



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Savaş KANSOY

AĞIR HEMOFİLİ HASTALARINDA TEDAVİ MODELİNİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞEFİKA AKYOL

DANIŞMAN
PROF. DR. CAN BALKAN

İZMİR - 2016

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Savaş KANSOY olmak üzere, değerli öğretim üyelerine, kıdemlilerime, uzmanlarıma ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen; en zor anlarımda bana yol gösteren; desteğini ve güvenini benden esirgemeyen; beni her zaman yüreklendiren değerli hocam, tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Can BALKAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Olguları bulmamda ve buluşmamda yardımcı olan çocuk hematoloji poliklinik görevlilerinden başta Şükrü ÇELEN olmak üzere, hemşire, asistanlarına, çalışmaya katılan çocuklarımız ve ailelerine teşekkürlerimi sunarım.

İZMİR

Ekim 2016

Dr. Şefika AKYOL

ÖZET

AĞIR HEMOFİLİ HASTALARINDA TEDAVİ MODELİNİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Giriş: Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, kemiğin mikro yapısında bozulma ile karakterize ve kemik gücünde kayıp ve fragiliteye bağlı kırıklar ile sonuçlanan bir durumdur. Tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Osteoporoz; erkeklerde, kadınlardan farklı olarak daha az değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedir. Hemofili, X'e bağlı olarak kalıtılan ve erkek cinsiyeti etkileyen doğumsal bir kanama bozukluğudur. Son dönemde yapılan çalışmalarda, hemofili hastalarında osteoporozun önemli bir komorbidite faktörü olduğu gösterilmiştir.

Amaç: Profilaksi alan ve almayan hemofili hasta gruplarında biyokimyasal kemik markerlarının ve DEXA ile belirlenecek olan kemik mineral dansitelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bunun sonucunda; hemofili hastalarında kemik mineral dansitesinin ve kemik metabolizmasının normal popülasyona göre değerlendirmesi yanında profilaksi alan veya almayan grubun karşılaştırılması ile profilaktik tedavinin kemik metabolizması ve osteoporoz gelişimi üzerine etkisi değerlendirilecektir. Hemofilide daha etkin bir tedavi yaklaşımı ile artropatinin önlenmesi ve böylece uzun süreli toplumsal maliyetlerde azalmanın sağlanması hedeflenmektedir.

Hipotez: Hemofili hastalarında kemik metabolizması tedavi modelinden etkilenmektedir. Profilaksi alan grupta kemik döngüsü markerları ve kemik mineral dansitesi, kanadıkça tedavi alan gruba göre daha iyidir.

Yöntem: EÜTF Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 24'ü faktör konsantreleri ile profilaksi alan ve 12'si almayan olmak üzere toplam 36 hemofili hastasının kan örneklerinde kemik metabolizmasıyla ilişkili biyokimyasal parametreler(kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), Parathormon (PTH), Kalsitonin , D vitamini (25(OH) vit.D3) çalışılmış ve olgulara DEXA yöntemi ile kemik mineral dansitesi ölçümü yapılmıştır. Elde edilen tüm değişkenler SPSS yazılımı (Statistical Package for the Social Sciences, 20.versiyon,Chicago,IL,USA) kullanılmıştır.

Bulgular: Profilaksi grubundaki olguların ortalama yaşları $17,46 \pm 6,1$ (8-30) ve kanadıkça tedavi alanların ortalama yaşları $16 \pm 8,6$ (9-30) olarak bulundu. Vücut

ağırlığı (VA) değerlendirmesinde; profilaksi grubunun ağırlığının diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Benzer olarak beden kitle indeksi (BKI) değerlendirilmesinde de profilaksi grubunun BKI'lerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Profilaksi grubunun kemik mineral dansitesi (BMD) değerlendirmesinde ; L1-L4 Z skorları dikkate alınarak 5 olguda (%20,8) osteoporoz, 6 olguda (%25) osteopeni saptanmıştır. Olguların 13'ünün (%54,2) normal L1-L4 BMD değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Femur boynu BMD sonuçları ele alındığında ise; olguların Z skorları dikkate alındığında, 4 olguda (%16,7) osteoporoz, 11 olguda (%45,8) osteopeni varlığı saptanmıştır. Olguların 9'unun (%37,5) normal femur boynu BMD değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Kanadıkça tedavi almakta olan olgu grubunun BMD değerlendirmesinde; L1-L4 Z skorları dikkate alınarak 3 olguda (%25) osteoporoz, 3 olguda (%25) osteopeni saptanmıştır. Olguların 6'sının (%50) normal L1-L4 BMD değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Femur boynu BMD sonuçları ele alındığında ise; olguların Z skorları dikkate alındığında, 1 olguda (%8,3) osteoporoz, 3 olguda (%25) osteopeni varlığı saptanmıştır. Olguların 8'inin (%66,7) normal femur boynu BMD değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Tartışma: Kemik mineral dansitesi, çocukluk ve adölesan dönemi boyunca artar ve ortalama yirmili yaşlarda bir plato çizerek zirve kemik kitlesine ulaşılır. Zirve kemik mineral kitlesini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Sağlıklı çocuklar ve adölesanlarda yapılan pek çok çalışmada, normal vücut ağırlığı ve ağırlık ilişkili fiziksel aktivite en güçlü belirleyiciler olarak ortaya koyulmuştur.

Yaptığımız çalışmada, hastalara ait fiziksel bulgular değerlendirildiğinde; profilaksi grubundaki vücut ağırlığı kanadıkça tedavi alan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum beden kitle indeksi için de geçerlidir. Fakat kemik mineral dansitesi ve D vitamini düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Beden kitle indeksleri ele alındığında, kanadıkça tedavi alan grupta beden kitle indeksi ortalaması $18,4 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur ve bu değer zayıf olarak sınıflandırılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda düşük vücut ağırlığı ile artmış kırık riski varlığının birlikteliği bildirilmiştir. Öte yandan profilaksi grubunda beden kitle indeksi ortalaması $22,4 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur ve bu değer normal olarak sınıflandırılmaktadır. Buradan hareketle profilaksi alan grupta, beden kitle

indekslerinin daha yüksek olması nedeniyle kırık riski azalmış olarak değerlendirilebilir.

İki grup arasında 25(OH)VitD3 düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgulardan D vitamini düzeyi için alınan kan örneklerinin zamanlaması sonuçları etkileyebileceğinden, aynı mevsimsel şartlar içinde alınmasına dikkat edilmiştir. Profilaksi grubunda sadece 8 (%33,3) olguda ve kanadıkça tedavi alan grupta ise 6 olguda (%50) D vitamini düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır. Diğer olgularda D vitamini “Eksik+Yetersiz” olarak birleştirilerek ele alındığında; profilaksi grubunda 16 (%66,7) ve kanadıkça tedavi alan grupta ise 6 (%50) olguda D vitamini düzeyleri “eksik veya yetersiz” bulunmuştur. D vitamini, kalsiyum hemostazını düzenleyen 3 temel hormondan birisidir. Diğer hormonlar kalsitonin ve parathormondur. Zirve kemik kitlesine ulaşmada etkinliği yüksek bir hormondur. Olgu gruplarımızda, D vitamini düzeylerinin her iki grupta da $\geq$ %50 hastada “eksik veya yetersiz” olduğu bulunmuştur. Bu olgulardan BMD sonuçları normal olanların dahi izleme alınarak gelişebilecek osteoporoz ve osteopeni açısından yakın takipleri gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemofili, Profilaktik tedavi, Kanadıkça tedavi, Osteoporoz

SUMMARY

EFFECTS OF TREATMENT MODEL ON BONE METABOLISM IN SEVERE HEMOPHILIA PATIENTS

Introduction: Osteoporosis is defined as; systemic skeletal disorder that is characterized by low bone mass and deterioration of microarchitecture of bone tissue. Osteoporosis is the commonest metabolic disorder of bone and now is commonest public health issue in all over the world. Unlike women, osteoporosis is less evaluated in men and because of that being less treated. Hemophilia ; is a X-linked inherited bleeding disorder, that affects male gender. In recently performed studies; osteoporosis has been shown as an important comorbidity factor in patients with hemophilia.

Aim: In this study; we aimed to compare biochemical markers of bone and bone mineral density between patients with prophylactic treatment and those without. Therewith ; the effect of prophylactic treatment on bone mineral metabolism and osteoporosis will be evaluated. And besides that, the bone metabolism and bone mineral density of patients with hemophilia will be compared to the healthy population. Proceeding from the results, we aim to ensure more effective therapeutic approaches for hemophilia and long term reduction of social costs.

Hypothesis: Bone metabolism of patients with hemophilia is affected by the treatment modality. Bone turnover markers and bone mineral density of the group of profilactic treatment is better than the group of epizodic treatment.

Method: A total of 36 patients with hemophilia was evaluated about bone turnover markers and bone mineral density. These paatients are being followed by Ege University Hematology Oncology Department and 24 of them are taking prophylactictreatment while the other 12 are taking epizodic treatment. All the variables were analyzed with SPSS software (Statistical Package fort he Social Sciences, version 20,Chicago,IL,USA).

Results: The mean age of patients in the prophylaxis group was found 17.46 ± 6.1 (8-30) and the mean age of the patients in epizodic group was $16 \pm 8,6$ (9-30). In the assessment of body weight, the weight of the prophylaxis group were found to be significantly higher than other group ($p < 0.05$). Similarly, the body mass index

(BMI) assessment was found to be significantly higher in the prophylaxis group ($p < 0.05$).

In the bone mineral density assessment of prophylaxis group, 5 cases (%20.8) had osteoporotic and 6 cases (%25) had osteopenic Z scores of L1-L4 bone. 13 of the cases (%54.2) were found to have normal bone mineral density of L1-L4. When femoral neck bone mineral density results are discussed, 4 patients (%16.7) found to be osteoporotic and 11 patients (%45.8) found to be osteopenic. Also 9 cases (%37.5) were found to have normal femoral neck bone mineral density scores.

In the bone mineral density assessment of epizodic treatment group, considering the L1-L4 Z scores, 3 cases (%25) were found to be osteoporotic and 3 of them (%25) were osteopenic. 6 of the cases (%50) were found to have normal bone mineral density scores in L1-L4. When femoral neck bone mineral density results are discussed, 1 patient (%8.3) found to be osteoporotic and 3 patients (%25) found to be osteopenic. Also 8 cases (%66.7) were found to have normal femoral neck bone mineral density scores.

Discussion: Bone mineral density increases during childhood and adolescence, then at twenties the peak bone mass is reached with drawing a plateau. There are so many factors that affect peak bone mineral mass. In studies which have done with healthy children and adolescents, normal body weight and weight-related physical activity have been revealed as the most powerful determinants.

In our study, when the physical symptoms of the patients were evaluated; body weight was significantly higher in the prophylaxis group compared to the epizodic treatment group. This is also true for the body mass index. But in terms of bone mineral density and vitamin D levels were not significantly different two groups. Considering the body mass index, the average body mass index of epizodic treatment group was found 18.4 kg/m^2 which is classified as poor. In previous studies, an association between low body mass and increased risk of fracture has been reported. On the other hand, average body mass index of prophylaxis group have been found 22.4 kg/m^2 and this value is classified to be normal. Hence, the prophylaxis group have higher body mass index, considered as reduced risk of fractures.

The comparison of 25(OH)vitamin D3 levels between two groups has no significant difference. Because of the timing may affect the result of vitamin D levels, all the patients were taken care of within the same climatic conditions. In the

prophylaxis group only 8 patients (%33.8) and in the epizodic group only 6 patients (%50) have vitamin D levels within the normal limits. When the vitamin D levels are taken “deficient + insufficient”, in the prophylaxis group 16 patients (%66.7) and in the epizodic treatment group 6 patients (%50) have the vitamin D levels of deficient or insufficient. Vitamin D is one of the three main hormones that regulate calcium homeostasis. Other hormones are calcitonin and parathormone. Vitamin D has high effectiveness in achieving peak bone mass. In our patient groups , in both groups, the vitamin D levels was found to be deficient or insufficient almost >%50 of the patients. These cases , even the bone mineral density levels are normal, must be followed closely for the risk of osteoporosis and osteopenia development.

Key words: Hemophilia, prophylactic treatment, epizodic treatment, osteoporosis



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	vi
TABLolar DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kemik Metabolizması	4
2.1.1. İskelet Elemanları	4
2.1.2. İskelet Gelişimi.....	5
2.1.3. Kıkırdak Çoğalması ve Farklılaşması.....	6
2.1.4. Osteoblastlar	6
2.1.5. Osteoklastlar	8
2.1.6. Kemik Mineral Matriksinin Biyokimyası	9
2.1.7. Kemik Biçimlenmesi (Modeling) ve Yeniden Biçimlenmesi (Remodeling).....	10
2.2. Kemikğin Sistemik ve Lokal Regülatörleri	11
2.3. Osteoporoz	14
2.4. Hemofili	24
2.4.1. Tanım	24
2.4.2. Klinik Özellikler	24
2.4.3. Laboratuvar Bulguları.....	25
2.4.4. Tedavi Seçenekleri.....	26
2.4.5. Hemofili ve Osteoporoz	38
3. MATERYAL VE METOD	40
4. BULGULAR.....	42
4.1. Profilaksi Tedavisi Almakta Olan Grubun Verileri	42

4.2. Kanadıkça Tedavi Almakta Olan Grubun Verileri.....	44
4.3 Grupların Verilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi	46
4.3.1. Vücut Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırması.....	46
4.3.2. Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	47
4.3.3. Kemik Mineral Dansitesinin Karşılaştırılması	48
5.TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	56
KAYNAKÇA.....	57
EKLER.....	72
Ek 1: Olgu Rapor Formu	72
Ek 2: Etik Kurul Onayı.....	73
Ek 3: Özgeçmiş Formları.....	74
Ek 4: Sağlık Bakanlığı Çalışma Onayı.....	77

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Profilaksi grubu verileri.....	43
Tablo 4.2.	Kanadıkça tedavi alan grubun verileri.....	45
Tablo 4.3.	Yaş gruplarına göre kan kalsiyum normal değerleri (mg/dl).....	46
Tablo 4.4.	Yaş gruplarına göre kan fosfor normal değerleri (mg/dl).....	46
Tablo 4.5.	Alkalen fosfataz normal değerleri (U/L)	46
Tablo 4.6.	Yaş gruplarına göre kan parathormon normal değerleri (ng/L).....	46
Tablo 4.7.	Profilaktik ve kanadıkça tedavi alan grupların vücut ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.8.	Profilaktik ve kanadıkça tedavi alan grupların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	47
Tablo 4.9.	Yaş gruplarına göre 25(OH)Vit D3 normal değerleri	48
Tablo 4.10.	Profilaktik ve kanadıkça tedavi alan grupların BMD sonuçlarının karşılaştırılması	49

KISALTMALAR DİZİNİ

Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
ALP	: Alkalen Fosfataz
PTH	: Parathormon
25(OH)Vit D3	: 25 hidroksi vitamin D
VA	: Vücut ağırlığı
BKI	: Beden kitle indeksi
BMD	: Kemik mineral dansitesi
PTHrP	: Paratiroid hormon ile ilişkili peptid
IHH	: Indian hedgehog geni
BMPs	: Kemik morfogenetik proteinleri
FGF-23	: Fibroblast büyüme faktörü-23
NF-Kb	: Nükleer faktör kappa-B
RANKL	: Reseptör aktive edici nükleer faktör kappa-B ligandı
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
F-Aktin	:Filamentöz aktin
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
TGF-beta	: Transforme edici büyüme faktör beta
IL	: İnterlökin
IGF-BP	: IGF bağlayan protein
PTHr	: Parathormon reseptörü
VDR	: Vitamin D reseptörü
iCa	: İyonize kalsiyum
1,25(OH)Vit D2	: 1,25 dihidroksi vitamin D
CaSR	: Kalsiyum algılayıcı reseptör
BH	: Büyüme hormonu
OI	: Osteogenezis imperfekta
IJO	: İdiopatik juvenil osteoporoz
DEXA	: Dual X-ray
QCT	: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
aPTZ	: aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BT	: Bilgisayarlı tomografi

MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
dDAVP	: Desmopressin
EACA	: Epsilon aminokaproik asit
TDP	: Taze donmuş plazma
WFH	: Dünya Hemofili Federasyonu
WHO	:Dünya sağlık Örgütü
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
CI	: Güven aralığı
SD	: Standart sapma
HA	: Hemofili A
HB	: Hemofili B
HCV	: Hepatit C virüs

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, kemiğin mikro yapısında bozulma ile karakterize ve kemik gücünde kayıp ve frajiliteye bağlı kırıklar ile sonuçlanan bir durumdur. Tüm dünyada yaygın bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (1). Osteoporoz; erkeklerde, kadınlardan farklı olarak daha az değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedir. Daha önceki çalışmalarda, kalça kırığı olan erkeklerden sadece dörtte birinin kemik kaybı için tedavi aldığı ve sadece %11 kadarının (bu oran kadınlarda %70 iken) kemik dansitometri ölçümü (DEXA) yaptırdığı gösterilmiştir (2). Erkeklerde osteoporoz patogenezinde, kadınlardan farklı olarak postmenapozal döneme bağlı gelişen kemik kütlesi kaybı yoktur ve erkeklerin hedef kemik kütleleri daha yüksektir(3). Genellikle kırık oluşana kadar uyarıcı bir bulgusu olmamaktadır (4). Pek çok faktör azalmış kemik mineral dansitesine sebep olmaktadır. Bunlardan en önemlileri; ilerleyen yaş, kadın cinsiyet, kalıtsal özellikler, azalmış ağırlık ilişkili egzersiz ve immobilizasyondur (5). İmmobilizasyon, hem kemik yıkımını artırarak hem de kemik birikimini etkileyerek kemik mineral dansitesini etkiler. Önlenmesinde, yaşamın erken dönemlerindeki yeterli kemik kütlesi birikimi önemlidir. Geç çocukluk dönemi ve ergenliğin ilk dönemleri uygun kemik kütlesi birikimi için anahtar zamanlardır. Ergenliğin sonunda en yüksek kemik kütesine sahip olan kişiler, yaşlanma ile birlikte oluşan kemik kütesindeki düşüşe karşı en iyi korumaya sahip kişilerdir (6). Ağırlıkla yapılan egzersizler, çocukluk döneminde uygun kemik mineral kütlesi sağlamak için kritiktir hatta diyetle alınan kalsiyum miktarından daha etkilidir. Bunun tam mekanizması bilinmemekle birlikte, dinamik zorlanmaya bağlı olarak kemikte yapım ve yıkım arasında regülasyon oluşturduğu düşünülmektedir. Beklenmedik bir şekilde yüksek gerilimler osteojenik etki göstermektedir. Örnek olarak serebral palsili çocuklarda, düşük kemik dansitesinin önemli bir sebebi immobilizasyondur(7).

