tek tek ele alındığında gözlemciler arası ve gözlem içi uyum dirsek ve dizde mükemmel iken ayak bileği için iyi düzeyde tespit edilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da radyolog ve romatologların kendi izlem aylarındaki karşılaştırmalarında diz ve dirsek eklemlerindeki sinoviyal kalınlaşma ve kıkırdak hasarını tespit etmedeki uyumu iyi düzeyde bulunmuştur. Bunun yanında HEAD-US protokolünün çift kör olarak değerlendirildiği 6 fizyoterapistin gözlemci olduğu bir başka çalışmada 21 hemofili hastasının 63 eklemi incelenmiştir. Sinoviyal hipertrofi ($Kw = 0.69$), eklem kıkırdağı ($Kw = 0.60$) ve kemik ($Kw = 0.74$) hasarını değerlendirmede gözlemciler arasında uyumun orta düzeyde olduğu bulunmuştur. Dirsek eklemiindeki sinovit ve diz eklemiindeki kemik hasarı skorlamasında mükemmel yakın ($Kw > 0.80$) uyum saptanmıştır Ayak bileği eklemi sinovit ve eklem

kıkırdağı hasarının skorlarının gözlemciler arası uyumun orta düzeyde olduğu bildirilmiştir. Eklem sağlığı skoru ile değerlendirilen dirsek ve ayak bileği eklemleri HEAD-US ile orta düzeyde korelasyon gösterirken, diz eklemi ile güçlü bir korelasyon göstermiştir. Bu hastalarda klinik skor ile HEAD-US arasında %19.30 oranında uyumsuzluk bulunmuştur. (64) Başka bir çalışma da, hemofilili hastalarda ortak değerlendirmeler konusunda radyolog ve radyolog olmayan uzmanlar arasında iyi bir uyum olduğunu gösterilmiştir. Son olarak Melchior ve arkadaşları, 62 hemofili hastasında eklem hasarı ve kanamanın saptanmasında hemofilik artropatinin erken bir göstergesi olarak power doppler US'ye dayalı bir skorlama kullanmıştır. (65) Doppler US'nin daha önce romatoid artrit hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada romatoid artrit hastaları kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Bu bulgularla uyumlu olarak, romatologların ve radyologların HEAD-US ile subklinik hemofilik artropati değerlendirmesinde gözlem içi uyumu iyi ile mükemmel düzeyde bulunurken gözlemciler arası uyumun orta ile iyi düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu sonuç HEAD US ile subklinik hemofilik artropati değerlendirmesinde romatologların radyolog kadar etkin olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın ana kısıtlılığı az sayıda hastada bu çalışmanın yapılmasıydı. Diğer kısıtlılıklar, hastaların kendi eklem kanamalarını kendilerinin kaydetmiş olmaları ve hastaların eklem durumunu altın standart MRG ile değerlendirme yapılmamış olmasıydı. Çok sayıda hemofili hasta ile gelecekte HEAD-US konusunda yapılacak kapsamlı çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak, bulgularımız HJHS sıfır puanlı eklemlerde HEAD-US skorunun hemofili hastalarında subklinik hemofilik artropatiyi saptamada kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamız HEAD-US ile hemofilik artropati değerlendirmesinde radyolog ve romatolog arası interobserver uyumun intraobserver uyumdan daha iyi olduğunu göstermiştir. Buna göre kas-iskelet sistemi US konusunda deneyimli romatologlar radyologlar kadar hemofilik hastalarda subklinik artropatinin erken saptanmasında hemofili ile uğraşan hekimlere yardımcı olabileceklerdir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın medyan yaşı 16 olup, yaş aralığı 6-22'dir.
2. Çalışmaya dahil edilen hemofili hastalarının %82'si (23 kişi) Hemofili A iken, %18'i (5 kişi) Hemofili B idi.
3. Çalışmamızdaki hastaların %64'ü primer, %36'sı sekonder profilaksi almaktaydı, profilaksi alan hastaların %14'ünde inhibitör pozitifliği vardı.
4. Çalışmaya katılan hastaların 25'inde (%90) hedef eklem varken, 3 ünde (%10) hedef eklem bulunmamaktaydı.
5. Hastaların içinde en sık görülen hedef eklem sağ ayak bileğiydi (%28)
6. 0. Ay klinik olarak eklem kanaması olan hasta sayısı 24 (%86) iken, 6. Ayda hasta sayısı 25 (%90) idi.
7. Hastaların 0. Ay HJHS skorlamasında 1 ve üstü puan alan hasta sayısı 19 (%68) iken, 6. ayda 14 hastanın (%50) HJHS skoru 1 ve üstü idi.
8. Radyologun 0. Ay HEAD-US değerlendirmesinde 21 hasta (%76) 1 ve üstü puan alırken, 6. ay değerlendirmesinde 23 hasta (%82) 1 ve üstü puan almıştır.
9. Romatologun 0. Ay HEAD-US değerlendirmesinde 24 hasta (%86) 1 ve üstü puan alırken, 6. ay değerlendirmesinde 23 hasta (%82) 1 ve üstü puan almıştır.
10. Sağ diz ve sağ ayak bileğinde eklem kanaması 6. Ayda 0. Aya göre anlamlı bir şekilde artmıştır. ($p<0,05$)