Hemofili, X'e bağlı olarak kalıtılan ve erkek cinsiyeti etkileyen doğumsal bir kanama bozukluğudur. Son dönemde yapılan çalışmalarda, hemofili hastalarında osteoporozun önemli bir komorbidite faktörü olduğu gösterilmiştir (8, 9). Bu noktada, uzamış immobilizasyon, ağırlıkla ilişkili egzersizlerin az olması ve komorbid enfeksiyonların hemofili hastalarındaki osteoporoz patogenezinde ana nedenler olduğu öne sürülmektedir (10). Hemofilik hastalardaki patogenetik mekanizma multifaktöriyeldir ve birincil olarak immobilizasyonu içermekle birlikte

hemofilik artropatik alanlardan kaynaklanan artmış preinflamatuvar sitokinler de etkilidir (11). Fakat bu konuda yeterli çalışma bulunmadığı için gerçek patogenetik mekanizma henüz net değildir. Ağır hemofili hastaları bazı nedenlerden dolayı, çocuklukta ve ergenlikte düşük kemik mineral dansitesi gelişimi için risk altındadırlar. Yakın zamana kadar bu hastalara sadece golf ve yüzme gibi bazı sporlar önerilmekteydi. Bu durum kemik matürasyonu için gerekli sitokinlerin yetersizliği ile sonuçlanmaktaydı. Bu tavsiyelerin son zamanlarda serbestleştirilmiş olmasına rağmen, bu kişiler yüksek etkili, ağırlık taşımakla yapılan egzersizlerde daha az yer almaktadırlar. Hatta bu durum, hemofilik artropatiye bağlı ağrı, şişlik ve eklem instabilitesi gibi değişiklikleri olan hastalarda daha da belirgindir (7). Ayrıca kontamine faktör konsantrelerinden dolayı hepatit C ile enfekte olan hastalarda da karaciğer hasarı ve vitamin D metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak düşük kemik mineral dansitesi riski söz konusudur (7, 12). Hemofili tanılı ve düşük kemik mineral dansiteli hastalarda kırık riski, osteoporozlu hasta popülasyonları ile karşılaştırıldığında 4-5 kat daha yüksektir (1). Özellikle Kuzey Avrupa’da pek çok ülkede ağır hemofilili hastalar için kabul edilmiş tedavi şekli “profilaktik faktör uygulaması”dır. Profilaksi almayan ağır hemofili hastaları her yıl yaklaşık 30-35 tane eklem kanaması yaşamakta ve ağır artropati gelişimi açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar (4). Etkilenmiş eklemlerin sayısının ve ağırlığının artması ile birlikte kemik mineral dansitesinde de anlamlı düşüş görülmektedir (9). Pek çok çalışmada profilaksi alan hastaların daha az sayıda kanama epizodu yaşadığı ve eklemlerinde artropatik değişikliklerin yerleşmesinin daha yavaş olduğu gösterilmiştir (13,14). Erken yaştan itibaren ve FVIII ya da FIX konsantrasyonu %1’in altına inmeyecek şekilde uygulanan profilaksi ile, kanamaların ve artropati gelişiminin önlenebileceği gösterilmiştir (4). Daha önceleri, profilaksi pahalı bir tedavi olduğu için geç başlanabilmekteydi. Fakat artık faktör konsantrelerine ulaşılabilirlik ve eldeki seçenekler artmıştır (15).

Bu çalışmada, profilaktik tedavi alan ve almayan hemofili hasta gruplarında biyokimyasal kemik markerlarının ve DEXA ile belirlenecek olan kemik mineral dansitelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bunun sonucunda; hemofili hastalarında kemik mineral dansitesinin ve kemik metabolizmasının normal popülasyona göre değerlendirilmesi yanında profilaksi alan veya almayan grubun karşılaştırılması ile profilaktik tedavinin kemik metabolizması ve osteoporoz gelişimi üzerine etkisi değerlendirilecektir. Hemofilide daha etkin bir tedavi yaklaşımı ile

artropatinin önlenelbilmesi ve böylece uzun süreli toplumsal maliyetlerde azalmanın sağlanması hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Metabolizması

İskelet sistemi, yüksek oranda dinamik ve devamlı olarak değişiklik ve rejenerasyonun görüldüğü bir sistemdir. Özelleşmiş kemik hücreleri, mineralize ve mineralize olmayan bağ doku matriksi, kemik iliği kavitesini, vasküler kanal ile kanalikülleri ve osteositleri bulunduran lakünaları içeren boşluklardan oluşur. İskelet sistemi ayrıca su içerir ve ağırlığının %25'ini oluşturur. Su içeriğinin iskelet sisteminin eşsiz güç ve esnekliğine katkısı büyüktür (16).

Kemik vücuttaki en sert dokulardan birisidir ve strese karşı koyma yeteneği itibariyle kıkırdak dokudan sonra ikinci sırada gelmektedir. Kemik dokunun üç temel fonksiyonu sayılabilir. Bunlardan birincisi mekanik fonksiyonudur. İskelet kaslarının tendonlarına yapışma yeri sağlaması ve kasların kontraksiyonu ile oluşan kuvvetlerin vücut hareketlerini sağlaması olarak açıklanabilir. İkinci temel fonksiyonu, koruyucu fonksiyonudur. Kranium ve toraks boşluğundaki iç organların ve yumuşak dokuların korunması ve kemik iliğini barındırarak kan elemanlarının oluşumuna uygun ortam sağlaması koruyucu fonksiyonunu açıklar. Üçüncü önemli fonksiyonu ise, metabolik fonksiyonudur. Bu da kalsiyum, fosfor ve diğer iyonları depolanması ve bunların vücut sıvılarındaki homeostazlarının sağlanması olarak tanımlanabilir(17, 18).

2.1.1. İskelet Elemanları

Omurgalı iskeleti aksiyel ve appendiküler olarak iki bileşenden oluşur. Aksiyel bileşen kafatası, omurga, göğüs kemiği ve kaburgadan oluşur. Appendiküler bileşen ise, uzun kemikler ve bunların eklerini içermektedir(19).

Tüm iskelet yapısının dış kısmını oluşturmakta olan kortikal kemik, yoğun ve kompakttır. Kortikal kemik, iskelet ağırlığının %80'ini oluşturmaktadır ve temel fonksiyonu mekanik dayanıklılık sağlamak olmakla birlikte, ağır ya da uzamış mineral defekti olan durumlarda metabolik aktiviteye de katkıda bulunur.

Süngerimsi trabeküler kemik, uzun kemiklerin içinde özellikle de uçlarında, vertebraların gövdeleri boyunca ve pelvis ile diğer büyük yassı kemiklerin iç kısımlarında bulunur. Özellikle vertebralarda mekanik destek olarak önemli katkısı

mevcuttur. Öte yandan kortikal kemiğe göre daha aktiftir ve akut mineral yetmezliği durumlarında başlangıç mineral içeriğini sağlar.

2.1.2. İskelet Gelişimi

Yassı kemikler, un-diferansiye mezenkimal dokulardan intramembranöz kemik yapımı ile gelişir. Diğer aksiyal ve appendiküler kemikler ise, kıkırdak dokunun kalıp olarak kullanıldığı çok basamaklı bir yapım ve yıkım reaksiyonu sonucu oluşur. Bu şekilde, kıkırdak dokudan kaynaklanan kemik formasyonu endokondral kemik formasyonu olarak adlandırılır.

Kıkırdak, iskelet dokuları arasında kondrositlerin aralıklı olarak bölünerek büyümesi nedeniyle benzersiz bir yapıya sahiptir. Uzunlamasına kemik büyümesi, büyüme plaklarında kondrositlerin bölünmesi ve boyutlarının büyümesi ile kıkırdak plağın uzaması sonucu gelişir. Bu esnada kondrositler büyürler, sütunlar oluştururlar ve apoptoza uğrarlar. Bu hücreler tarafından oluşturulan boşluklar arasına kemik iliği hücreleri yerleşir ve daha sonra mineralizasyon gelişir. Osteoblastlar kıkırdak kalıp içine yerleşirler ve burada ekstrasellüler matrikste kalsifiye olurlar. Zaman içinde oluşturulan bu kemik yapı, osteoklastlar tarafından rezorbsiyona uğrar ve osteoblastlar tarafından yapılan matür trabeküler kemik ile yer değiştirir. Bu süreç ile hem süngerimsi kemik oluşumu gerçekleşir hem de kemik iliği kavitesinin genişlemesi ile aynı anda kemik boyutlarında artış görülür.

Uzun kemikler, özellikle femur ve tibia, gün içindeki fiziksel aktivitenin büyük bir kısmını üstlenirler ve iskelet hareketliliği için kritik öneme sahiptir. Büyüme, primer olarak gelişen kemik uçlarındaki epifiz ile birlikte diafizde uzama ile gelişir. Epifizlerin uç kısımları hyalin kıkırdak (eklem kıkırdağı) ile kaplıdır. Uzun kemiklerin boyuna büyümesi, epifiziyal plaklarda endokondral ossifikasyon ile gerçekleşir. Uzunlamasına kemik büyümesi; büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), tiroksin ve paratiroid hormon gibi çok çeşitli hormonlar tarafından uyarılır.

İskelet gelişimi ayrıca, vasküler endotelial büyüme faktörü tarafından uyarılan kemik için kan damarları oluşumunu ve avasküler kıkırdak dokusunun yüksek oranda vasküler kemik dokusuna dönüşümünü gerektirir.

2.1.3. Kıkırdak Çoğalması ve Farklılaşması

İskeletin başlangıçtaki oluşumu, önce kıkırdak sonra kemik olarak, çok sayıda genin ardışık olarak aktivitesini gerektirir. Homeobox ailesinden genler (Hox, MSX, DLX) başlangıçtaki farklılaşmadan sorumlu oldukları gibi iskelet dokularının büyümesinin sürdürülmesini de sağlarlar. Paratiroid hormon ile ilişkili peptid(PTHrP) ve Indian hedgehog (IHH) genleri arasındaki kompleks etkileşim, kıkırdak büyüme plağının gelişmesi ve regülasyonu için kritik öneme sahiptir (20). Ayrıca notch sinyalleri de kondrosit çoğalmasında ve kemiğe dönüşümünde önemlidir (21). Kemik morfogenetik proteinleri (BMPs), kemik yapımını stimüle ederler, fakat düzenli büyümede büyümenin durdurulduğu ya da istenmeyen iskelet dokularının temizlendiği aralıklar bulunmalıdır.

Fosfatın, uzun zamandır mineralizasyonda önemli rol oynadığı bilinir, bunun yanında kıkırdak çoğalma ve farklılaşmasını etkileyebilir (22). Fosfat regülasyonunda en önemli faktörün fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) olduğu ve bunun da muhtemel olarak diğer fosfatoninler ile iskelet gelişiminde bir rol oynamakla birlikte kalsiyum regülasyonu yapan hormonlar ile kemik, böbrek ve bağırsaklarda yapılan fosfor homeostazında da rol oynadığı düşünülmektedir (23).

2.1.4. Osteoblastlar

Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca yapım ve yıkım bir denge halinde bulunur ve yapım, yıkımı karşılayamazsa veya denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda kayıp ortaya çıkar. Kemik dokudaki yapım ve yıkım süreçleri temel olarak osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından yönetilir. Osteoblastlar kemik matriksinin organik kısmının sentezinden sorumludurlar; kemik doku oluşumu ve kemik boy büyümesinde görev alırlar(24). Osteoblastlar, aynı zamanda kemik iliği stromal hücreleri, kondrositler, kas hücreleri ve adipositlere de dönüşen multipotent mezenkimal kök hücrelerden köken alırlar (25). Osteoblast progenitörleri, kemik iliğinin stromal mezenkimal öncül hücrelerinden kaynaklanabildikleri gibi, kan damarlarının endotelial tabakasına yapışık haldeki perisit olarak adlandırılan mezenkimal hücrelerden de kaynaklanabilir(26). Ayrıca, kan damarlarının dış tabakalarında bulunan osteoblastların mezenkimal kök hücre öncülleri aynı zamanda kan damarlarının yapımında da kritik öneme sahiptir (27). Öncüllerin matür

osteoblastlara dönüşme sürecinde, ardışık bir dizi reaksiyon ile bölünme potansiyeli yüksek olan hücrelerden son derece özelleşmiş ve artık bölünmeyecek olan hücrelere doğru ilerleme izlenir. Bu sürecin başlangıcında, limitsiz kendini yenileme kapasitesine sahip olan mezenkimal kök hücrelerin asimetrik bölünmesi ile, başka kök hücreler ve daha kısıtlı kendini yenileme kapasitesinin yanında artmış proliferasyon kapasitesine sahip hücrelerin oluşumu izlenir. İlerleyen evrelerde, farklılaşma artarken çoğalmanın azaldığı görülür.

Kemik oluşum ve remodeling aşamaları için gerekli olan tip 1 kollajen, diğer non-kollajenöz proteinler ve proteoglikanları salgırlar (28). Bu aşamada; kemik doku yapım-yıkım dengesi, büyüme plağındaki kondrositlerin değişimi ve mineralizasyon gerçekleşir. Osteoblastların sistemik aktivasyonu; büyüme hormonu, interlökinler ve paratiroid hormon tarafından gerçekleşir (29).

Osteoblastlar, fonksiyonel ve morfolojik olarak heterojendir (30). Kemik yapımının hızlı dönemlerinde, sütun gibi bir yapıda ve bol miktarda endoplazmik retikulum içerir bir yapıya sahip olabilirler ve hızlı bir şekilde kollajen sentezledikleri görülür. Öte yandan kemik formasyonun yavaşladığı dönemlerde, daha yassı ve metabolik olarak daha az aktif bir hal alırlar. Farklılaşması tamamlanmış osteoblastların yönlendirmesi ile kemik yüzeyinde kollajen ve non-kollajen proteinler birikir ve mineralizasyona uygun hale gelirler. Mineralizasyon bundan birkaç gün sonra görülür, böylelikle kollajene çapraz bağlanma ve geniş, güçlü lif yapıları oluşturmak için zaman kazandırılmış olur.

Osteoblastların %80'i apoptozis ile yaşamını yitirir. Kalan kısmı ise, ya dağılıp hareketsiz kemik bölgelerini örten astar hücrelerine ya da mineralize matriksteki lakünlere gömülüp osteosit hücrelerine dönüşür. Astar hücreleri, osteositler ile irtibat halinde kalır ve böylece gerektiğinde remodeling sırasında aktivasyon sinyalinin nakledilmesi için kullanılabilirler.

Osteositlerin mineralize matriks içine gömülme sürecinde, dramatik morfolojik değişiklikler gerçekleşir. Bu değişiklik sırasında ortalama elli tane, hücre gövdesinden kaynaklanan sitoplazmik ince uzantı gelişir ve osteosite nöronal hücrelere benzer bir yapı sağlar (31). Bu uzantılar, yakınlardaki osteositlerin uzantıları, kemik yüzeyindeki astar hücreleri, kemik iliğinin endotelial ve sellüler elemanları ile gap junctionlar aracılığı ile bağlantı sağlar. Daha kısa yaşamları olan ve kemik yüzeyinin küçük bir alanında yerleşen osteoklastlar ve osteoblastların aksine, osteositler tüm iskelete yayılmışlardır ve yaşam süreleri daha fazladır (32).

Osteositler ve dendritik uzantıları jel benzeri bir matriks ile çevrelenmişlerdir ve periferik dolaşım ile devamlılıkları bu şekilde sağlanır (33). Solütlerin kanaliküler-laküner sistem arasındaki transportu; hidrolik basınç, difüzyon ve mekanik kuvvetlerin katkısı ile sağlanır. Osteositler sayesinde, sıvıların yer değiştirmesinin yarattığı gerilme stresleri matriksten iskelete iletilir ve mekanik kuvvetlere kemiğin adaptasyonu sağlanmış olur. Silialar, osteositler ile kollajen arasında bağlantı oluşturur ve böylece sıvıların yer değişikliklerini algılamaları sağlanır. Osteositler tarafından kemik formasyonunu düzenleyen büyüme faktörleri salgılanır. Matür osteositler tonik olarak sklerostin sentezlerler ve bu şekilde kemik formasyonunun inhibisyonu sağlanır. Öte yandan kemiğe uygulanan mekanik kuvvetler etkisiyle osteositlerden sklerostin sentezi durdurulur ve kemik yüzeyinde kemik yapımı indüklenir (34).

2.1.5. Osteoklastlar

Osteoklastlar kıkırdak ve kemik dokunun rezorpsiyonundan sorumludurlar. Morfolojik ve fonksiyonel olarak diğer monositik fagositer hücrelere benzerler ve kemiğe özgün makrofajlar gibi çalışırlar. Osteoklastların gelişimi, hematopoetik kök hücrelerin makrofaj serisinden uygun uyarılar ile olmaktadır. Bu uyarılar arasında en önemlisi, ortamda osteoblastların bulunmasıdır. Reseptör aktive edici nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) ligandı (RANKL) ve makrofaj koloni- stimüle edici faktör (M-CSF); osteoklastların gelişimi, fonksiyonu ve yaşamlarını sürdürmelerii için en önemli iki sitokindir (35). Ayrıca sistemik uyarılar arasında 1,25-dihidroksi vitamin D3, paratiroid hormon ve tümör nekrotizan faktör (TNF) bulunmaktadır. Bunlara ek olarak sitokinlerden interlökin-6 ve interlökin-11 osteoklast hücre gelişiminde etkilidirler (36).

Osteoklastların olgunlaşması sırasında, hücre iskeletinde dramatik değişiklikler meydana gelir. Filamentöz aktin (F-Aktin), podozomları oluşturmak üzere organize olur. Podozomlar, osteoklast adezyon ve migrasyonunu sağlayan yüksek oranda dinamik yapılardır. Osteoklastlar kemik üzerine yapıştıkları zaman, F-Aktin tarafından kapanma bölgesinde halka yapısı oluşturulur (aktin-halkası) ve osteoklast plazma membranı ile yapıştığı kemik arasında sıkı bir yapışma sağlanmış olur (37). Bu kapanma zonu, özelleşmiş bir plazma membranı kapanma alanını çevreler ve böylece osteoklast ile altında yer alan kemik matriksi arasında izole

rezorptif bir mikroçevre oluşturulmuş olur. Bu işlem sırasında, protonlar ve lizozomal enzimlervektörel olarak rezorpsiyon lakünasına sekrete edilirler ve böylece kemik minerali ile organik matriksin sindirimi sağlanmış olur (38).

2.1.6. Kemik Mineral Matriksinin Biyokimyası

Kemik, kalsiyum ve fosfatın hidroksiapatit kristalleri halinde bulunduğu düzenli bir kollajenmatriksten oluşur. Kollajen lameller olarak birikir ve hem kendi içinde hem de üçlü sarmal kollajen molekülleri arasında oluşan multipl çapraz bağlar ile güçlendirilir. Bu çapraz bağlar piridinollerdir ve bozulmaya dirençlidirler. Ayrıca kemik rezorpsiyonu sırasında salınırlar ve serum ve idrarda ölçülebilirler.

Matrikste aynı zamanda non-kollajen proteinler bulunur, bu proteinler mineralizasyonun regülasyonu ve kollajen omurganın güçlendirilmesi için kritik öneme sahiptirler (39). Kalsiyum bağlayan proteinler, osteokalsin (kemik Gla proteini) ve matriks Gla proteinini içerir; pıhtılaşma faktörlerine benzer şekilde, gama karboksiglutamik asit içerirler ve vitamin K bağımlıdır. Bu proteinler mineralizasyonu geciktirip kemik matriksinin olgunlaşmasına zaman tanıyabilirler. Osteokalsin, osteoblastların en spesifik protein ürünü olmakla birlikte osteokalsin genlerini devre dışı bırakmak, iskelet büyümesi ve mineralizasyonuna zarar vermez (40). Aksine, osteokalsin genleri devre dışı bırakılmış farelerde, artmış kemik yapımına bağlı olarak iskelet kütesinin arttığı görülmüştür. Kemik sialoprotein ve osteopontinin her ikisi de kalsiyum ve kollajen ile bağlanır ve osteoklastların kemik yüzeyine yapışmasında rol oynadıkları düşünülmektedir.

Kemik minerali, kompleks ve çoğu zaman tamamlanmamış hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Bu kristaller; iskeletin büyüdüğü çevreye bağımlı olarak, karbonat, florur ve daha pek çok eser mineralden barındırabilir. Minimal mikrohasar ile gerginlik ve yeniden biçimlenmeye giden bir yapıya uygun şekilde rölatif olarak küçüktürler. Mineralizasyon, sadece kollajen fiberlerin parçalanması ile değil, aynı zamanda kemik kristal yüzeyinde bulunan pirofosfat gibi maddeler tarafından da sınırlandırılmaktadır.

2.1.7. Kemik Biçimlenmesi (Modeling) ve Yeniden Biçimlenmesi (Remodeling)

Büyüme ve gelişme esnasında, iskeletin şeklini kazanmak üzere biçimlendirilmesi; bir bölgeden kemiğin uzaklaştırılıp başka bir bölgede biriktirilmesi ile sağlanır ve bu sürece “modeling - biçimlenme”adı verilir. İskeletin olgunluğa erişmesinin ardından, rejenerasyon aynı lokasyonda eski ve yeni kemik arasında yer değiştirme ile sağlanır ve bu süreç de “remodeling-yeniden biçimlenme” olarak adlandırılır (41). Remodeling ile erişkin iskeleti her 10 yılda bir tam rejenerasyona uğrar.

Remodeling, iskelet gelişiminin erken safhalarında başlar. Endokondral remodeling ile,rölatif olarak zayıf spiküllerden oluşan spongiöz(süngerimsi kemik, güçlü trabeküler kemiğe dönüşür. Haversian remodeling, daha büyük kemiklerin kortekslerinde görülür ve muhtemelen kemik yüzeyine uzak hücrelerin yaşamını sürdürmesi için gereklidir.

Kemiğin uzaklaştırılması (rezorbsiyon), osteoklastların görevi iken yeni kemik yapımı osteoblastların görevidir. Her iki süreç de osteositler tarafından kontrol edilir (42).

İskelet büyümesi ve kemik şeklindeki değişiklikler modeling süreci tarafından düzenlenir. Uzunlamasına büyüme, çocukluk ve adölesan dönemde; kıkırdığın uç plaklarda büyümesi ile gerçekleşir. Kemik genişliğinin artması ise periost apozisyonu ile sağlanır. Çocukluk çağında, bu sürece endosteal rezorpsiyon eşlik eder. Endosteal yüzey, kemik iliği ile temas halindedir ve endosteal rezorpsiyon, kemik iliği boşluğunda eşlik eden genişleme ile sonuçlanır. Puberte ve erişkinliğin erken döneminde, endosteal apozisyon ve trabeküler kalınlık artışı ile maksimum iskelet kütlesi ve gücü sağlanır (43). Bu süreçler, lokal ve sistemik olarak üretilen faktörler ve mekanik kuvvetler tarafından etkilenir.

Erişkin iskeletindeki remodelingin amacı net değildir, ama büyük oranda ölü osteositlerin temizlenmesi, oksijen ve besin desteğinin devamı, matriks hidrasyonunun uygun şekilde sağlanması, hasarların onarılması ve böylece aşırı yaşlanmanın ve sonuçlarının önlenmesi amaçlanmaktadır. Pozitif dengeye sahip remodeling, büyümekte olan iskelette de görülür. Burada amaç, erişkin iskeletinde görüldenden oldukça farklıdır ve trabeküler kalınlık artırılırken kemik iliği kavitesinin de genişletilmesi amaçlanır (44). Remodeling sürecinin aşamaları (yıkım, tersine çevirme, yapım) farklı uzunluklara sahiptir. Yıkım, muhtemelen iki hafta devam

eder. Tersine çevirme fazı, dört ya da beş haftada sonlanırken; yapım fazı, yeni kemik yapısal ünitesi tamamen oluşana kadar dört aya kadar devam edebilir. Çünkü kemik yıkımı, yapımından hem daha hızlıdır, hem de daha önce gelmektedir.

Yıkım -kemik remodeling döngüsü, osteoklast üretimi ve belirli bir bölgede toplanması ile başlar. Fizyolojik koşullar altında bu bölgedeki tamir ihtiyacından kaynaklanabilirken, patolojik koşullar altında bölgeler rastgele ve uygunsuz olarak hedeflenmiş olabilir.

Tersine çevirme -osteoklastik yıkımın tamamlanmasının ardından, mononükleer hücrelerin kemik yüzeyinde belirlediği bir tersine çevirme fazı izlenir. Bu hücreler tarafından yüzey, yeni osteoblastlara ve tekrar kemik yapımına hazırlanır. Glikoproteinden zengin materyalden oluşan bir tabaka ile yıkılan yüzey kaplanır ve osteoblastların yapışabileceği bu tabaka çimento hattı olarak adlandırılır. Bu süreçte osteopontin anahtar protein olabilir (45). Bu hücreler tarafından aynı zamanda osteoblast farklılaşması ve göçü için gereken sinyaller de sağlanabilir.

Yapım -yapım aşaması, osteoblastların rezorpsiyon sonlanana ve yeni kemik yapısal ünitesi tam olarak şekillenene kadar yıkım alanlarında bulunması ile karakterizedir. Bu süreç tamamlandığında, yüzey düzleşmiş astar hücreleri ile kaplanır ve bu hücreler, az miktarda hücrel aktivitenin görüldüğü ve bir sonraki remodeling döngüsüne kadar sürecek olan uzamış bir dinlenme evresine girerler.

Mineralizasyon - yeni yapılan bir osteoid ortalama iki hafta sonra mineralize olmaya başlar. Bu süreç matriks moleküllerinin birikimini içerir. Başlangıçta hızlı bir şekilde gerçekleşen mineralizasyon daha sonra yavaşlar. Kemik yapısal ünitesinin tamamen mineralize olması için birkaç yıl gerekir.

2.2. Kemikğin Sistemik ve Lokal Regülatörleri

Kemik hücrelerinin doğum, ölüm ve fonksiyonları pek çok sistemik hormon, sitokin, büyüme faktörü ve lokal sinyal tarafından etkilenir. Majör sistemik regülatörler olarak kalsiyum düzenleyen hormonlar; paratiroid hormon(PTH, parathormon), kalsitriol, büyüme hormonu/ insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tiroid hormonları ve cinsiyet hormonları sayılabilir. IGF'lerin lokal ve sistemik etkileri mevcuttur. Bunun yanında, prostaglandinler, transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta, morfogenetik proteinler ve sitokinlerin lokal etkinlikleri ön plandadır.

Paratiroid hormon -Sistemik bir hormon olan PTH, etkisini osteoblastlar üzerinden gerçekleştirir ve osteoblastlardan kollajenaz sentez ve salgısını uyarır, osteoklast farklılaşmasını etkiler, osteoklastların kemik matriksi ile temasını sağlayarak kemik yıkımına neden olur. PTH kalsiyum homeostazında en önemli regülatördür. Kemik rezorpsiyonunu uyararak, renal tübüler kalsiyum geri Emilimi ve renal kalsitriol yapımını artırarak serum kalsiyum konsantrasyonunun devamlılığını sağlar. PTH, düşük dozlarda aralıklı olarak uygulandığında kemik yapımını uyarır fakat yüksek konsantrasyonlarda kollajen sentezini inhibe eder (46). Aralıksız verildiğinde ya da in vivo sekrete edildiğinde kemik yıkımını uyarır ve bu işlem osteoklastlar tarafından yönetilir. Ayrıca osteoklastlarda genetik ekspresyonlarını artırmak yoluyla, interlökin(IL)-6, IGF-1 ve IGF-bağlayan protein (BP), IGF-BP-5 ve prostaglandin gibi pek çok lokal faktörün yapımını artırır.

Kalsitriol - D vitamininin esas görevi barsaklardan kalsiyum Emilimini sağlamaktır.Kalsitriol, intestinal kalsiyum ve fosfor Emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu uyarır.Ayrıca osteoklastojenezisi uyararak kemik yıkımına katkıda bulunur ve invivo olarak osteoblastlardan osteokalsin yapımını artırır. Yüksek konsantrasyonlarda, kalsiyum ve fosfor eksikliğinin olduğu durumlarda, kemik yıkımını uyararak diğer dokulara bu iyonların konsantrasyonlarını korumak için yardımcı olur. Fakat hayvan deneylerinde Vitamin D eksikliği halinde de, kalsiyum ve fosfor düzeyleri sağlandığı takdirde, normal kemik büyümesi ve remodeling aşamalarının sağlanabildiği gösterilmiştir (47).

Seks Steroidleri- Östrojen ve androjenlerin her ikisinin de kemik metabolizması üzerine derin etkileri vardır. Sistemik rezorbsiyon inhibitörleri arasında en önemlisi östrojendir. Östrojen, direkt olarak hem osteoblastik hem de osteoklastik yolda görevli hücreler üzerine etki gösterir (48). Östrojen, rezorpsiyonu uyarıcı sitokinlerin (IL-1,IL-6, TNF-alfa) ortaya çıkmasını inhibe eder, osteoklastojenezisi baskılar ve osteoblastları uyarır.Ve her iki cinsiyette de iskelet gelişimini etkiler. Geç puberte döneminde, östrojen tarafından kemik turnoverı, kemik yıkımı inhibe edilerek baskılanır. Her iki cinsiyette de epifizyal kapanmanın sağlanması için gereklidir. Bu nedenle, genetik olarak östrojen reseptörleri defektif olan ya da aromataz (androjeni östrojene çevirmek ile görevli) enzim aktivitesi kaybı olan erkeklerde, gecikmiş kemik yaşı ve epifizyal kapanma görülür(49). Östrojen,

progesteron ve androjenler kemik formasyonunu artırır. Androjen eksikliğinde, östrojen eksikliğinde olduğu gibi artmış kemik döngüsüne bağlı olarak kemik kaybı oluşmaktadır.

Kalsitonin- Kalsitonin, farmakolojik dozlarda, osteoklastları ve buna bağlı olarak da kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Ancak, erişkin iskeletindeki fizyolojik rolü minimaldir. Farmakolojik etkileri geçicidir ve bunun sebebinin muhtemel reseptör down-regülasyonu olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, artmış kemik rezorbsiyonundan kaynaklanan hiperkalseminin tedavisinde yalnızca geçici olarak etkinliği vardır.

Büyüme Hormonu ve IGF'ler- Büyüme hormonu ve IGF-1 iskelet büyümesinin majör belirleyicileridir ve IGF-1 düzeylerinde azalma ile osteoporoz arasında ilişki bildirilmiştir. Lokal IGF-1 ve 2, osteoblast yapımı ve farklılaşmasında etkili olarak kemik yapımında, özellikle kartilajinöz uç plakların büyüüp endokondral kemik yapımının sağlanmasında rol alırlar. Ayrıca; IGFBP-5 osteoblastik aktiviteyi artırırken, IGFBP-4 inhibe etmektedir (57, 58). IGF-BP-3, serum IGF konsantrasyonunun majör belirleyicisidir.

TGF-beta -TGF-beta ve kemik morfogenetik proteinleri ailesi, en az 10 proteinden oluşur ve bunlar pek çok farklı hücre tarafından sentezlenip büyüme ve gelişmede multipl görevler üstlenirler (50). TGF-beta, kemik rezorbsiyonunu inhibe edip yapımı artırabilir. Kemik morfogenetik protein -2 ve bu ailenin diğer üyeleri, subkutan ya da intramuskuler olarak enjekte edilmeleri halinde osteoblast farklılaşmasını ve kemik yapımını arttırırlar.

Glukokortikoidler-Glukokortikoidlerin indüklediği osteoporozda, kemik yapımının inhibe edilmiş olması majör sebeptir. Ayrıca osteoblast ve osteositlerin apoptozisinin hızlanmış olması da etken olarak sayılabilir(51) .

Tiroid Hormonları-Tiroid hormonları da kemik metabolizması üzerine etkili sistemik faktörler arasında sayılabilir. Kemik dokuda hem yapımı hem de yıkımı uyarırlar. Hipertiroidizm vakalarında ve uzun süre yüksek doz L-Tiroidin tedavisi

alanlarda artmış kemik döngüsü ve buna bağlı olarak kemik dokuda kayıp meydana gelmektedir.

Sitokinler-Kemik hücreleri, komşu hematopoetik ve vasküler hücrelerden üretilen sitokinler, iskelet üzerinde çok sayıda regülatuar role sahiptir (52). Bunların birçoğu, overiektomili kemirgenlerde kemik kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Etkileri, hem agonistlerin üretiminin değişmesi, hem de reseptör ya da bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklerden kaynaklı olabilir.

Fibrolast büyüme faktörleri-Fibroblast büyüme faktörleri, iskelet gelişimi ile ilişkili bir diğer protein ailesidir. Bu faktörlerin reseptörlerindeki mutasyonlar, akondroplazi gibi anormal iskelet fenotiplerinin oluşması ile sonuçlanır (53). Vasküler-endothelial büyüme faktörü gibi diğer büyüme faktörleri de kemik tarafından üretilir ve kemik yapılanmasında rol oynadıkları düşünülmektedir.

Diğer- Diğer bir dizi faktör kemik metabolizmasında önemli role sahiptir. Örnek olarak, kemik hücrelerinin inflamasyon ve mekanik faktörlere hızlı cevaplarında; prostaglandinler, lökotrienler ve nitrik oksit kritik role sahiptir (54). Prostaglandinlerin yapım ve yıkım üzerinde bifazik etkileri mevcuttur. Fakat in vivo olarak dominant etkileri stimülatör yöndedir (55). Prostaglandin yapımı darbeler ile ve inflamatuvar sitokinlerin etkisi ile uyarılır. Lökotrienler kemik rezorpsiyonunu uyarırken, nitrik oksit osteoklast fonksiyonunu inhibe eder (56).

2.3. Osteoporoz

Kemik sağlığı, koruyucu hekimlikte her yaş için giderek önem kazanmaktadır. Osteoporoz ve buna bağlı morbiditenin incelenmesinde konunun temelde çocukluk dönemine ait bir sorun olduğu anlaşılmıştır. Çünkü ileri yaş osteoporoz belirteci olan “zirve kemik kitlesi”, yaşamın ilk üç on yılında kazanılır. Zirve kemik kitlesi, tamamlanmış erişkin kemik kitlesi olarak tanımlanabilir ve geç adolesan ya da erken yetişkinlik döneminde elde edilir. Genel olarak, sub-optimal zirve kemik kitlesi varlığının, hayatın ileriki dönemlerinde osteoporoz gelişimi açısından yatkınlık oluşturduğu görüşü mevcuttur (58). Kemik sağlığını etkileyen faktörler çok çeşitlidir, birçok klinik durum ile bağlantılıdır. Bunların arasında

hormonal denge, genetik yapı, kalsiyum/vitamin D metabolizması, beslenme, yaşam tarzı, vücut ağırlığı, egzersiz, ilaçlar gibi pek çok faktör sayılabilir. Giderek artan kronik hastalıklar da (anoreksiya nervoza, astım, çölyak, nöromusküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, hemofili vb.) bu açıdan önem taşımaktadır. Ayrıca bu hastalıkların tedavisinde kullanılan uygulamalar (antikonvülzanlar, kortikosteroidler vb.) da göz önüne alınmalıdır.

Kemik dokunun %30'unu organik (osteoblast ve osteoklast türevlerinden oluşan hücreler ile birlikte kollajen, sialoprotein, osteopontin, osteonektin, asit glikoprotein, osteokalsin, fibronektin) ve %70'ini mineralize yapı (hidroksiapatit kristalleri, kollajen fibriller içinde bulunan kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko gibi iyonlar ve C, D, K vitaminleri) oluşturur. Çocuk ve adölesanlarda kemiklerde mineral depolanması, kemiğin şeklini, kuvvetini ve yapısını belirler. Büyüme sürecinde biçimlenme (modeling), yeniden biçimlenme (remodeling) ve yıkım izlenir ve yapım ile yıkım birbirini izler(57, 58). Adölesan dönemde kemik kütlesinin %37-60'ı kazanılır. Ayrıca zirve kemik kütlesinin %25'i büyüme hızının en çok olduğu iki yılda kazanılır ve boy, erişkin boyunun %90'ına eriştiğinde, total kemik içeriğinin de %57'sine ulaşılmıştır. Pubertenin tamamlanmasıyla kemik kütlesinin %90'ına ulaşılır. Tüm bu fizyolojik bulgulardan hareketle, adölesan dönemdeki kemik patolojilerinin erişkin dönem kemik kalitesi ve patolojilerini etkilediği belirtilebilir (59).

Kemik fizyolojisinde aktivite önemlidir ve aksiyel yüklenmenin olmadığı durumlarda ve uzun süre hareketsiz kalan bireylerde kemik kütlesinin hızla kayba uğradığı gösterilmiştir (60). Travmatik omurilik felci olan olgularda bu durum araştırılmıştır. 15 tane komplet paraplejik ve T4-L1 arasında travması olan olguda ve kontrol grubunda yapılan değerlendirmelerde, femur boynu ve trokanterde hareketsizliğe bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu saptanmıştır (61). Ancak aktivitenin kalsiyum alımından bağımsız olarak etkili olup olmadığı halen tartışma konusudur.