11. HJHS in sıfır puan aldığı eklemlerde, radyolog 0. ayda HEAD-US ile hastanın dirseğinde kemik hasarı, hastanın dizinde sinovit ve kemik hasarı, hastanın ayak bileğinde sinovit, kıkırdak ve kemik hasarı saptamıştır.
12. HJHS in sıfır puan aldığı eklemlerde romatolog 0. ayda HEAD-US ile hastanın dirseğinde kıkırdak ve kemik hasarı, hastanın dizinde ve ayak bileğinde sinovit, kıkırdak ve kemik hasarı buldu. HJHS in sıfır puan aldığı eklemlerde radyolog 6. ayda HEAD-US ile hastanın diz ve ayak bileğinde sinovit kıkırdak ve kemik hasarı saptamıştır
13. HJHS in sıfır puan aldığı eklemlerde romatolog 6. Ayda HEAD-US ile hastanın dirsek, diz ve ayak bileğinde sinovit kıkırdak ve kemik hasarı saptamıştır.
14. Çalışmamızda HJHS skoru 0 iken HEAD-US sinovit, kıkırdak ve kemik hasarı saptandığı hastalar mevcuttu bu durum HEAD-US skorunun hemofili hastalarında subklinik hemofilik artropatiyi saptadığını göstermektedir.
15. Hastaların kanama günlükleri tutularak belirtilen kanama sayısı 6. Ayda artmış olarak görülse de HEAD-US da değişiklik saptanmamıştır. Bu durum hastaların kronik eklem hasarı sürecinin kanama bulguları ile karıştırıldığını düşündürmektedir.
16. Radyolog ve Romatologların 0. ve 6. Aylarda gözlemciler arası uyumu orta ile iyi arasında değişti.
17. Radyolog ve romatologların gözlem içi uyumu iyi ile mükemmel arasında değişmekteydi.

18. Çalışmamız HEAD-US ile hemofilik artropati değerlendirmesinde radyologlar kendi içinde romatologlar kendi içinde tutarlı bulunmuştur.

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Hemofili Erken Artropati tespiti adı verilen HEAD-US skoru son yıllarda hemofili hastalarında başarı ile uygulanmaktadır. HEAD-US sonuçları ile klinik skorlama HJHS, Petterson skorlama ve MRG skorlama sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren artan sayıda araştırma bildirilmiştir. Buna karşılık HEAD-US skorlamasını klinisyenin mi yoksa radyologun mu kullanması konusunda yeterli sayıda araştırma olmadığından henüz bir uzlaşma yoktur. Romatologlar romatoid artritli hastaların eklemlerindeki hasarı US ile değerlendirme konusunda deneyimli olmalarına karşın, hemofili hastalarında eklem hasarını romatologun değerlendirdiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu amaçla ağır hemofili tanılı hastalarda romatolog ve radyolog tarafından yapılan HEAD-US sonuçlarının karşılaştırmalı değerlendirmesini yapmayı amaçladık.