Ayrıca kalsiyum ve D vitamini başta olmak üzere beslenmenin de kemik sağlığı üzerine etkisi tartışılmazdır ve vücut kitle indeksi (normal değerler içinde olmak koşuluyla) ile kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Ters olarak obezitede adipozitenin kemik gelişimine olumsuz etkisi ile kırık riskinde artış ve anoreksiyada kemik mineral yoğunluğunda azalma

görülmektedir. Yeterli kalsiyum alımı esastır, ancak yararlanımda genetik faktörlerin de rolü vardır.

Kalsiyum, iskelet mineralizasyonunda en önemli iyon olmasının yanında vücutta diğer pek çok fonksiyonu mevcuttur. Normal erişkin bir kişinin (70 yaşında sağlıklı bir erkek) vücudunda 1-2 kg kadar kalsiyum bulunmaktadır ve bunun da %99'u iskelette hidroksiapatit kristalleri halinde depolanmıştır. Kemikteki kalsiyumun iki görevi mevcuttur; iskeletin mekanik gücünü sağlamasının yanı sıra, intrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyumun da devamlılığını sağlayan bir depo görevi görür (62). Kalsiyumun iskelette birikimi intrauterin olarak başlar. Üçüncü trimesterde önemli derecede arttığı görülür ve çocukluk ile ergenlikte birikim devam eder ve erken erişkinlikte maksimum seviyeye ulaşır. Sonraki dönemde, sağlıklı bir kişide, yılda %1-2'yi aşmaksızın azalmaya başlar(63). Kemik doku dışında bulunan kalsiyum, total vücut kalsiyumunun %1'inden daha azdır ve çeşitli kalsiyum havuzlarında sürekli ve hızlı olarak değişime uğrar. Böylece, ekstrasellüler ve intrasellüler sinyalizasyonda, sinir uyarı transmisyonunda ve kas kontraksiyonları gibi önemli fonksiyonlarda rol oynar(64). Kemik ve kan arasında günlük olarak 250-500mg gibi yüksek seviyelerde kalsiyum döngüsü mevcuttur. Bu durum, osteoblastlar ve osteoklastlar ile fizyolojik ve patolojik faktörlerin liderliğinde gerçekleşir. Kalsiyum homeostazı, barsak, böbrek ve kemikteki kalsiyumun transportunu kontrol eden integre bir hormonal sistemle temin edilir. Temel olarak 2 ana hormon ve onların reseptörleri sayesinde bu denge sağlanır. Bunlar; kandaki PTH ve PTH reseptörü (PTHr), 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH) VitD₂) ve vitamin D reseptörü (VDR), iyonize Ca (iCa) ve kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) olarak sayılabilir. Kan iCa'yu direkt olarak PTH'yı, paratiroid CaSR'üzerinden süprese eder, iCa ayrıca PTH salgısını 1,25(OH) VitD₂ yapımı ile indirekt olarak etkiler. Bu inhibitör etki, aktif D vitamini metabolitinin henüz anlaşılmamış bir mekanizma ile negatif geri bildirim mekanizması ile oluşur. Serum Ca'daki azalma, paratiroid bezinde CaSR inaktive eder ve PTH salgısı artar, böbrekteki PTHr aktive olur ve tubuler Ca absorpsiyonunu ve kemikte kemik resorpsiyonunu artırır. Artmış PTH, böbrekten 1,25(OH) VitD₂ yapımını uyarır ve barsaktaki VDR ü aktive ederek, barsaktan Ca absorpsiyonunu artırır, serum kalsiyumu yükseldiğinde ise PTH salgısını azaltır ve kemikte kemik rezorpsiyonu inhibe olur. Serum Ca da ki azalma muhtemelen böbrekteki CaSR de inaktive ederek Ca reabsorpsiyonunu artırır ve PTH etkisini güçlendirir. Bu integre hormonal cevaplar serum Ca'nu düzeltir ve negatif

geri tepimi durdurur. Serum Ca yükselmesiyle bu olaylar tersine döner ve integre hormonal cevabı serum Caunu düşürür. Bütün bu mekanizmalar sağlıklı bireylerde total serum Caunu fizyolojik sınırlar içinde %10 oranındaki dar çerçevede tutar(65). Yeterli kalsiyum alımının yanında genetik faktörler de zirve kemik kütleline erişmede önemlidir. Özellikle adölesanlarda yetersiz kalsiyum alımı ile yaşamın ileriki dönemlerinde osteoporoz gelişimi arasında korelasyon mevcuttur (66). Adölesan dönemde zirve kemik kütlelerinin %40'ının oluşmasından dolayı bu dönemdeki beslenme alışkanlıkları çok önemlidir ve kalsiyum tüketiminden zengin olacak şekilde desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca anne sütünün kalsiyum biyoyararlanımı %58 iken formülalarda bu oran %38 civarındadır. Bu nedenle anne sütü ile beslenme teşvik edilmelidir. Kalsiyum alımı yanında, beslenmede bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta yeterli protein tüketimidir ve yetersiz protein tüketimi IGF-1 sentez ve etkisinde azalmaya neden olarak kemik boyuna büyümesini de engelleyecektir. Bunların yanında D vitamininin de yeterli alınması gereklidir. D vitamini, osteoblast ve osteoklast prekürsörlerinde bulunan reseptörlerle etkilidir ve mineralizasyona yardımcı olur, kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu yönetir. Güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilmesinin yanı sıra diyet de önemli bir D vitamini kaynağıdır (7, 66).

Kemik, sürekli olarak değişime uğrayan dinamik bir dokudur ve kemik markerları bu değişimi yansıtan belirteçlerdir. Kemik markerları yapım ve yıkımı yansıtmalarına göre ikiye ayrılır ve kemiğin metabolik aktivitesini gösterirler (67, 68). Kemik yapımını gösteren üç tane sık kullanılan belirteç mevcuttur. Bunlar; kemik alkalen fosfataz, osteokalsin ve tip 1 prokollajen peptittir. Bu belirteçler osteoblastik aktiviteyi yansıtır (69). Ayrıca dört tane de kemik rezorpsiyonunu yansıtan belirteç tanımlanmıştır. Bunlar; piridinyum çapraz bağlantıları, çapraz bağlı telopeptitler, hidroksiprolin ve hidroksilizindir. Bu maddeler, osteoklastların kemik kollajenini yıkımı sonucu ortaya çıkarlar (69, 70). Çocuklarda, yüksek iskelet büyüme hızları ve hızlı kemik metabolizmaları nedeniyle, erişkinlerle kıyaslandığında; kemik metabolizmasının yapım ile ilgili belirteçleri daha yüksek seviyelerdedir (59, 68).

Osteoporoz, azalmış kemik kitlesi ve kemiğin mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize, kemik gücünde kayıp ve kırılmalıkta artışa bağlı kırıklar ile sonuçlanan bir durumdur (71). Raşitizm veya osteomalazi mineralizasyon bozukluğu ön planda iken, osteoporozda bozulmuş mikro-mimari ve azalmış kemik kitlesi ön

plandadır. Kemik gücünü kemiğin kalitesi ve yoğunluğu belirler. Kemik kalitesini belirleyen başlıca özellikler ise, kemik döngüsü, kemiğin mimarisi, kemikte mikrohasarların birikim derecesi, kemiğin mineralizasyon miktarı, kemik matriksinin kollajen ve mineral içeriğidir. Osteoporoz gelişiminde rol oynayan temel mekanizmalar üç başlık altında ele alınabilir. Birincisi, büyüme sırasında optimum kemik gücüne ulaşmada başarısızlıktır. İkinci sırada, kemik kütlesi kaybı sonucu ortaya çıkan aşırı kemik erimesi sayılabilir. Ve üçüncü olarak ise; kemik yapımındaki defektler sonucu kemik kayıplarının yerine koyulmasında başarısızlık ele alınabilir (72). Buradan hareketle, daha önce de bahsedildiği gibi, erişkin yaşamdaki kemik sağlığının aslında çocukluk döneminde ulaşılan zirve kemik kütlesi ile ilişkili olduğu söylenebilir. Bu nedenle osteoporozun koruyucu hekimlikteki önemi büyüktür.

Osteoporozun önemi, kırıklara neden oluşundan kaynaklanır. Kırık oluşuncaya kadar ağrısız olan hastalıkta, kırıklarla birlikte yüksek morbidite ve mortalite görüldüğünden, pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Osteoporozda kırık riskini belirleyen en önemli faktör kemik kütlesidir. Kemik kütlesinde azalma ise 3 temel nedene bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi zirve kemik kütlesine ulaşmada yetersizlik, ikincisi artmış kemik rezorpsiyonu ve üçüncüsü yetersiz kemik formasyonudur. Bu nedenlerin her biri değişik derecelerde genetik ve çevresel faktörlerin etkisindedir (73). Osteoporozda kırık riskini önlemenin en önemli yolu elde edilebilecek maksimum zirve kemik kitlesine ulaşmaktır. Kemik kütlesi lineer büyüme ile artar. Yaşamın ilk üç yılı ve pubertal dönem zirve kemik kütlesinin kazanılmasında en önemli dönemlerdir. En erken 17-18 yaşta ve en geç de 35 yaşa kadar zirve kemik kütlesine ulaşılmaktadır. Üçüncü dekattan sonra kemik kütlesinde azalma başlamaktadır.

Çocuk ve adölesan dönemde zirve kemik kitlesine ulaşma genetik, etnik yapı, hormonlar, beslenme, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir. Genetik faktörler baskın role sahiptirler. Osteoporozla sahip kadınların prepubertal dönemdeki kız çocuklarında kemik mineral yoğunluğu ölçümleri düşük bulunmuştur. Ayrıca ikizlerde yapılan çalışmalar sonucunda genç erişkinlerdeki kemik dansite değişikliklerinin %80 oranında genetik kökenli olduğu ortaya konulmuştur. Genetiğin kemik kütlesi üzerine etkisi yaşla azalmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda, kollajen tip 1 alfa gen polimorfizmi ile kemik kütlesi ve

kırık riski arasındaki ilişki, D vitamini reseptör gen polimorfizmine göre daha uyumlu bulunmuştur. Genetik olarak duyarlı kişilerde kötü çevresel koşullar ile osteoporoz riski artmaktadır. Fakat genotip-fenotip korelasyonu henüz net olarak ortaya koyulamamıştır. Osteoporozda rol oynayan genlerin fenotiple ilişkisinin net olarak belirlenmesi ile yüksek riskli olgularda erken müdahale etme şansı artacaktır (74, 75).

Pubertede gonadal steroidler artar ve bununla birlikte kemik kütlesinde önemli derecede artış görülür. Puberte ile uyumlu olarak kız çocuklarda zirve kemik kütlesine erkek çocuklardan 2 yıl önce ulaşılır. Östrojen, kemik kütlesinde artışta ve bunun yanısıra epifizlerin kapanmasında gereklidir. Yapılan çalışmalarda, östrojen reseptör mutasyonu ve aromataz enzim eksikliği olan vakalarda epifizlerin açık kaldığı ve uzun boy ile birlikte olan osteoporoz vakaları gösterilmiştir. Düşük gonadal steroidlerin bulunduğu durumlarda anoreksiya nervroza, Turner sendromu ve Klinefelter sendromu örneklerinde olduğu gibi; düşük zirve kemik kitlesi ve ileride artmış osteoporotik kırık riski mevcuttur. Aynı zamanda optimal zirve kemik kütlesine ulaşmada pubertenin zamanlaması da önemlidir. Geç puberteye girenlerde, 30'lu yaşlarda kemik mineral yoğunluğu değerlerinin normallere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Buradan hareketle, optimal zirve kemik kütlesi için gonadal steroidlerin kalitesi kadar zamanlamasının da önemli olduğu söylenebilir. Pubertal dönemde artan gonadal steroidler, büyüme hormonu (BH)/IGF-1 aksı üzerine hazırlayıcı etki yapmaktadır. IGF-1 iskelet büyümesi ve matriks biyosentezinde ve optimal zirve kemik kütlesine ulaşmada kritik role sahiptir. Öte yandan, büyüme hormonu eksikliği ve direnci olan vakalarda özellikle pubertal dönemde kemik kütlesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Pubertal dönemde BH artar ve renal aktif D vitamini sentezini artırarak bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır. Böylece kemik yapımına katkıda bulunmuş olur. D vitamini düzeyinin azalması; PTH ve kemik döngüsünün artmasına ve sonuçta artan kemik rezorpsiyonu ile osteoporozu yol açar. Ayrıca D vitamini eksikliğine Ca eksikliğinin eşlik etmesi halinde duyarlı kişilerde kemik kaybı riski artmaktadır. PTH artışı ile birlikte IGFBP-4 artışı olur ve bunun sonucunda da IGF-1'in kemik metabolizması üzerine olan olumlu etkisini kısıtlanmaktadır (76).

Kemik kütlesi üzerine etkili bir diğer faktör cinsiyettir. Erişkin erkeklerdeki kemik kütlesi, kadınlara göre daha fazla ve kırık riski daha az bulunmuştur. Fakat bu konuda yapılan çalışmalarda çocuk ve adölesan dönemlerde farklı sonuçlar söz

konusudur. Prepubertal kız çocuklarında vertebral kemik kütlesinin erkeklere göre %11 oranında düşük olduğu ve uzun kemik mineral yoğunlukları arasında ise fark olmadığı gösterilmiştir (77).

Zirve kemik kütlesinin kazanılmasına etkili ekzojen veya çevresel faktörler de söz konusudur. Bunlar zirve kemik kütlesine %20-25 oranında katkı sağlarlar. Erken çocukluk ve adölesan beslenmesi önemlidir. Yeterli zirve kemik kütlesine ulaşılabilmesi içinsüt çocuğu, çocukluk ve adölesan dönemlerinde yeterli Ca desteği sağlanmalıdır. D vitamini desteği ile kırık riskinin azaldığı ve kemik mineral yoğunluğunun arttığı bildirilmiş olsa da bazı çalışmalarda bu ilişki net olarak kurulamamıştır. Bu durum D vitamini reseptör gen polimorfizmini akla getirmektedir (78). Ayrıca beslenmede yüksek sodyum içeriği ve yüksek protein alımı hiperkalsiüri yaratarak ve diyetdeki yüksek fitat ve fosfor içeriği, karbonatlı besinlerin ve kahvenin aşırı tüketimi ile sigara ve alkol tüketimi de kalsiyum emilimini azaltarak kemik kütlesi üzerine negatif etkide bulunmaktadır. Bir diğer önemli çevresel faktör yaşam tarzıdır. Egzersiz yapmama ve sedanter bir yaşam tarzına sahip olma kemik kütlesi üzerine negatif etkiye sahiptir(78).

Osteoporoz prevalansı, yaş ile birlikte önemli ölçüde artmaktadır ve ülkemizde de artan yaşam süreleri (WHO verilerine göre kadınlarda ortalama 72, erkeklerde ortalama 68 yaş) nedeniyle osteoporozun önlenmesi ve böylece sebep olacağı sosyal ve maddi maliyetlerin azaltılmasının amaçlanması gerekmektedir.

Pediyatrik osteoporozu, fizyopatolojisi göz önüne alındığında ikiye ayırmak doğru olacaktır. Primer olarak, osteogenezis imperfekta (OI) ve idiopatik juvenil osteoporoz (IJO) şeklinde görülür. İkinci olarak ise, kronik hastalıklardan sonra, immobilizasyon sonucunda ya da uzun süreli steroid hormon tedavileri sonucunda görülen sekonder osteoporoz sayılabilir.

Pediyatrik popülasyonda osteoporoz tanısı, genellikle minimal travmanın yol açtığı kırık nedeni ile veya başka bir nedenle çekilen düz radyografide osteopeniden şüphe edilerek konulur. Ayrıca atravmatik kırık denilen, çocuğun boyundan daha kısa bir yükseklikten düşmesi ile oluşan kırık ile de osteoporoz tanısı koyulabilir. Çocuk ve adölesan dönemde, lineer büyümede azalma, aktivite ile artan sırt veya ekstremiteler ağrısı, yürümede zorlanma ve sırtta deformite osteoporoz habercisi olabilir (78, 79).

Osteoporoz, tanım olarak kemik gücünün azalması ve kemik kırılabilirliğindeki artış olarak tanımlanmaktadır. Kemik gücünü belirleyen özelliklerden olan kemik

kalitesini, günümüzdeki mevcut yöntemler ile ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine dayanılarak yapılmaktadır. Osteoporoz tanısında ve kırık riskinin saptanmasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve invaziv olmayan kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede en etkin ve güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir (80, 81). Kemik mineral dansitesi, çocuklarda kemik mineral eksikliğini ve tahmini kırık riskini belirlemede kullanılan statik bir ölçümdür ve dinamik kemik metabolizması hakkında sınırlı fikir verir (68, 71). Kemik kütlesi, iskelet kuvvetini ve dayanıklılığını %80-90 oranında belirler. Bu nedenle, kemik mineral yoğunluğu ölçümü, kemik sağlığını değerlendirmede çok yararlıdır (82, 83). Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, dört farklı yoldan yapılabilir. Bunlardan ilki radyolojik yöntemler ile yapılan değerlendirmedir. Özellikle vertebra ve kalça bölgelerinden yapılacak olarak direkt grafiler ile osteoporoz tanısı koymak mümkündür. Fakat bunun yapılabilir olması için kemik kaybının %20-40 gibi yüksek değerlere ulaşmış olması gerekir. Bu da ancak hastalığın geç evresinde mümkündür. Direkt grafilerde vertebra aksiyal iskeletlerindeki vertikal çizgilenmeler, vertebralarda çerçevelenmiş görünüm, vertebraların alt ve üst son plaklarındaki bikonkav görünüm ile ortaya çıkan yükseklik kayıpları ve kompresyon kırıkları osteoporoz belirteçleri olarak ele alınabilir. İkinci olarak kullanılabilecek tanı yöntemi, Dual X-ray (DEXA) ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümleridir. Bugün için osteoporoz tanısında bu yöntem altın standart olarak kabul edilmektedir. Hızlı çekim, düşük radyasyon, kemik / yumuşak doku ayrımı, yağsız vücut kitle ölçümü yapabilmesi, kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğunu ölçebilme özelliği vardır. Dezavantajları olarak; kemik şekil ve boyutundan kaynaklanan hatalar, kemik derinlik ölçümünün yapılamaması, alansal kemik mineral yoğunluğunun kısa çocuklarda olduğundan az ve uzunlarda da olduğundan fazla ölçülebilmesi sayılabilir. Bu dezavantajlardan sakınabilmenin yolu standardizasyondur (84). Santral iskelet bölgelerinden (omurga ve kalça) yapılsa da, total vücut ve ön koldan da ölçüm yapılabilir. DEXA ile belirlenen kemik mineral yoğunluğu gram olarak ölçülen kemik mineral içeriğinin, kemiğin cm^2 olarak ifade edilen iki boyutlu birim bölgesine düşen miktarıdır. Dolayısıyla gr (mineral)/cm^2 olarak ifade edilir. Kemiğin ana minerali kalsiyum olduğu için bu yöntemle birim alana düşen kalsiyum ölçülmüş olarak kabul edilir. Ölçülen kemik mineral yoğunlukları o yaş grubuna göre ortalama ve standart

sapmalar ile karşılaştırılarak Z skorları hesaplanır ve normal, osteopeni ya da osteoporoz tanımlamaları bunlar üzerinden yapılır. Ayrıca kullanılan yöntem, etnik-ırksal özelliklere, cinsiyet, puberte, kemik ve boy yaşına göre düzeltmeler yapmak; sonuçların doğru yorumlanması için önemlidir (85). Üçüncü bir ölçüm yöntemi olarak kantitatif ultrasound (QUS) değerlendirilebilir. Fakat, ölçümde iyonize radyasyon kullanılması nedeniyle, taşınabilir bir yöntem olması ve düşük maliyetli olmasına rağmen; osteoporoz tanı ve tedavisinin takibinde kullanılmamalıdır. Dördüncü bir yöntem olarak; kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) sayılabilir. Hacimsel olarak, yani birim cm³'e düşen mineral miktarı ölçülür. Erkek ve kadında vertebra hacimlerinin farklı olmasından kaynaklanan yanıltıcı sonuçlar elimine edilmiş olur. Yüksek dozda radyasyona maruz kalmak bir dezavantaj olarak sayılabilir ve bu nedenle ilk tercih edilecek yöntem değildir(57).

Koruyucu hekimliğin en önemli prensibinden yola çıkarak, primer amaç osteoporozdan korunmanın sağlanmasıdır. Bu noktada, çocukluk çağı ve adölesan dönem boyunca büyüme ve gelişme takibi yapılmalı ve sağlıklı bir beslenme programı izlenmelidir. Kronik hastalıkların erken dönemde saptanması ve kemik sağlığını olumsuz etkileyen anoreksiya nervroza ve obezite gibi beslenme problemlerinden korunmak amaçlanmalıdır. Öncelikli hedef diyet ile yeterli Ca ve D vitamini alınmasının sağlanmasıdır. Süt çocukluğu dönemi dışında D vitamini desteğine gerek yoktur ve güneş ışığından yararlanma ile günlük D vitamini gereksinimi karşılanabilmektedir. Adölesan dönemde günlük Ca ihtiyacı 1200-1500mg'dır ve bu ihtiyaç yeterli ve dengeli beslenme ile karşılanabilmektedir. Ca dengesinin bozan, emilimi bozarak ya da atılımını artırarak Ca eksikliğine yol açan, aşırı protein, aşırı Na, fitat, kafein ve karbonat içeren yiyeceklerin tüketilmesi engellenmeli ve kalsiyumdan zengin besinlerin tüketilmesi özendirilmelidir. Ayrıca sigara ve alkol tüketimi önlenmelidir. Bir diğer koruyucu önlem de düzenli egzersiz yapılmasıdır. İskelet sisteminde direnç oluşturan, kasların gerilmesine neden olan ve yerçekimine karşı yapılan aktiviteler (ip atlama, ağırlık kaldırma, basketbol) önerilmelidir. Bunun yanında, kemik sağlığını olumsuz etkileyen ağır egzersizlerden kaçınılmalıdır. Ayrıca kronik hastalığı olan bireylerde seçilecek tedaviler de osteoporozdan korunma prensipleri ile seçilmelidir. Glukokortikoid tedavisi başlanacak hastalarda mümkün olduğunca en düşük dozun verilmesi, inhaler ya da topikal ajanların seçilmesi, sistemik tedavi gerekli ise gün aşırı tedavilerin tercih edilmesi ile kemik kaybı riski en aza indirilmeye çalışılmalıdır. Kortikosteroidlerin

bağırsaklardan kalsiyum Emilimini azaltmaları ve renal kalsiyum atılımını da artırmaları nedeniyle yeterli Ca ve D vitamini desteği ile birlikte kullanılmaları gerekmektedir (89).

Çocukluk çağı osteoporozunda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Tedavinin amaçları; kemik kütlesinin artırılarak kırıkların önlenmesi veya azaltılması, ağrının ortadan kaldırılması, kırıkların neden olabileceği deformitelerin önlenmesi, hareket yeteneğinin artırılması, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması olarak sıralanabilir. İdiyopatik juvenil osteoporoz, primer osteoporoz nedenidir ve spontan iyileşme sık görülmektedir. Osteogenezis imperfekta diğer bir primer osteoporoz nedenidir, tedavisinde bifosfonatlardan fayda sağlandığı gösterilmiştir. OI'da bifosfonat tedavisi ile kemik ağrısı ve kırık oranları azalmakta ve ölçülen kemik kütlesinde artış sağlanmaktadır (86), (87). Sekonder osteoporoz vakalarında ise kemik kütlesinin kazanılması altta yatan hastalığın tedavisine bağlıdır.

Osteoporoz tedavisinde tercih edilecek ilaçlar ise, bifosfonatlar ve kalsitonin gibi kemik yıkımını azaltan ilaçlar ve tiazid grubu diüretikler, büyüme hormonu, sodyum florid, PTH gibikemik yapımını artıran ilaçlardır. Bifosfonatlar, osteoklastları inhibe eder ve osteoblastları uyarırlar. Böylece kemik yapımını uyarıp, yıkımını önleyerek kemik kütlesinde artışa neden olurlar. İkinci jenerasyon bifosfonatlardan pamidronat ve alendronatın çocukluk ve adolesan dönemde güvenli ve etkili kullanımları ile ilgili deneyimler gün geçtikçe artmaktadır (87). Kalsitonin ise, osteoklast aktivitesini inhibe eden ve analjezik etkiye sahip bir hormondur. Bifosfonatların kullanılmadığı karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda tercih edilmektedir. Tiazid grubu diüretikler, böbreklerden Ca geri Emilimini artırarak kemik yapımına katkıda bulunurlar. Glukokortikoidler renal Ca atılımını artırdığından, kortikosteroid tedavisine sekonder osteoporozun tedavisinde önerilmektedirler (88). Büyüme hormonu, çocuklarda normal büyüme ve kemik kütlesi için gereklidir. BH eksikliği olan çocuklar düşük kemik yoğunluğuna sahip olabilirler fakat bu durum BH tedavisi başladıktan sonra bir veya iki yıl içerisinde normale döner. BH anabolik bir hormon olup, bu etkisinden kronik hastalıklar ve glukokortikoidler tarafından indüklenen osteoporozda kemik kütlesini korumak amacıyla kullanılabilir. Öte yandan, büyüme hormonu tedavisi pahalıdır ve büyüme geriliği bulunana çocuklarda kullanılmalıdır (89). Flor bileşikler, osteoblastların bir araya gelmesini artırıp, osteoklast aktivitesini azaltarak kemik yapımını arttırmaktadır. Fakat, kemik kütlesinde artışa katkısı sınırlıdır ve pediatrik

popölasyonda tercih edilmemektedirler (90). PTH, uygulama biçimine bağı olarak kemik yapımı ve yıkımını uyarmaktadır. İntermittan uygulama biçimi ile kemik kütlesinde artmaya neden olmaktadır (91, 92).

2.4. Hemofili

2.4.1. Tanım

Hemofili, kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Eklem içi kanama (hemartroz) ve kas içi kanamalar (hematom) ile karakterize olan hastalıkta, koagölasyon faktörlerinden FVIII veya FIX eksikliği vardır. FVIII eksikliği hemofili A ve FIX eksikliği hemofili B olarak adlandırılır(93). Hemofili A yaklaşık 5.000-10.000 erkek doğumda bir olarak görülür ve tüm hemofililerin %85'ini oluşturur. Hemofili insidansı tüm coğrafyalarda aynı olup ırksal farklılık göstermez (94). Tanısı yaşla birlikte artar.Bebek büyüdükçe, özellikle emekleme ve yürümeye başladığında klinik bulgular ortaya çıkar ve tanı konabilir. Hastalığın ağırlığı arttıkça klinik bulguların şiddeti artar ve tanı yaşı daha erken olur.

Hemofili, genetik olarak X'e bağı geçiş gösteren doğumsal bir kanama bozukluğudur. FVIII ve FIX geni X kromozomunun uzun kolunda yerleşmiştir, sırasıyla Xq27 ve Xq28'dedir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde aile öyküsü olmadan, spontan de-novo mutasyonlar ile hastalık ortaya çıkmaktadır.Hastaların yaklaşık %10'unda mutasyon tam olarak tanımlanamamaktadır (95). Tüm hemofili olgularının %80-85'ini Hemofili A oluştururken, %15-20'i ise Hemofili B olgularıdır.

2.4.2. Klinik Özellikler

Klinik olarak; erken çocukluk döneminde kolay ekimoz oluşumu, girişimlerden sonra beklenenden uzun süren kanama öyküsü ve spontan eklem ya da kas içi kanamaların varlığı ile hemofili akla gelmelidir. Kanama bulgularının ağırlığı faktör eksikliğinin derecesi ile doğrudan ilgilidir. Faktör aktivitesi <%1 olan olgular“ağır” hemofili, %1-5 arasında olan olgular“orta” hemofili ve >%5 olan olgular ise “hafif” hemofili olarak adlandırılır.Ağır hemofili olgularında ilk eklem kanaması 8 ay- 3 yaş arasında gelişir. İlk başvuru semptomu %30 olguda sünnnet

sonrası kanama iken, %1-2 olguda yenidoğan döneminde intrakraniyal kanamadır. Klinik olarak en tipik özellik eklem boşluğuna ve kas içine olan kanamalardır. Hemofilide en sık kanayan eklemler diz, dirsek ve ayak bileği eklemleridir. En önemli bulguları ise, ağrı ve hareket kısıtlılığıdır. Eklem boşluğuna olan kanamalar, sinoviyal membranda inflamasyona yol açıp sinovit tablosuna neden olabilir ve tekrarlayan kanamalar sonucu sinoviyal membranda kalınlaşma izlenip kronik sinovit tablosu gelişebilir. Kan içinde bulunan enzimler sonucu eklem kıkırdağında dejenerasyon ve sonuçta eklem boşluğunda daralma görülebilir. Altı aylık süre içinde üç defa ya da daha fazla sayıda kanayan eklemlere hedef eklem adı verilir ve bu eklemlerde kronik sinovit ve eklem kıkırdağı dejenerasyonu daha hızlı gelişerek kronik hemofilik artropati tablosuna yol açar. Kronik hemofilik artropati, hemofilinin en sık rastlanan kronik komplikasyonudur(96). Bir diğer sık görülen klinik bulgu, kas içi kanamalardır ve görülme sıklığı yaklaşık %10-20 civarındadır. İlgili kasta şişlik, ısı artışı, ağrı ve kızarıklık olması ile tanı konur ve kasın katıldığı eklem hareketlerinde de kısıtlanma ve ağrıya neden olur. Kanama odaklarından bir diğeri iliopsoas kasıdır ve kanama miktarının fazla olabilmesi ve atlanma olasılığından dolayı ciddi kanamalardandır. Hastada karın ağrısı, dik yürüyememe, kalçada fleksiyon kısıtlılığı mevcuttur ve femoral sinir bası bulguları (bacakta uyuşma, karıncalanma, duyu kaybı) görülebilir. İliopsoas kanamalarında yaşamı tehdit eden kanamalardan kalıcı hareket kısıtlılığına kadar değişen bir klinik söz konusu olduğundan erken, yeterli doz ve sürede tedavi hayatidir (97). Ayrıca, kapalı boşluğa (el, el bileği, ön-kol, anterior veya posterior tibial kompartmanlar) gelişen kanamalarda acil tedavi ile yeterli sonuç alınamaz ve ilerlemesi durdurulamaz ise cerrahi dekompresyon uygulanabilir (98). Klinik bulgulardan olan merkezi sinir sistemi kanamaları genellikle travmalar sonucu gerçekleşmektedir. Görüntüleme yöntemleri ile tanının kanıtlanması beklenmemeli ve faktör aktivitesi %80-100 olacak şekilde acil olarak tedavi başlanmalıdır (99).

2.4.3. Laboratuvar Bulguları

Hemofili tanısında; koagülasyon testlerinden trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı ve trombin zamanı normaldir. FVIII veya FIX eksikliğinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ)'da uzama görülür. Faktör

aktiviteleri çalıştırılır. FVIII aktivitesi düşük olan hastalarda ayrıca von Willebrand hastalığı dışlanmalıdır. Ardından Hemofili A kesin tanısı konmuş olacaktır (100).

2.4.4. Tedavi Seçenekleri

Hemofili olgularının optimal yönetimi, karmaşık bir süreçtir ve öncelikle koruyucu bakımın sağlanmasını gerektirir. Bunun dışında tedavinin diğer unsurları; akut kanama epizodları sırasında faktör yerine koyma tedavileri, profilaksi tedavileri, hastalık komplikasyonlarını ve anti-hemofilik tedavi komplikasyonlarının tedavisi oluşturur. Hemofili tanılı olgular, tanı konulduktan sonra mümkün olan en kısa zamanda bu entegre bakım tedavisini almalıdır (101).

Hemofili tanılı olguların ailelerinde, hastalık hakkında eğitimin yanında, özellikle ailesinde daha önce hastalık geçmişi olmayanlarda, genetik ve psiko-sosyal danışmanlık da önemlidir. Normal büyüme geleişme ve sosyalleşme teşvik edilmelidir ve deneyimli, bu konuda uzman kişiiler ile makul sınırlandırmalar konusunda değerlendirmeler yapılmalıdır. Günlük olarak uygun bir egzersiz rejimi planlanmalıdır. Bu durum özellikle, hemofili olgularının fiziksel kondisyon kaybı açısından savunmasız olmaları ve aktivite konusundaki kısıtlamalar nedeniyle obeziteye eğilimli olmaları açısından önemlidir (102).

Ağır hemofili hastalarının resmi egzersiz rejimleri ve atletizme katılmalarının uzun dönem sonuçları ile ilgili kontrollü çalışma olmamasına rağmen, primer profilaksinin dünya üzerinde yaygın olarak kullanılması ile birlikte katılımın arttığı düşünülmektedir. Hem Dünya Hemofili Federasyonu'nun fizik tedavi üzerinde çalışan grubu hem de Ulusal Hemofili Vakfı Fizik Tedavi Komitesi tarafından, organize bir şekilde yapılan bireysel düzenli egzersizin kas-iskelet sistemine yararları ve riskleri ile ilgili hastaları bilgilendirici materyaller hazırlamışlardır(103). Bu noktada, yerel hemofili tedavi merkezi ile hasta birey ya da küçük yaşlardaki hastalar için ebeveynlerin arasındaki dikkatli görüşme ve değerlendirmenin bireysel rejimler oluşturmak için en yararlı yol olduğu unutulmamalıdır.

Atletik egzersizlerin eklem sonuçlarına etkisi, okul çağındaki ağır Hemofili A veya B olup profilaktik tedavi almakta olan olgularda çalışılmıştır (104). Çalışmaya katılan 37 olgudan %73'ünün yüksek etkili egzersizlere katılırken, %23'ünün nispeten düşük etkili egzersizlere katıldığı izlendi. Profilaksi frekansı için ayarlı

lojistik regresyon analizinde, atletik katılım düzeyi eklem kanamaları açısından önemli bir prognostik faktör değildi.

Pek çok ülkede, hemofili ve ilişkili bozuklukların multidisipliner bakımını sağlamak için oluşturulmuş belirli tedavi merkezleri mevcuttur. Multidisipliner yaklaşım sağlayan ekipler ile optimal kronik hastalık bakımı sağlamak ve hastalık ilişkili morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek amaçlanmaktadır (104). Global Hemofili Tedavi Merkezi Dizini üzerinden bu merkezlerin dünya çapında listesine ulaşılabilir. Bu kapsamlı bakım merkezleri ile kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşan enfeksiyonlar için gönüllü testlerin yapılması, seropozitif hastalar için uygun bakım ve tedaviye erişim sağlanmaktadır. Ayrıca bakımın temel unsurlarından olan risklerin azaltılması amaçlı aileler ve hastaların devamlı eğitimleri karşılanmaktadır. Bu merkezler, ev tedavisi ve koruyucu hizmetleri sağlamalarının yanında, hemofili ile ilgili sivil toplum kuruluşları ile de yakın temas içinde çalışmaktadırlar.

Kanamaların akut tedavisi -Kanamaların akut tedavisi, hemostaz için yeterli olacak seviyeye ulaşmak amaçlı uygun pıhtılaşma faktörü uygulamasına dayanır. Yaklaşım ve uygulanacak faktör dozajı kanama alanına bağlı olarak kısmen değişebilir. Kanama tedavisi ayrıca, ağrı yönetimi daha az sıklıkta glikokortikoid uygulanması ve cerrahi tedavi yaklaşımlarını gerektirebilir.

Ağır kanamalar ve kafa travmalarında akut tedavi ele alınacak olursa, böyle bir hasta-eğer mümkünse- replasman ürünlerinin stoklarının olduğu uygun acil yönetim merkezlerine taşınmalıdır. Hayatı tehdit eden bir kanama halinde faktör seviyesi, normalin %50'sinden daha fazla seviyelerde olacak şekilde sağlanmalıdır. Tüm kafa travmaları, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile aksi kanıtlanmadığı takdirde önemli kabul edilmelidir(105). Kafa travmasından sonra geç kanama komplikasyonu takip eden 3-4 hafta boyunca görülebilir. Bu nedenle kafa ve boyun yaralanmaları olan olgularda, yaralanma açıkça önemsiz olmadığı sürece, geciktirilmeden faktör replasmanları yapılmalıdır. Hospitalize edilmeyen olgulara ve ailelerine, santral sinir sistemi kanamasının nörolojik belirti ve bulguları ile ilgili yeterli bilgilendirme yapılmalıdır ve böylece erken bulgular ile replasman tekrarı, klinik ve radyolojik değerlendirme ve gerekirse hospitalizasyon mümkün kılınmış olmaktadır.