Yöntem:

Çalışmamızda toplam 28 hemofili hastasının 56 diz, 56 dirsek ve 56 ayak bileği eklemi değerlendirmeye alındı. Tüm hastalar prospektif, longitudinal ve çift kör olarak 0. ayda daha önceden fizyoterapistten eğitim alan klinisyen (EY) tarafından

eklem muayenesi yapılarak HJHS skorlaması yapıldıktan sonra, çift kör olarak radyologlar ve romatologlar tarafından HEAD-US yapılarak eklem hasarı değerlendirildi. Aynı hastaların 6. ayda klinisyen (EY) tarafından tekrar HJHS'i yapıldı, tekrar çift kör olarak aynı radyolog ve romatolog tarafından HEAD-US yapılarak eklem hasarı skorlandı. Bu açıdan hastalar hem interobserver hem de intraobserver olacak şekilde farklı zaman dilimlerinde değerlendirilmiş oldu. Ağır tipte hemofili hastalığı olan hastaların iki HEAD-US değerlendirme arası eklem kanama sayıları, faktör düzeyleri, inhibitör varlığı, hedef eklemleri, yıllık kanama sayısı, hastane yatışı, dosya notlarından taranarak kaydedildi.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) program kullanılarak yapıldı.

Bulgular:

Radyologun 0. Ve 6. Aylardaki intraobserver uyumu orta($KW=0,34$) ile mükemmel ($Kw=0,84$) arasında değişmekteyken, romatologların ise 0. Ve 6. Aylardaki intraobserver uyumu orta($Kw=0,56$) ile mükemmel ($Kw=0,80$) arasında değişmekteydi.

Radyalog ve romatologun 0. Aylardaki interobserver uyumu orta ($Kw=0,28-0,46$) iken 6. Aydaki uyumu orta ($Kw=0,35-0,56$) idi.

Sonuç:

HEAD-US ile hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde intraobserver uyumun interobserver uyumdan daha iyi olduğunu gösterilmiştir. Romatologlar hemofilik artropatinin erken saptanmasında radyologlar gibi rol oynayabilirler.

Anahtar kelimeler: Hemofilik Artropati, HEAD-US, Romatolog

SUMMARY

Introduction and Aim: The HEAD-US score, called Hemophilia Early Arthropathy Detection, has been successfully applied in hemophilia patients in recent years. An increasing number of studies have been reported evaluating the relationship between HEAD-US results and clinical scoring HJHS, Petterson scoring and MRI scoring results. On the other hand, there is no consensus yet as there is not enough research on whether the clinician or the radiologist should use the HEAD-US scoring. Although rheumatologists are experienced in evaluating joint damage with US in patients with rheumatoid arthritis, there is no study in which a rheumatologist evaluated joint damage in patients with hemophilia. For this purpose, we aimed to make a comparative evaluation of the results of HEAD-US performed by a rheumatologist and a radiologist in patients with severe hemophilia.

Method:

In our study, 56 knee, 56 elbow and 56 ankle joints of 28 hemophilia patients were evaluated. All patients were examined prospectively, longitudinally and doubleblindly by a clinician (EY), who had previously received training from a

physiotherapist, and after HJHS scoring was performed, joint damage was evaluated by double-blind radiologists and rheumatologists by performing HEAD-US. HJHS was performed again by the clinician (EY) of the same patients in the 6th month. Joint damage was scored by performing HEAD-US again by the same radiologist and rheumatologist, double-blindly. In this respect, patients were 67 evaluated in different time periods, both interobserver and intraobserver. The number of joint bleeding, factor levels, inhibitor presence, target joints, annual number of bleeding, hospitalization, and file notes of patients with severe hemophilia were recorded between two HEAD-US evaluations. All statistical analyzes were performed using the SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) program.

Results:

The rate of bleeding in the right knee and right ankle at the 0th month was found to be significantly increased at the 6th month. According to the HJHS score in the right ankle, the rate of damage to the joint at 0 months increased significantly compared to the 6th month. No significant difference was found in terms of bleeding and HJHS score between the follow-up months in other joints. A moderately positive and significant correlation was found between the synovial hypertrophy and bone damage scoring points in the right ankle and the HJHS joint score by HEAD-US at 0 months in both the radiologist and the rheumatologist. While there was a high positive and significant correlation between the radiologist's score of cartilage damage in the right ankle by HEAD-US at month 0 and the HJHS joint score, a moderate correlation was observed in the evaluation of rheumatologists. A moderately positive and significant correlation was found

between the radiologist's and rheumatologist's score of cartilage damage in the left ankle and HJHS joint score by HEAD-US at 0 month. The intraobserver compliance of the radiologist at 0 and 6 months ranged from moderate (KW=0.34) to excellent (Kw=0.84), while the intraobserver compliance of the rheumatologists at 0 and 6 months was moderate (Kw=0.56) to excellent (Kw=0.80). While the interobserver compliance of the radiologist and rheumatologist at 0 months was moderate (Kw=0.28-0.46), the compliance at 6 months was moderate (Kw=0.35-0.56). Conclusion: It has been shown that intraobserver compliance is better than interobserver compliance in the evaluation of hemophilic arthropathy with HEAD-US. Rheumatologists can take an active role as radiologists in the early detection of hemophilic arthropathy.