Periferik eklemlerinde (diz, dirsek ve bilekler) hemartrozu olan olgular, genellikle evde tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle olgulara tanıdan sonraki en kısa

zamanda evde infüzyon ile ilgili eğitimin verilmesi gereklidir. İlk kanama belirtisinde olgunun kendisi ya da ailesi tarafından %40-50 arası düzey sağlayacak şekilde faktör infüzyonu yapılmalıdır. Bir eklemde tekrarlayan kanamalar oluşması sonucu hedef eklem oluşumu gerçekleşir. Hedef eklemde, sinovial inflamasyon sonucu oluşan ağrı ve şişkinlik kısa süreli glikokortikoid kullanımları ile azaltılabilir (106). Seyrek olarak, kanı uzaklaştırmak ve ağrıyı azaltmak amaçlı eklem aspirasyonu yapılabilir. Aspirasyon öncesi, pıhtılaşma faktörleri, en az normalin %50'sine ulaşacak kadar artırılmalıdır. Erken dönemde zorunlu dinlenme ve sabitleme kullanılabilir fakat bu dönem, akut semptomların gerilemesinin ardından, aktif hareket açıklığını sağlayacak ve güçlendirici egzersizleri içeren bir fizik tedavi programı ile devam etmelidir. Hedef eklemle yönelik bu acil müdahaleler dışında, olgular birkaç hafta ya da aylık bir süre boyunca haftada 3-4 defa olmak üzere kısa süreli faktör profilaksisine alınmalıdır. Bu şekilde bir uygulama ile fiziksel ve radyolojik muayenede eklemlerdeki bozulma oranı ve iş gücü kaybı ile hastanede geçirilen gün sayısı azaltılabilir (107). Sekonder profilaksinin faydaları, etkilenen eklemdeki iyileşmenin hızlanması ve kanama epizodlarının sıklığının azalmasından kaynaklıdır. Hedef eklemlerdeki kanamanın önlenmesi, primer profilaksiye nazaran daha yüksek bir koagülasyon faktörü seviyesi ve daha sık uygulama gerektirmektedir. Spontan ya da eklem replasmanını takiben görülebilen masif ve kontrolsüz hedef eklem kanamasında, literatürdeki küçük bir seride, kontrol etkilenen kan damarı ya da damarlarının selektif anjiyografik embolizasyonu ile sağlanmıştır (108).

Kalça eklemi yada asetabular kanamalar intraartiküler basınçta artış ile sonuçlanabilir ve femur başında aseptik nekroza sebep olabilir (109). Zorunlu yatak istirahati ile birlikte, en az 3 gün boyunca minimum %20 faktör düzeyi sağlayacak şekilde, günde iki defa faktör infüzyonu önerilmektedir. Kalça hemartrozunu iliopsoas kanamasından ayırt etmek zor olabilir. Bu noktada bazı gözlemler faydalı olacaktır. İliopsoas kanamasında, primer olarak kalça ekstansiyonu kısıtlanır, öte yandan hemartrozda kalçanın tüm hareketlerinde dayanılmaz derecede ağrı mevcuttur. Bir diğer nokta; iliopsoas kanamasında, sakral pleksustaki femoral sinir kökünde basıya bağlı olarak, ipsilateral uyluk üzerinde duyuda azalma ya da kayıp görülebilir. Görüntüleme yöntemlerine ayırım amaçlı başvurulduğunda, ultrasonografi ile iliopsoas bölgesinde hematoma izlenebilir. Fakat bu iki durumun tedavisi benzerdir. Kalça hemartrozunda daha uzun süreli bir rehabilitasyon sürecine

ihtiyaç duyulmakla birlikte, her iki durumda da olgular fizik tedaviden fayda görürler.

Kapalı kompartman, kas ve yumuşak dokulardaki kanamalar en sık üst kol, ön kol, bilek, el, anterior ve posterior tibial kompartmanlarda meydana gelmektedir. Bu tip kanamalar nörovasküler demette sıkışma ile sonlanabilir. Şişlik ve ağrı sonucu karıncalanma uyuşma ve distal arteriyal nabızların kaybı izlenebilir. Medikal tedavi ile ilerlemenin engellenemediği durumlarda cerrahi tedavi ile müdahale gerekmektedir.

Faktör Replasmanı Dışındaki Tedaviler -Faktör replasmanına ek olarak, hemofili hastalarında uygulanabilecek 2 majör tedavi seçeneği; desmopressin ve antifibrinolitik ajanlar olarak sayılabilmektedir.

Hafif hemofili A tanılı hastalar genellikle, pressör aktiviteden yoksun sentetik bir vazopressin analogu olan desmopressin (dDAVP) ile tedavi edilebilmektedirler (110). Bu tip hastalarda, desmopressin ile dolaşımdaki FVIII seviyesi bazal düzeyine göre 2-4 kat artmaktadır. Bu artış endotelyal depolardan salınımı ile gerçekleşmektedir. Bir çalışmada, hemostaz için gerekli olan FVIII seviyelerinin hafif hemofili A ve hemofili A taşıyıcısı hastaların %82'sinde sağlandığı belirtilmiştir (110). Sonuç olarak; dDAVP, von Willebrand ve hafif hemofili A hastalarında hafif-orta dereceli kanamalarda bir tedavi seçeneği olarak ele alınmaktadır.

Desmopressin intravenöz, subkutan enjeksiyon ya da intranazal sprey olarak uygulanabilmektedir. İnvaziv prosedürlerden önce ya da akut kanama epizodlarında intravenöz kullanımında; 0.3mcg/kg (max. 20mcg) dozu 50 ml serum fizyolojik içinde 20-30 dakikalık infüzyon şeklinde verilebilir. Aynı doz, tek seferlik uygulamada 1,5 ml aşmayacak şekilde subkutan enjeksiyon şeklinde de uygulanabilir (110, 111). İnfüzyondan ortalama 30-60 dakika sonra FVIII seviyesinde anlamlı artış olması ve 6-12 saat boyunca bu artış cevabının devam etmesi beklenmektedir. 12 saat sonra verilen bir tekrarlama dozunun ardından diğer doz şeması günde bir defa uygulanacak şekilde düzenlenebilir. 300 mcg intranazal sprey uygulaması sonucu görülen yanıt, ortalama olarak 0,2mcg/kg intravenöz doza karşılık gelmektedir. Genellikle uygulanan doz, <50 kg olgularda tek puff (150 mcg) ve >50 kg olgularda iki pufftur.

Desmopressin yan etkileri arasında; yüzde kızarıklık ile sonuçlanan vazodilatasyon, baş ağrısı (infüzyon hızının azaltılması ile kontrol altına alınabilir) ve ara sıra olan karıncalanma hissi sayılabilir (112). Hem hipotansiyon hem de hipertansiyon bildirilmiştir, fakat yaygın değildir ve hafif derecede görülmektedir. Tekrarlanan uygulamalar sonucu, endotelyal depoların tükenmesi ile taşiflaksi izlenebilir (112, 113). Bu nedenle tekrarlayan doz ihtiyacı olan olgularda, yanıtların monitörize edilmesi gerekmektedir. Bir diğer problem, persistan antidiüretik hormon aktivitesi nedeniyle su retansiyonu ve ileri derecelerde hiponatremi görülebilmesidir. Sonuç olarak, dozlar genellikle ilk günden sonra günde bir defa uygulama ile sınırlandırılmalı, su alımı kısıtlanmalı ve serum sodyum konsantrasyonu monitörize edilmelidir.

Antifibrinolitik tedavide ise traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit (EACA) tarafından pıhtı stabilitesi artırılarak ve plazminojen aktivitesi inhibe edilerek fibrinoliz engellenmektedir. Bu iki ajan oral kavite gibi artmış fibrinoliz bulunan alanlarda ve epistaksis ile menoraji epizodları bulunan, kanama kontrolü zor olan olgularda pıhtı stabilitesini sağlayan faydalı terapötik yardımcılarıdır(114).

Traneksamik asitin olağan dozu 25mg/kg/doz 6-8 saatte bir uygulama iken, EACA için 75-100 mg/kg/doz (max.tek doz 3-4 gramdır) 6 saatte bir uygulamadır. Her iki ajan da oral ya da intravenöz verilebilmektedir. Oral kullanılmaları halinde kısa yarı ömürlerinden dolayı, 24 saatlik periyotda 3-4 defa uygulanmaları gerekmektedir. Antifibrinolitik ajanlar ile tedavinin, doku hasarının derecesine bağlı olarak, ilk infüzyon uygulamasından sonra 7-14 gün süre ile devam ettirilmesi gerekli olabilir.

Diğer yardımcı tedaviler arasında, oral mukozada hakim olunamayan kanamalarda kullanılabilen mikrofibriller kollajen ve sünnet kanamalarında kullanılabilen fibrin yapıştırıcılar sayılabilir (115).

Replasman Tedavisi -Pıhtılaşma faktör konsantreleri verilerek kanamanın önlenmesi veya mevcut olan kanamanın sınırlandırılması / sonlandırılması amaçlanmaktadır. Doz genel olarak standart olmakla birlikte, tedavinin süresi, ürün seçimi ve sekonder ya da primer profilaksi kullanımları uzman görüşü gerektirmektedir. FVIII ve FIX, her ikisi de intravenöz olarak uygulanmaktadır.

İnhibitör varlığında, olguların tedavileri bu alanda uzmanlık gerektirir. Aktif kanama ve immün tolerans indüksiyonu yoluyla inhibitör eradikasyonu tedavilerinde önemli

gelişmeler elde edilmiştir. Bu gelişmeler sonucunda, hemofili A tanılı olgularda sonuçlarda ve FVIII'e karşı inhibitör gelişiminde önemli ilerleme kaydedilmiştir.

FVIII ürünleri; hemofili A, bir diğer ifade şekliyle FVIII eksikliği tedavisinde kullanılmaktadır. FVIII ürünleri, insan plazmasından ya da in vitro olarak büyük miktarlarda FVIII üretmeye planlanmış hücre serilerinden (rekombinant) elde edilmektedir. Plazma türevi olan ürünler saflıklarına göre ve rekombinan ürünler jenerasyonlarına göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma ile insan ya da hayvan proteinlerine olan maruziyetin azaltılması amaçlanmaktadır (116). Solvent deterjanlar ile işlenmiş taze donmuş plazmalar (TDP) viral bulaşlar açısından daha güvenli olmasına rağmen temelde faktör konsantrelerine ulaşımın zor olduğu ya da mümkün olmadığı durumlar ve ülkelerde kullanılmaktadır.

Ürün seçimi, genellikle güvenlik, ürünün saflığı, maliyeti ve inhibitör oluşum riskleri değerlendirilerek yapılmaktadır. Mevcut olan tüm FVIII ürünleri ile güvenli hemostaz sağlanmakta ve kanama önlenmesi ya da kontrolü başarılı olmaktadır (117). Rekombinant ve insan plazma türevi olan ürünler arasında fiyatlar açısından belirgin farklılıklar mevcuttur ve ürünün saflık derecesi arttıkça bu farklar da büyümektedir. Rekombinant ürünler tercih edilen tedavi olmakla birlikte, bireysel olarak olgu bazında yapılan değerlendirmeler ile plazma kaynaklı ürünlerin seçimleri de gerekebilmektedir. Geçmişte hemofili hastalarının kan yoluyla bulaşan viral etkenler ile enfekte olmalarından sonra, ürün seçiminde saflık ve viral güvenlik en önemli etkenler haline gelmiştir. Örnek olarak, ultra saf ürünler seçilerek HIV ile enfekte olgularda CD4 hücre sayısı stabil tutulması hedeflenmektedir (118). Güvenliğin primer olarak önemli olduğu ve ekonomik özelliklerin belirgin sınırlamalar oluşturmadığı ülkelerde daha önce tedavi almamış ya da minimal tedavi almış olgularda ultra saf ürünler kullanılması önerilmektedir (119). Daha önce tedavi almamış hastalarda farklı replasman ürünleri ile yapılan tedavilerin retrospektif değerlendirmelerinde, rekombinant ürünlerin immünojenisiteleri arasında belirgin farklılıklar saptanmıştır. Fakat bu sonuçların daha fazla veri ile desteklenmesi gerekmektedir (120).

Plazma kaynaklı ürünler ele alınacak olursa; kriopresipitatın ticari olarak ayrılması sonucu ilk jenerasyon FVIII liyofilize konsantreleri oluşturulmuştur. Böylece plazmadaki FVIII konsantrasyonunda yaklaşık 100 kat artış sağlanmıştır. Plazma kaynaklı faktör konsantrelerinin yapımında mümkün olan en saf konsantrenin üretilmesi için geniş bir donör havuzunun taranması gerekmektedir. Monoklonal

antikorlar kullanılarak yapılan afinite kromatografisi ile oldukça saf konsantreler elde edilebilmektedir. Pastörizasyon, solvent deterjan uygulaması, sodyum tiyosiyanat ile kimyasal bozulma ya da ultrafiltrasyon yöntemleri ile viral inaktivasyon sağlanarak HIV ve hepatit virüsleri uzaklaştırılmaya çalışılmaktadır.

Plazma kaynaklı ürünler saflıklarına göre değerlendirilecek olurlar ise, bu tanım içerdikleri kontaminasyon yaratan protein düzeyini ifade etmektedir. Orta derecede saf olarak değerlendirilen ürünlerde tipik olarak 6-10 Ü/mg protein kontaminasyonu mevcuttur. Yüksek derecede saflığa sahip olanlarda ise bu rakam 50 Ü/mg protein olarak belirtilmekte ve burada stabilizasyon için kullanılan albümin hesaplanmaya katılmamaktadır. Ultra yüksek derecede saf olarak değerlendirilen ürünler ise monoklonal antikor afinitesi ile saflaştırılmış plazma kaynaklı ürünler ve rekombinant ürünlerdir. Monoklonal olarak hazırlanan ürünlerin kontaminasyon değerleri 3000 Ü/mg protein olarak belirtilmektedir. Bu konsantrasyon saf ve güvenli ürünler olarak belirtilen rekombinant ürünlerin saflığı ile esasen aynıdır (121).

Solvent deterjan uygulaması ile üretilen TDP viral bulaş açısından güvenli kabul edilmekle birlikte, kullanım alanı uygun ürünlerin temin edilemediği ülkeler ve tıbbi durumlar olarak sınırlandırılmıştır. FVIII konsantrasyonlarını istenen düzeylere ulaştırabilecek plazma dozları potansiyel olarak dolaşımda yüklenmeye neden olabilecek kadar yüksek olduğundan da kullanımı kısıtlanmaktadır.

Rekombinant FVIII konsantreleri ele alınacak olursa yapılan klinik çalışmalarda bu ürünler ile mükemmel etkinlik gösterilmiş olup, bir tane çok merkezli çalışmada, kanama epizodlarının %92'si tedaviye beklendiği gibi cevap vermiştir (122).

Birinci nesil rekombinant FVIII konsantreleri, hamster kaynaklı hücre kültürlerinden elde edilmektedir ve viral inaktivasyon amaçlı sadece kromatografi kullanılmaktadır. Stabilizasyon amaçlı insan albümini kullanılması insan kaynaklı viral bulaş için tek olası yoldur. İnsan kaynaklı diğer memelilerden viral ya da diğer enfeksiyonların bulaşı açısından teorik olarak risk devam etmektedir (123). Güvenlik ile ilgili yapılan çalışmalarda viral bulaş riski ortaya koyulmamıştır ve mükemmel iyileşme ve yarı ömür değerleri ile birlikte içeriğinde bulunan heterolog proteinlere karşı antikor gelişimi oldukça seyrek olarak belirtilmektedir (124).

İkinci nesil rekombinant FVIII konsantreleri ise albümin eklenmeden hazırlanmaktadır. Stabilizatör olarak früktoz ya da sükroz kullanılmaktadır. Viral inaktivasyon metodu olarak ise solvent deterjan ile birlikte ultrafiltrasyon/

nanofiltrasyon kullanılmaktadır. Bu ürünlerde mikrobiyolojik kontaminasyon açısından güven oranları daha yüksektir.

Üçüncü nesil rekombinant FVIII konsantrelerinde, ne üretimde ne de son üründe insan ya da hayvan kaynaklı albümin kullanılmamaktadır ve stabilizasyon amaçlı trehaloz kullanılmaktadır. Viral inaktivasyon metodu ise solvent deterjan ve kromatografidir.

FIX ürünleri, hemofili B diğer bir deyişle FIX eksikliği tedavisinde kullanılmaktadır. FIX konsantrelerinin 1970 ve 1980'lerdeki ilk üretimleri vitamin K bağımlı koagülasyon faktörlerinin arıtılması ile sonuçlanmış ve oluşan ürüne "protrombin kompleksi konsantresi" adı verilmiştir. Bu üretim sonucunda ayrıca proteazların aktif enzimlerine aktivasyonunda yanlışlıkla artış meydana gelmiş ve bu durum da artmış trombojenik risk ile sonuçlanmıştır (125). Artmış tromboz riski olması ve yüksek oranda saf yeni ürünlerin bulunması nedeniyle protrombin kompleksi hemofili B hastalarının tedavisinde yer almamaktadır. Bunlar yerine plazma kaynaklı ya da rekombinant ürünlerden biri tercih edilmektedir. Yüksek doz ve tekrarlayan infüzyonlar gerektiği takdirde bu preparatlar zorunlu hale gelmektedir (126).

Saflaştırılmış FIX ele alındığında, insan plazmasından, kromatografik yöntemler ve monoklonal antikorlar ile saflaştırma yapılarak üretim sağlanmaktadır. Bu ürünlerde viral inaktivasyon yöntemi olarak solvent deterjan, tiyosiyanat ve ultrafiltrasyon yöntemleri kullanılmaktadır(127). Kromatografik yöntemler kullanılarak üretilen ürünlerde minör rezidüel plazma proteinleri bulunabilirken, monoklonal antikorlar kullanılanlarda plazma proteinleri mevcut değildir. Her iki yöntemde de viral inaktivasyon etkinliği benzer olarak görülmekle birlikte yapılan çalışmalarda hepatit virüslerine karşı olan inaktivasyon etkinliğinin monoklonal antikor yöntemi ile hazırlanan ürünlerde daha yüksek olduğu belirtilmektedir.

Rekombinant FIX, insan FIX geninin Çin hamsterinin over hücrelerine yerleştirilmesi ile genetik mühendisliği yoluyla üretilmektedir. Ürünün 16-17 saatlik yarı ömrü mevcuttur ve hem önceden tedavi almış ve hem de almamış olan hemofili B hastalarında tedavide güvenilirliği ve etkinliği ortaya koyulmuştur (126). Bu üründe, ne üretimde ne de son üründe, ilave albümin bulunmamaktadır ve teorik olarak plazma kaynaklı ürünlere karşı bir avantaj olarak görülmektedir. Rekombinant FIX ürünlerinin dağılım hacmi, plazma kaynaklı ürünlere göre daha yüksektir ve bu nedenle bebeklerde ve çocuklarda daha belirgin bir artış sağlamaktadır (128).

Doz kararları değerdendirilecek olursa, en önemli nokta; tedavi süresini kısaltacak, tekrar kanama eğilimini azaltacak ve hayat kalitesinin yükseltecek olduğundan erken tedavidir. Uygun ürünün seçiminde olgunun hemofili A ya da B tanısının net olarak bilinmesi önemlidir.