Key words: Hemophilic Arthropathy, HEAD-US, Rheumatologist

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Emine

Soyadı: YILMAZ ORULLUOĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi: 2018-2023 Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

2011-2018 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2010 Mustafa Gürbüz Necat Bayel Anadolu Lisesi

1998-2006 25 Aralık İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

E-posta adresi:

Bilimsel Etkinlikleri:

1. 22-26 Mayıs 2022 Türk Pediatri Kongresi-Poster Sunumu- (OKS kullanımı sonrası Sinüs Ven Trombozu)
2. 5-9 ekim 2022- 66. Türkiye Milli Pediatri Kongresi-Poster Sunum-(Demir Tedavisine Dirençli Demir Eksikliği Anemisi(IRIDA))
3. 3.4-7 Nisan 2023 HEVES Kongresi -Sözlü Sunum

KAYNAKÇA

1. Roshni Kulkarni , J. Michael Soucie et al Pediatric Hemophilia: A Review.
Semin Thromb Hemost 2011; 37(7): 737-744
2. Rebecca Kruse-Jarres, Christine L. Kempton, Francesco Baudo et al Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. American Journal of Hematology 2017 Volume 92, Issue 7 695-705
3. Türk Hematoloji tanı ve tedavi kılavuzu: Temmuz 2011 sayfa 3-8
4. P M Poonnoose , P Hilliard, A S Doria et al Correlating clinical and radiological assessment of joints in haemophilia: results of a cross sectional study. Haemophilia (2016), 22, 925–933
5. H Pergantou , H Platokouki, G Matsinos et al, Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children, Haemophilia 2010 Jan; 16(1):124-9
6. Andrea S Doria , Shyamkumar N Keshava, Arun Mohanta et al Diagnostic accuracy of ultrasound for assessment of hemophilic , AJR 2015 Volume 204, Issue 3
7. Matteo Nicola Dario Di Minno, Gianluigi Pasta, Sonia Airaldi et al Ultrasound for Early Detection of Joint Disease in Patients with Hemophilic Arthropathy, J Clin Med. 2017 Aug; 6(8): 77.
8. Zülfikar B. Hemofili. 11. Uluslararası Türkiye Hemofili Kongresi İ, özet kitabı. 2014 giriş sayfası.

9. Boggio L. Hemofililer: Klinik bulgular tanı ve tedavi. Hematolog 2012; 2:24-50.
10. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. Semin Thromb Hemost. 2012; 38:727. 65
11. Suchitra S, Acharya M.D. Hemostatic Disorders. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed., Academic Press is an imprint of Elsevier, London, UK. 2016: 279-306.
12. DiMichele D. Hemophilia 1996: New approach to an old disease. Pediatric Clinics. 1996;43(3):709-36.
13. Pekçelen Y. Hemostaz Bozuklukları (21. Bölüm). İçinde: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T. Klinik Hematoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2003: 347-92.
14. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. Current opinion in rheumatology. 1998;10(1):86-90.
15. Steven M, Yogarajah S, Madhok R, Forbes C, Sturrock R. Haemophilic arthritis. QJM: An International Journal of Medicine. 1986;58(2):181-97.
16. Roosendaal G, Lefeber F. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2006; 12:117-21.
17. Arnold WD, Hilgartner M. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. JBJS. 1977;59(3):287-305.

18. Leslie R, Catherine M. Modern management of haemophilic arthropathy. British journal of haematology. 2007;136(6):777-87.
19. WFH. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005: www.wfh.org.
20. Kavakli K, Aydoğdu S, Omay S, Duman Y, Taner M, Capacı K, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. Haemophilia. 2006;12(1):28-35.
21. Utukuri M, Goddard N. Haemophilic arthropathy of the elbow. Haemophilia. 2005;11(6):565-70.
22. A. Sirivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunschoten, et al Guidelines for the management of hemophilia. 2013;Volume19, Issue1:e1-e47
23. Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia A and hemophilia B. Williams hematology 6th ed New York, NY: McGraw Hill Publishers. 2001. 20. Gitschier J, Lawn R, Rotblat F, Goldman E, Tuddenham E. Antenatal diagnosis and carrier detection of haemophilia A using factor VIII gene probe. The Lancet. 1985;325(8437):1093-4. 66
24. Gitschier J, Lawn R, Rotblat F, Goldman E, Tuddenham E. Antenatal diagnosis and carrier detection of haemophilia A using factor VIII gene probe. The Lancet. 1985;325(8437):1093-4. 66