Pıhtılaşma faktörlerinin bir uluslararası ünitesi; normal havuz plazmasının 1 ml'sinde bulunan faktör miktarı olarak tanımlanabilir. Buradan hareketle erişkin bir insanın plazma hacmi ortalama 3000 ml olarak değerdendirilecek olursa dolaşımında toplam 3000 uluslararası ünite her bir pıhtılaşma faktöründen sahip olduğu söylenebilir.

Fakat pratikte, ünite değerdeleri kişinin vücut ağırlığı, dağılım hacmi ve istenen faktör seviyelerinden etkilenmektedir. FVIII için dağılım hacmi ortalama 0.5 (plazma hacminin yarısı) iken bu FIX için 1-1.2 arasında değışmektedir ve doğal proteinlerin dağılım hacmi 1 olduğundan daha yüksek olarak ele alınmaktadır. Dağılım hacimleri arasında fark, özellikle plazma türleri ile karşılaştırıldığında, iki bölgedeki fosforilasyon ve sülfasyon eksikliğinden kaynaklanmaktadır (128).

Ulaşılmak istenen faktör düzeyleri, kanamanın ağırlığı ve lokalizasyonuna bağlıdır. Erken eklem ve kas içine olan kanamalarda amaç, %30-40 arası faktör düzeyi elde etmektir. Genellikle hemartroz tipik olarak erken tedavide tek enjeksiyona iyi yanıt verir. Daha ağır kas hematomları olan ya da dental girişimler uygulanacak olan hastalarda hedeflenen faktör düzeyi %50'dir. Oral muköz membran kanaması olan ya da dental girişim uygulanacak olan hastalarda, daha önce de belirtildiği üzere, oral antifibrinolitik tedavi kullanılması ile faktör konsantreleri kullanımı azaltılabilir (129). Ayrıca hafif hemofili hastalarında antifibrinolitik tedaviye ek olarak desmopressin kullanılabilmekte ve böylece von Willebrand faktör düzeyleri ile FVIII düzeylerinde önemli artış sağlanabilmektedir(110). İntrakraniyal ya da intraabdominal kanamalar gibi ağır ya da potansiyel olarak ciddi olan durumlarda ya da yüz, boyun, kalça gibi kanama bölgelerinde olan kanamalarda, faktör düzeylerinin %80-100 arasında olması istenmektedir ve daha uzun periyotlar halinde muhtemelen hemoraji tamamen çözülene kadar devam edecek şekilde tedavi kullanılmaktadır(105). Pek çok ortopedik operasyon, %80-100 arası başlangıç seviyelerinin ardından birkaç gün minimum %30 seviyeleri ile takip edilecek şekilde faktör konsantrasyonlarının sağlanması durumunda yapılabilmektedir. Fakat istisnai bir durum olarak, yara ya da eklem manipölasyonu gereken durumlarda minimum %50 faktör seviyesinin birkaç gün sağlanması gerekmektedir. Majör cerrahi

girişimlerde hemostaz sağlayabilmek için girişim anında %60-100 arası ve yara iyileşmesi sağlanana kadar, ortalama 10-14 günlük süre boyunca da %30-50 arası profilaktik faktör seviyelerinin sağlanması gerekmektedir. Mutlaka yapılan hesaplamaların doğruluğunu kontrol etmek amaçlı faktör seviyeleri de kontrol edilmelidir.

Doz aralığı değerlendirildiğinde, rekombinant FVIII konsantrelerinin ortalama 8-12 saatlik yarı ömürleri olduğu görülmektedir (130). Bu nedenle, dozlar 12 saatte bir ya da beklenen / ölçülen faktör düzeyine, kanamanın ciddiyetine ve gereken girişime göre belirlenen zamanlarda tekrarlanmalıdır.

Rekombinant FIX'un yarı ömrü 16-17 saat olarak belirtilmektedir ve bu doğal protein ile aynıdır (131). Yarı ömrünün daha uzun olmasından dolayı FIX düzeyleri 18-24 saat gibi daha uzun aralıklarla tekrarlanabilir ya da düzey kontrolü daha uzun aralıklarda yapılabilir.

Faktör konsantreleri bu şekilde doz tekrarları şeklinde uygulanabildiği gibi, devamlı infüzyon ile de verilebilmektedirler. FVIII'in 2-4U/kg/saat infüzyonu ile bolus enjeksiyon sonucu amaçlanan dozun sürdürülmesi sağlanabilmektedir. Devamlı infüzyon yöntemiyle daha kararlı plazma seviyeleri sağlanmakta, daha az sıklıkta monitörizasyon yapılmakta ve faktör konsantreleri kullanımı azaltılmaktadır (132). FIX konsantreleri için de benzer etkiler söz konusudur. Özellikle, majör cerrahi operasyona girecek olan hastalarda ve majör kanaması olanlarda tekrar kanama riskini azaltmasından dolayı devamlı infüzyon tedavisi tercih edilebilir (133).

Doz hesaplanmasında, FVIII replasmanı ele alındığında, daha önce de belirtildiği gibi, 0.5 Ü/kg FVIII infüzyonu ile dolaşımdaki FVIII seviyesini 1Ü/dl artırmaktadır. Her hasta ve her ürün için doz uygulamaları farklı olabilmekle birlikte, FVIII replasmanı için aşağıda yer alan formül kullanılabilir.

Verilecek faktör miktarı = [Hedeflenen faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 0.5

Dozlar 12 saat ya da daha uzun sürelerle, beklenen veya ölçülen FVIII düzeylerine ya da kanama epizoduna, gereken prosedüre göre tekrarlanabilir.

FIX replasmanı değerlendirildiğinde, intravenöz olarak 1-1.2Ü/kg FIX verilmesi ile plazma FIX düzeyi %1 artacaktır. Her hasta ve her ürün için doz uygulamaları farklı olabilmekle birlikte, FIX replasmanı için aşağıda yer alan formül kullanılabilir.

Verilecek faktör düzeyi = [Hedef faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x F
(F = 1.0 AlphaNine ve Mononine için; F = 1.2 BeneFix için erişkinlerde,
1.4 çocuklarda; F = 1.1 Rixubis için)

Dozlar 18-24 saatte bir FIX seviyeleri monitörize edilerek tekrarlanabilmektedir.

Profilaktik Tedavi-Ağır hemofilinin akılcı tedavisinde; düzenli olarak faktör replasmanı tedavisi uygulanması, spontan kanamaları azaltmak amaçlı kullanılmaktadır (132). Bu uygulamada amaçlanan olguların faktör seviyelerinin %1 üzerinde tutup ağır fenotipten orta hemofili fenotipine çevirmektir (134). Amaçlanan faktör seviyeleri haftada iki ya da üç defa uygulama ile sağlanabilmektedir (135).

Primer profilaksi, yaşamın ilk yıllarında başlanmakta ve pek çok çalışma tarafından kanadıkça uygulanan tedaviler ile karşılaştırıldığında, artropati gelişim riskinde belirgin azalma sağlamaktadır (136, 137). Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) ve Dünya sağlık Örgütü (WHO) tarafından profilaktik tedavi ağır hemofili hastaları için optimum tedavi yöntemi olarak bildirilmektedir (138).

Primer profilaksi kullanımının olumsuz etkileri bulunabilir. Bunlar; tedavi maliyetlerinde potansiyel artış, santral venöz yol bulundurulmasından kaynaklanan yan etkiler (139), ailelerin haftada birden fazla enjeksiyon uygulamak için isteksiz olması, kanadıkça verilecek olan tedavi ile daha az komplikasyona sahip olabilecek olan hasta grubunda gereksiz tedavi uygulaması olarak sayılabilmektedir. Bu olumsuz etkilerden bazıları primer profilaksinin santral venöz katater ihtiyacının olmayacağı 3 yaşından sonra başlanması ve hastanın kanama paterninin tanınması ile tedavinin düzenlenmesinin yapılması gibi önlemler alınarak azaltılabilir. 3 yaşında tedavinin başlandığı olgularda, daha geç yaşlarda başlanana göre hem daha az sayıda hemartroz görülmekte hem de radyolojik değişiklikler açısından daha düşük risk bulunmaktadır (140).

Bir diğer seçenek, profilaktik tedavinin olgunun sık kanama epizodlarının oluşup oluşmayacağı kesinleşene kadar ertlenmesidir. Ortopedik Sonuç Çalışma Grubu'nun verilerine göre, uzamış sekonder profilaksi kullanımında fiziksel ve radyolojik olarak eklem bozulma hızında belirgin azalma görülmekte ve işten yada okuldan uzak kalınan gün sayısı ile hastanede geçirilen gün sayısı azalmaktadır (107).

Ağır hemofili tanılı 76 olgudan oluşan bir grupta yapılan uzun dönem gözlemler bu konuya daha net ışık tutmaktadır (141). İlk eklem kanamasından kısa süre sonra profilaktik tedavi başlanmış olan olgularda erişkinde artropati görülme riskinde azalma görülürken, profilaksi uygulaması geç başlanmış/ertelenmiş olan olgularda daha yüksek artropati gelişme riski saptanmıştır. Bu çalışmada ilk eklem kanamasının median yaşı 2.2 saptandığından, profilaksi başlanacak en uygun zamanın erken yaşlar olduğu belirtilmiştir.

Ayrıca FVIII düzeyi ≤ 2 U/dL olan 30 aylıktan küçük 65 olgu ile yapılan randomize kontrollü çalışmada profilaksi başlama kriteri olarak her bir indeks eklem için normal bazal eklem görüntülemesi varlığında, iki ya da daha az hemoraji gelişmesi kullanılmıştır (142). Bu çalışmada olgular randomize olarak gruplanmış ve bir gruba 25U/kg profilaktik FVIII tedavisi iki günde bir uygulanırken, diğer grubakanadıkça tedavi uygulanmıştır. Kanadıkça tedavide, eklem kanaması anında 40U/kg FVIII uygulanmış, ilk dozun 24 ve 72. saatlerinde doz 20U/kg olarak tekrarlanmış ve eklemdaki ağrı ve hareket kısıtlılığı çözülene kadar iki günde bir aynı doz tekrarlanmaya devam edilmiştir. Ortalama 49 aylık bir süre sonra sonuçlar elde edilmiştir. Profilaktik tedavi alan olgu grubunda indeks eklemlerin tamamında normal manyetik rezonans görüntüleme bulgularının varlığı (%93) diğer gruba göre(%55),anlamli ölçüde yüksek bulunmuştur. Profilaktik tedavi ile karşılaştırıldığında, kanadıkça tedavi alan olgularda eklemlerde hasar riski anlamli ölçüde yüksek bulunmuştur. Olgu gruplarının 6 yaşına gelmesi ile birlikte hesaplanan faktör kullanımları, profilaktik tedavi grubunda 6000 U/kg/yıl iken, kanadıkça tedavi alan grupta 2500 U/kg/yıl olarak görülmüştür. Bu da profilaktik tedavi almakta olan grupta tedavi maliyetinde artış olduğunu göstermektedir. Profilaksi almakta olan iki olguda yüksek titrelerde FVIII inhibitörü gelişmiş iken, kanadıkça tedavi grubunda üç olguda hayatı tehdit eden kanama izlenmiştir. Her iki grup arasında hospitalizasyon ve santral venöz katater kullanımına bağlı enfeksiyon gelişimleri benzer olarak görülmüştür.

Profilaksiye bir defa başlandıktan sonra, ne zaman kanadıkça tedavi ile değiştirilmesi gerektiği net değildir. Bu soruna 80 Danimarkalı ve Hollandalı olgu ile planlanan bir çalışmada değinilmiştir (143). Çalışmada olguların %35'i profilaktik tedaviyi ortanca yaş 21.5 yıl olacak şekilde bırakmıştır. Profilaksinin bırakılması ile yılda üç tane fazladan eklem kanamasına maruz kalan olguların aynı zamanda ortalama plazma faktör düzeylerinde Danimarkalılarda %39 ve Hollandalılarda %68

olmak üzere düşüş izlenmiştir. Tedavi değişikliğinin ardından ortalama 3.6 yıllık bir izlem sonucunda, her iki grupta radyolojik kemik statülerinde değişiklik saptanmamıştır.

Sekonder profilaksi,değişik derecelerde hemofilik artropati sahibi olan olgularda uygulanan profilaksidir.Sekonder profilaksinin değeri ile ilgili bilgi sınırlıdır. Bu konuda çok merkezli prospektif bir çalışma yapılmıştır. Ayda ortalama iki defa kanama epizodu yaşayan, yaşları 30-45 arasında değişen 20 tane ağır hemofili olgusunun katılımıyla yapılan çalışmada, bütün olgular ilk altı ay kanadıkça tedavi almıştır ve takip eden altı ayda da aynı ajan ile 20-40 U/kg dozunda haftada üç defa uygulanacak şekilde profilaktik tedaviye geçilmiştir(144). Kanadıkça tedavi almakta iken, ortalama eklem kanama sayısı 15 ve bunlardan 13.5 tanesi spontan iken, profilaktik tedavi alınan sürede hem ortalama eklem kanama sayısı ve hem de spontan kanama sayısı sıfır olarak bulunmuştur. Her iki tedavi rejimi de güvenlidir ve iyi tolere edilmiştir. Ayrıca tedavi süreçleri boyunca her iki dönemde de inhibitör gelişimi izlenmemiştir. Her iki tedavi süreci arasında hayat kalitesi ya da farmako-ekonomikaçından anlamlı fark izlenmemiştir. Hemartrozda izlenen düşüşün ilerleyen dönemde eklem fonksiyonlarına, yaşam kalitesine ve iş hayatına etkilerinin değerlendirilmesi açısından uzun süreli izlem gereklidir.

Aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların genellikle hemofili olgularında kontrendike olduğu düşünülmektedir. Ağrı asetaminofen, propoksifen, kodein vb ile tedavi edilebilir. Ancak, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar bazı seçilmiş durumlarda bazı olgularda hemofili hastalarında kullanılabilir.

2.4.5. Hemofili ve Osteoporoz

Ağır hemofili hastaları düşük kemik mineral yoğunluğu gelişimi açısından yüksek risk altındadırlar (9, 145). Bunun sebebinin, çoğunlukla bu kişilerin ağırlıklı yapılan ve yüksek güç içeren egzersizlerden uzak durmaları olduğu düşünülmektedir (7, 146). Ayrıca, Hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olan hemofili hastalarının, olmayanlara göre, anlamlı olarak düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir (147). Pek çok ülkede, ağır hemofili hastalarında profilaktik faktör tedavisi birincil tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir (148). Fakat ağır hemofili hastası olup profilaktik tedavi almayan hastalarda genellikle yılda 30-35 tane eklem kanaması görülmektedir ve bu nedenle artropati gelişimi açısından

riskleri artmaktadır. Etkilenmiş eklem sayısının ve ağırlığının artması ile kemik mineral yoğunluğu anlamlı olarak düşmektedir(107, 149). Pek çok çalışmada, profilaksi alan hastaların daha az sayıda kanama epizodu geçirdikleri ve bu nedenle hedef eklem ve artropati gelişimine daha az maruz kaldıkları ortaya koyulmuştur. Erken yaşta başlayan ve etkin bir şekilde verilen profilaksi ile faktör düzeyinin %1 altına düşmemesi sağlanarak kanamaları ve artropati gelişimini önlemek mümkün olabilmektedir (14, 150). Fakat profilaksi uygulaması, çoğu zaman yüksek maliyetli olmasından dolayı geç başlanmaktadır. Öte yandan profilaksi uygulanması ile hastanın rutin hayatında anlamlı bir gelişme sağlanmaktadır, hayat kalitesi ve yaşam beklentisi artmaktadır. Pek çok çalışmada, hemofili hastalarının toplumdan daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Bu durumun başlıca nedeni olarak, tekrarlayan eklem içi kanamalar, hedef eklem ile artropati gelişimi ve bunların kemik mineralizasyonu üzerine etkisi sayılmaktadır (9). Bu nedenle etkin ve erken dönemde başlanan profilaksiden hastaların kemik mineral yoğunluklarının fayda göreceği düşünülmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

Gözlemsel ilaç çalışması olarak planlanan çalışmamız Kasım 2015 ile Şubat 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji polikliniğinde izlenen ağır Hemofili tanılı hastaların katılımı ile yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Ege Üniversitesi Etik Kurulu'ndan ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan onay alındı (Ek 4).

Çalışmanın dahil etme kriterlerine uygun olan hastaların kendilerine ve ailelerine çalışmanın amacını ve özelliklerini anlatan onam formları verildi, çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme sözel ve yazılı olarak yapıldı. Katılmayı kabul eden 36 hastanın kendilerinden ve ailelerinden ayrı ayrı yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Ağır hemofili hastalığı tanısı ile izleniyor olmak
- 6-30 yaş aralığında olmak
- Kanadıkça ya da profilaktik faktör tedavisi alıyor olmak

Bu çalışma iki grup üzerinde yapılmıştır. Bunlar profilaktik faktör tedavisi alan ya da kanadıkça faktör tedavisi alan hemofili hastalarıdır. Çalışma kapsamında hastaların uygulamakta oldukları tedavi rejimlerinde doz ya da uygulama sıklığı açısından değişiklik yapılmamıştır.

Kemik metabolizması ile ilgili marker olarak; kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, Parathormon, Kalsitonin, 25(OH) Vit D3, DEXA ile BMD ölçümü kullanılması planlanmıştır. Bu amaçla hastalardan kan örnekleri, çalışmanın devam ettiği süre boyunca randevu verilerek EÜTF Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji polikliniğinde, görevli hemşire tarafından alınmıştır. Amaçlanan biyokimyasal markerların çalışılabilmesi amaçlı 1 EDTA'lı 2 düz tüp olmak üzere 3 tüp kan örneği, her biri 3 ml olacak şekilde alınmıştır. EDTA'lı örnek buz üstünde olmak üzere örnekler eş zamanlı olarak laboratuvarlara ulaştırılmış ve eş zamanlı olarak çalışılmıştır. DEXA yöntemi ile kemik mineral dansitesi ölçümleri yapılmıştır. Kanadıkça ve profilaksi gruplarına ait veriler değerlendirilirken ayrıca bir kontrol grubu oluşturulmamıştır. Ca, P, ALP, PTH, Kalsitonin, 25(OH) Vit D3 sonuçları için literatürdeki yaşa göre olan normal değerler kullanıldı. Gruplar arasında karşılaştırma yapılırken DEXA yöntemi ile ölçülen ve gr/cm^2 olarak ifade edilen kemik mineral dansitesi için Z skorları hesaplandı.

Çalışma grubu 1: 6-30 yaş aralığında olan profilaktik faktör tedavisi almakta olan **24** hasta çalışmaya alındı.

Çalışma grubu 2: 6-30 yaş aralığında olan ve kanadıkça faktör tedavisi almakta olan **12** hasta çalışmaya alındı.