25. Rodeck C, Morsman J. First-trimester chorion biopsy. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1984;39(6):361-2.
26. Kitchens C. Retropharyngeal hematoma in a hemophiliac. *Southern medical journal*. 1977;70(12):1421-2.
27. Kaan Kavaklı, Murat Yurdakök, Yurdakök Pediatri, Kalıtsal Faktör Eksiklikleri, Ankara. 2017: 3419-27.
28. Ewenstein B, Takemoto C, Warriar I, Lusher J, Saidi P, Eisele J, et al. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;89(3):1115-.
29. Rodriguez-Merchan E. Common orthopaedic problems in haemophilia. *Haemophilia*. 1999; 5:53-60.
30. Dutt K, Agarwal P, Singh R, Tomar VS. Haemophilic Pseudotumour: Surgical Management of a Rare Case. *Indian Journal of Surgery*. 2015;77(1):62-4.
31. Rahul Bhardwaj , Goutam Rath , Amit K. Goyal et al Advancement in the treatment of haemophilia. *Elsevier*;2018:Volume 118, Part A, 289-295
32. Ms Gilbert. Musculoskeletal complications of haemophilia: the Joint. *Haemophilia*;2000: Volume6, Issues1 Pages 34-37
33. Soreff J. Joint debridement in the treatment of advanced hemophilic knee arthropathy. *Clin Orthop Rel Res*. 1984; 191:179-184.
34. Gamble JG, Bellah J, Rinsky LA. Arthropathy of the ankle in hemophilia. *J Bone Joint Surg*. 1991; 73:1008-1015.

35. Friedman KD, Rodgers GM. Inherited Coagulation Disorders. Wintrobe's Clinical Hematology, WW, 2004; 1622–1638.
36. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar A.A, Jabbar K. J, Valentino L.A. Pathobiology of Hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2. Blood. 2004;104(7):42-49.
37. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N and Hoots W K. Pathogenesis of haemophilic synovitis : Experimental studies on blood- induced joint damage. Haemophilia 2007;13(3):10-13.
38. Roosendaal G, Vianen E. M, Marx J J M, Van Den Berg H M, Lafeber GJ PF, Bijlsma WJJ, Blood induced joint damage. Arthritis & Rheumatism. 1999;42(5):1025-1032
39. Brighton CT, Bigley EC Jr, Smolenski BI. Iron induced arthritis in immature rabbits. Arthritis Rheum, 1970;13:849-857.
40. Mankin HJ. The action of articular cartilage to injury and osteoarthritis. N Eng JMed. 1984; 29:1285-1295, 1335-1360.
41. Madhok R, Bennet D, Sturrock RD. Mechanisms of joint damage in an experimental model of hemophilic arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(9):1148-52.
42. York JR. Endocrine and hemoglobin arthropathies:Hemophilia.In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. Mosby. 1994;211-215.

43. Gündüz Ş, Kalyon AT ve ark. Hemofilik artrit. Fiziksel Ted Rehab Dergisi, 1992;16(3):176-179.
44. Speer DP. Early pathogenesis of hemophilic arthropathy: Evolution of the subchondral cysts. Clin Orthop Rel Res. 1984; 185:250-265.
45. Jean St-Louis MD, FRCPC, et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study; rpth:2022, Volume 6, Issue 2 e12690
46. Tuncer S. Hemophilic arthropathy. Turk J Haematol. 1997; 14:31-32.
47. Key JA. Hemophilic arthritis (bleeder's joints). Ann Surg 1932; 95:198-225
48. König F. Diseases of the joint in bleeders, especially with regard to the diagnosis. Clin Orthop Relat Res. 1967; 52:5-11.
49. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. Clin Orthop Relat Res. 1980;(149):153-159.
50. Pettersson H, Gilbert MS. Diagnostic imaging in haemophilia. Musculoskeletal and other hemorrhagic complications. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 1985:28-54
51. Erlemann R, Rosenthal H, Walther EM, Almeida P, Calleja R. Reproducibility of the pettersson scoring system. An interobserver study. Acta Radiol. 1989;30(2):147-51.

52. 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(2):237-44.
53. Hermann G, Gilbert MS, Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1992;158(1):119-23.
54. Carlo Martinoli, Ornella Della Casa Alberighi, Giovanni Di Minno et al Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). Thromb Haemost 2013;109(06): 1170-1179
55. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martín-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting
56. Jiménez-Yuste V, Álvarez-Román MT, Martín-Salces M, et al. Joint status in Spanish haemophilia B patients assessed using the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score. Haemophilia. 2019;25(1):144-153.
57. Daffunchio C, Galatro G, Rossi M, et al. Clinical and ultrasound evaluation of patients with haemophilia on prophylaxis. Haemophilia. 2021;27(4):641-647.
58. Groen W, van der Net J, Bos K, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. Haemophilia. 2011;17(5):783-790

- 59.Måseide RJ, Berntorp E, Astermark J, et al. Haemophilia early arthropathy detection with ultrasound and haemophilia joint health score in the moderate haemophilia (MoHem) study. *Haemophilia*. 2021;27(2): e253-e259.
- 60.De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Jimenez-Yuste V. Clinical assessment and point of care ultrasonography: How to diagnose haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2022;28(1):138-144.
- 61.Tamsel İ, Kavakli K, Özbek SS, et al. The value of ultrasonography in detecting early arthropathic changes and contribution to the clinical approach in patients of hemophilia. *J Clin Ultrasound*. 2022;50(3):428-432
- 62.Fang Y, Guo Y, Qin T, Luan Y, Zhang C. The Correlation Between the HEAD-US-C Score and HJHS in Hemophilic Arthropathy of the Knee. *J Ultrasound Med*. 2022; 9999:1-10
- 63.Prasetyo M, Moniqa R, Tulaar A, Prihartono J, Setiawan SI. Correlation between Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score and Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in patients with hemophilic arthropathy. *PLoS One*. 2021 Apr 7;16(4): e0248952.
- 64.Stephensen D, Classey S, Harbidge H, Patel V, Taylor S, Wells A. Physiotherapist inter-rater reliability of the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound protocol. *Haemophilia*. 2018;24(3):471-476.

65. D. Melchiorre, S. Linari, I. Biscoglio et al Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score.hemophilia.2011;17:112-117



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAM FORMU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır Hemofilili olgularda HEAD-ULTRASON ve Klinik skorlama ile eklem hasarının değerlendirilmesi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Zühre KAYA					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD. Çocuk Hematoloji BD. / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer:Ağır Hemofilili hastalarının eklemlerinin klinik olarak ve USG eşliğinde değerlendirildiği kesitsel bir çalışma - Bireysel araştırma projesi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10.07.2020	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	20.05.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 479	Toplantı tarihi: 13.07.2020					
	Ağır Hemofilili olgularda HEAD-ULTRASON ve Klinik skorlama ile eklem hasarının değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili düzeltilmesi istenilen belgeler ile araştırmamanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve ayrıca alınan bilrkişi görüşünün doğrultusunda uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurum	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

EK 2: OLGU RAPOR FORMU

**“AĞIR HEMOFİLİLİ OLGULARDA HEAD-ULTRASON VE
KLİNİK SKORLAMA İLE EKLEM HASARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ”** isimli çalışma için uygulanacak form;

- 1- Adı- Soyadı:
- 2- Dosya numarası:
- 3- Cinsiyet : Erkek
- 4- Doğum tarihi:
- 5- Tanı tarihi:
- 6- Tanısı : Hemofili A/Hemofili B
- 7- Faktör düzeyi :
- 8- Profilaksi başlanma zamanı :
- 9- Profilaksi miktarı (iu/kg)/tipi:
- 10- İnhibitör pozitifliği
- 11- Hedef Eklem :

EKLEM TİPİ	AĞRI	ŞİŞLİK	HAREKET KISITLILIĞI	KANAMA OLUP/OLMADIĞI	KANAMA OLDUYSA HANGİ TEDAVİYİ ALDIĞI	TARİH
SAĞ DİZ						
SOL DİZ						
SAĞ AYAK BİLEĞİ						
SOL AYAK BİLEĞİ						
SAĞ DİRSEK						
SOL DİRSEK						

EK KANAMA OLUP OLMADIĞI :

AMELİYAT OLUP OLMADIĞI :