İstatistiksel İnceleme: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v20 kullanıldı. Bulunan sonuçlar %95 CI (güven aralığı) içinde, ortalama ($\pm$) SD (Standart sapma) şeklinde verildi. Tek grup ortalaması için Student t testi kullanılarak, çalışma grubundaki verilerin alt ve üst sınırları hesaplandı. Demografik verilerin hesaplanmasında tanımlayıcı metodlar kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanılırken, $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde izlenmekte olan 6-30 yaş aralığında profilaktik tedavi almakta olan 24 olgu ve 6-30 yaş aralığında kanadıkça tedavi almakta olan 12 olgu olacak şekilde toplam 36 olgu alındı. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması $16,7 \pm 7,3$ (8-30) saptandı. Bu olguların tamamı erkek idi. Olgular almakta oldukları tedavi modeline göre iki gruba ayrıldılar. **I. Grup**, 6-30 yaş arası profilaktik faktör tedavisi almakta olan olgular; **II. Grup**, 6-30 yaş arası kanadıkça faktör tedavisi almakta olan olgulardı.

4.1. Profilaksi Tedavisi Almakta Olan Grubun Verileri:

6-30 yaş arası profilaktik faktör tedavisi almakta olan grup değerlendirildiğinde; tamamı erkek idi. Olguların tamamında ağır hemofili tanısı mevcuttu. Bunlardan 21 olgu hemofili A (HA) ve 3 olgu hemofili B (HB) tanılı idi. Grup verileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Profilaksi grubu verileri.

n:24	Yaş	VA (kg)	Boy (cm)	BKI (kg/m ²)	Profilaksi süresi (Yıl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP U/L	Kalsitonin (pg/ml)	PTH (pg/ml)	25(OH) VitD3 (ng/ml)	L1-L4 Z skoru	L1-L4 gr/cm ²	Femur boyunu Z skoru	Femur Boynu gr/cm ²
1	12.9	43	170	14,8	8	9,2	5,1	181	<2	18	24	-0,8	0,607	-3,9	0,519
2	12.58	63	163	23,7	9	9,8	4,2	200	<2	110	14	1,2	0,717	0,6	0,795
3	23	75	175	24,4	10	9,8	3,8	74	<2	29,4	16	-1,5	0,922	-1,9	0,670
4	17.33	100	198	25,5	10	9,9	2,4	93	<2	14,6	23	1,1	1,115	1,2	1,260
5	13.33	60	160	23,4	8	9,3	4,7	212	5,04	61,7	15	-0,9	0,587	-0,8	0,686
6	19	86	172	29,0	9	9,8	3,3	87	<2	70,1	14	-0,7	1,006	-1,4	0,829
7	11.58	32	140	16,3	8	8,2	4,3	126	1761	35,5	13	-2,1	0,554	-1,2	0,614
8	18	56	163	21,0	10	7,8	2,6	66	7,03	102,2	25	-1,5	0,872	-1,5	0,788
9	27	72	170	24,9	10	10	3,9	66	5,61	22,8	26	-1,4	0,934	-1,7	0,682
10	10.41	45	147	20,8	6	9,6	4,2	216	4,58	42,6	26	-1,2	0,505	-0,1	0,659
11	21	60	170	20,7	10	10,6	3,7	53	<2	105,6	11	-1,7	0,908	-0,2	0,907
12	30	97	187	27,7	9	9,7	3	72	3,69	36,9	24	-0,7	1,013	-1,4	0,706
13	17	65	175	21,2	7	9,5	5	81	3,77	25,5	38	-1,5	0,836	-1,8	0,733
14	27	82	182	24,7	8	9	3,8	61	3,70	59,5	22	-0,3	1,054	-0,7	0,820
15	9.16	40	135	21,9	6	9,3	4,3	219	4,51	58,6	39	-0,5	0,580	-0,6	0,701
16	18	69	172	23,3	9	9,5	3,5	99	2,81	277,8	27	-2,4	0,768	-2,6	0,638
17	19	50	173	16,7	9	9,1	3,7	57	215	31,8	23	-2,5	0,770	-2,8	0,606
18	8.25	29	136	15,6	5	9,3	4,6	146	2,04	31,5	25	0,19	0,572	1,9	0,764
19	16.5	75	160	29,2	8	8,6	3,9	135	<2	78,8	21	-2,5	0,740	-1,0	0,712
20	17.8	58	175	18,9	7	9,9	3,3	61	6,16	39,2	14	-0,4	0,856	-1,2	0,776
21	17.41	80	172	27,0	8	9,5	4,1	134	<2	56,9	19	0,43	0,936	-1,1	0,777
22	25	50	165	18,3	10	9,2	3,1	93	<2	33,6	20	-2,6	0,809	-2,2	0,636
23	11.08	55	150	24,4	8	9,9	4,2	210	7,44	15,9	25	-0,1	0,649	0,48	0,709
24	21	75	175	24,4	9	9,9	2,4	71	6,29	21,6	12	0,0	1,091	-1,6	0,717

4.2. Kanadıkça Tedavi Almakta Olan Grubun Verileri

Kanadıkça faktör tedavisi almakta olan grubun da tamamı erkek oluphepsi ağır hemofili hastası idi (6-30 yaş). Bunlardan 7 olgu hemofili A ve 5 olgu hemofili B tanılı idi. Kanadıkça tedavi almakta olan grubun verileri Tablo 4.2’de verilmiştir.



Tablo 4.2. Kanadıkça tedavi alan grubun verileri

n:12	Yaş	VA (kg)	Boy (cm)	BKI (kg/m ²)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP U/L	Kalsitonin (pg/ml)	PTH (pg/ml)	25(OH) VitD3 (ng/ml)	L1-L4 Z skoru	L1-L4 gr/cm ²	Femur boynu Z skoru	Femur Boynu gr/cm ²
1	8.16	22	117	16,0	9,4	5,1	118	54,8	22	27	-1,4	0,458	2,1	0,776
2	28	75	180	23,1	9,6	3,3	50	5,81	20,8	26	-2,5	0,813	-1,5	0,716
3	11.41	31	145	14,7	9,4	4,2	148	72,3	51,3	18	-1,3	0,496	0,3	0,699
4	8	27	130	15,9	9,4	4,1	147	11,2	24,3	41	-0,4	0,528	-0,5	0,629
5	11	44	153	18,7	9	3,9	187	8,77	30,9	31	-2,7	0,527	0,25	0,696
6	24.66	57	179	17,7	9,6	2,5	122	10,6	21,3	14	-1,2	0,957	-1,8	0,691
7	6.25	22	117	16,0	9,7	5,4	165	<2	25,9	22	-0,6	0,482	0,2	0,584
8	16	67	175	21,8	9,8	4	87	3,33	39,9	41	-0,5	0,979	0,8	0,967
9	15	63	179	19,6	9,6	4,2	136	<2	50,4	32	-0,2	0,864	0,3	0,846
10	11.75	45	153	19,2	9,7	3,6	134	<2	29,8	12	0,6	0,686	2	0,797
11	30	51	176	16,4	9,3	3,1	91	9,7	40	24	-3	0,760	-2,4	0,569
12	21	72	185	21,0	9	4,5	94	<2	37	26	0,1	1,097	-1,2	0,835

4.3 Grupların Verilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Her iki tedavi grubuna ait vücut ölçümleri ile BKİ değerleri ve laboratuvar bulguları değerlendirilirken yaş gruplarına göre geçerli olan normal değerler esas alınmıştır (151,152). Her iki grubun sonuçları ayrıca birbirleriyle karşılaştırılmıştır. BMD sonuçlarının değerlendirilmesi Z skorları hesaplanarak yapılmıştır.

Tablo 4.3. Yaş gruplarına göre kan kalsiyum normal değerleri (mg/dl)

0-10 gün	2-12 yaş	Yetişkin
7,6-10,4	8,8-10,8	8,8-10,6

Tablo 4.4. Yaş gruplarına göre kan fosfor normal değerleri (mg/dl)

0-10 gün	10 gün-2 yaş	2-12 yaş	Yetişkin
4,5-9,0	4,5-6,7	4,5-5,5	2,5-4,5

Tablo 4.5. Alkalen fosfataz normal değerleri (U/L)

1-30 gün	1ay-1 yaş	1-3 yaş	4-6 yaş	7-9 yaş	10-12 yaş	13-15 yaş	16-18 yaş	Yetişkin
75-316	82-383	104-345	93-309	86-315	42-362	74-390	52-171	30-120

Tablo 4.6. Yaş gruplarına göre kan parathormon normal değerleri (ng/L)

Kord	2-20 yaş	Yetişkin
<3	9-52	12-65

4.3.1. Vücut Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırması

Profilaksi grubundaki olguların ortalama yaşları $17,46 \pm 6,1$ (8-30) ve kanadıkça tedavi alanların ortalama yaşları $16 \pm 8,6$ (9-30) olarak bulundu. VA değerlendirmesinde; profilaksi grubunun ağırlığının diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Benzer olarak BKİ değerlendirilmesinde de profilaksi grubunun BKİ'lerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Grupların karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Profilaktik ve kanadıkça tedavi alan grupların vücut ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Profilaktik tedavi Ortalama ± SD (min-max) (n=24)	Kanadıkça tedavi Ortalama ± SD (min-max) (n=12)	P değeri
Yaş	17,46 ± 6,1 (8-30)	16 ± 8,6 (9-30)	
VA (kg)	63,2 ± 18,7 (29-100)	48 ± 19,2 (22-72)	0,047
Boy (cm)	166,04 ± 15,4 (135-198)	157,4 ± 25,3 (117-185)	0,840
BKI (kg/ m²)	22,4 ± 4,1 (14,8-29,2)	18,4 ± 2,6 (14,7-23,1)	0,004

SD: Standart sapma, VA: Vücut ağırlığı, BKİ: Beden kitle indeksi

4.3.2. Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Olgu gruplarının laboratuvar sonuçları ile ilgili karşılaştırmalı değerlendirme Tablo 4.8’de sunulmuştur. Karşılaştırma yaş gruplarına göre yapıldığından olgunun yaşına göre “Normal – Düşük - Yüksek” olarak gruplanarak yapılmıştır.

Tablo 4.8. Profilaktik ve kanadıkça tedavi alan grupların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Profilaktik Tedavi			Kanadıkça Tedavi			P değeri
	N	D	Y	N	D	Y	
Ca	n:21 (%87,5)	n:2 (%8,3)	n:1 (%4,2)	n:12 (%100)	0	0	0,67
P	n:21 (%87,5)	n:2 (%8,3)	n:1 (%4,2)	n:12 (%100)	0	0	0,53
ALP	n:20 (%83,3)	n:2 (%8,3)	n:2 (%8,3)	n:12 (%100)	0	0	0,42
PTH	n:20 (%83,3)	0	n:4 (%16,7)	n:12 (%100)	0	0	0,14
Kalsitonin	n:22 (%91,7)	0	n:2 (%8,3)	n:9 (%75)	0	n:3 (%25)	
	Profilaktik Tedavi			Kanadıkça Tedavi			P değeri
	Eksik	Yetersiz	N	Eksik	Yetersiz	N	
25(OH)VitD3	n:7 (%29,2)	n:9 (%37,5)	n:8 (%33,3)	n:2 (%16,7)	n:4 (%33,3)	n:6 (%50)	0,09

25(OH)Vit D3 düzeylerinin değerlendirilmesinde; Tablo 4.9’da belirtilen sınıflandırma kullanılmıştır (151, 152)

Tablo 4.9. Yaş gruplarına göre 25(OH)Vit D3 normal değerleri

	<18 yaş	≥18 yaş
Yetersizlik	15-20ng/ml	≤30ng/ml
Eksiklik	<15 ng/ml	<20ng/ml
Şiddetli eksiklik	<5ng/ml	<10ng/ml

4.3.3. Kemik Mineral Dansitesinin Karşılaştırılması

Kemik Mineral Dansitesi değerlendirmeleri; gr/cm² olarak sonuçlanan DEXA ölçümlerinin Z değerlerinin yaşa göre hesaplanması ile yapılmıştır. Buna göre Z değeri ≤-2 olanlar osteoporoz, ≤-1 olanlar osteopeni ve diğerleri normal olarak sınıflandırılmıştır.

Profilaksi grubunun kemik mineral dansitesi (BMD) değerlendirmesinde ; L1-L4 Z skorları dikkate alınarak 5 olguda (%20,8) osteoporoz, 6 olguda (%25) osteopeni saptanmıştır. Olguların 13'ünün (%54,2) normal L1-L4 BMD değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Femur boynu BMD sonuçları ele alındığında ise; olguların Z skorları dikkate alındığında, 4 olguda (%16,7) osteoporoz, 11 olguda (%45,8) osteopeni varlığı saptanmıştır. Olguların 9'unun (%37,5) normal femur boynu BMD değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Kanadıkça tedavi almakta olan olgu grubunun BMD değerlendirmesinde; L1-L4 Z skorları dikkate alınarak 3 olguda (%25) osteoporoz, 3 olguda (%25) osteopeni saptanmıştır. Olguların 6'sının (%50) normal L1-L4 BMD değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Femur boynu BMD sonuçları ele alındığında ise; olguların Z skorları dikkate alındığında, 1 olguda (%8,3) osteoporoz, 3 olguda (%25) osteopeni varlığı saptanmıştır. Olguların 8'inin (%66,7) normal femur boynu BMD değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Karşılaştırmalı değerlendirme Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Profilaktik ve kanadıkça tedavi alan grupların BMD sonuçlarının karşılaştırılması

	Profilaktik Tedavi			Kanadıkça Tedavi			P değeri
	Osteoporoz	Osteopeni	Normal	Osteoporoz	Osteopeni	Normal	
L1-L4	n:5 (%20,8)	n:6 (%25)	n:13 (%54,2)	n:3 (%25)	n:3 (%25)	n:6 (%50)	0,86
Femur Boynu	n:4 (%16,7)	n:11 (%45,8)	n:9 (%37,5)	n:1 (%8,3)	n:3 (%25)	n:8 (%66,7)	0,88

5.TARTIŞMA

Hemofili hastalarında, erken yaşta primer profilaksiye başlanması ve gelişmiş tedavi seçeneklerinin varlığına bağlı olarak sağkalım önemli ölçüde artmıştır. Profilaksinin rutin bir tedavi olarak kullanılması ile yaşam tarzında, kalitesinde ve beklentisinde iyileşme olacağı kanıtlanmıştır. Erken başlanan primer profilaksi ile kanama ve artropati önlenabilir. Bununla birlikte yaşam kalitesi daha önemli bir sorun haline gelmiştir ve son dönemde yapılan çalışmalar bunu sağlamaya yöneliktir(153). Pek çok ülkede yakın zamana kadar profilaksi temini ve kullanımı ile ilgili zorluklar mevcut idi. Bu nedenle hemofilik artropatinin sekonder etkisine bağlı olarak olgularda düşük kemik mineral dansitesi görülmüştür (145). Yapılan çalışmalarda, ağır hemofili hastaların yaklaşık %85'inin eklem hareket genişliğinin etkilendiği görülmüştür (153).

Kemik mineral dansitesi, çocukluk ve adölesan dönemi boyunca artar ve ortalama yirmili yaşlarda bir plato çizerek zirve kemik kitlesine ulaşılır(6). Zirve kemik mineral kitlesini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Sağlıklı çocuklar ve adölesanlarda yapılan pek çok çalışmada, normal vücut ağırlığı ve ağırlık ilişkili fiziksel aktivite en güçlü belirleyiciler olarak ortaya koyulmuştur (154, 155).

Yaptığımız çalışmada,hastalara ait fiziksel bulgular değerlendirildiğinde; profilaksi grubundaki vücut ağırlığı kanadıkça tedavi alan gruba göreanlamli olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum beden kitle indeksi için de geçerlidir. Fakat kemik mineral dansitesi ve D vitamini düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Beden kitle indeksleri ele alındığında, kanadıkça tedavi alan grupta beden kitle indeksi ortalaması 18,4kg/m²olarak bulunmuştur ve bu değer zayıf olarak sınıflandırılmaktadır(156). Daha önceki çalışmalarda düşük vücut ağırlığı ile artmış kırık riski varlığının birlikteliği bildirilmiştir (157, 158). Öte yandan profilaksi grubunda beden kitle indeksi ortalaması 22,4 kg/m² olarak bulunmuştur ve bu değer normal olarak sınıflandırılmaktadır(156). Buradan hareketle profilaksi alan grupta, beden kitle indekslerinin daha yüksek olması nedeniyle kırık riski azalmış olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızda olguların fiziksel aktivitelerini değerlendiren herhangi bir ölçek kullanılmamıştır. Fakat hemofili olgularında beklenen durum,daha önce yapılmış olan çalışmalardan hareketle, bu kişilerin ağırlık ile ilişkili egzersizlerde daha az yer alması yönündedir. Hatta bu durum hemofilik artropatiye

sahip hastalarda daha belirgindir (7). Bu nedenle hemofilik olgularımıza bu açıdan yapılacak olan bir yaklaşım da aydınlatıcı olacaktır.

Çocukluk çağında yumuşak doku sentezi, epifiziyal kemik büyümesi ve kemik yeniden şekillenmesi aynı zamanda görülür (159). Bu nedenle değerlendirme amaçlı iki boyutlu olan DEXA ile kemik mineral dansitesi ölçümü yanında, tüm dinamik yapılanmayı anlayabilmek ve kemik mineral dansitesi bozulmadan görülebilecek bozulmaları fark edebilmek amacıyla kemik döngüsü markerları da değerlendirilmelidir (160, 161). Çalışmamızda kemik metabolizması belirteçleri olarak; kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz , parathormon ve kalsitonin çalışılmıştır. Yaşa göre uygun aralıklar kullanılarak yapılan değerlendirmede, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon değerleri kanadıkça tedavi alan grubun tamamında normal sınırlarda sonuçlanmıştır. Profilaksi grubu ile kanadıkça tedavi alan grup karşılaştırıldığında laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Profilaksi grubundaki 2 olguda (%8,3) ALP yüksekliği saptanmıştır. Bu olguların diğer kemik metabolizması laboratuvar değerleri ve kemik mineral dansitesi sonuçları ele alındığında; ilk olguda diğer kemik metabolizması değerlerinin normal olmasına ek olarak BMD'de L1-L4'te osteoporoz ve femur boynunda osteopeni saptanmıştır. İkinci olguda ise, benzer olarak diğer laboratuvar değerleri normal iken femur boynu BMD ölçümünde osteopeni saptanmıştır. Ayrıca benzer olarak, profilaksi grubundaki 4 olguda (%16,7) PTH yüksekliği saptanmıştır. PTH sistemik bir hormondur ve etkisini osteoblastlar üzerinden gerçekleştirir. Osteoblastlar üzerinden osteoklast farklılaşmasını uyarır ve kemik yıkımına neden olur. Yüksek saptanmış olması kemik yapım ve yıkımı arasındaki dengenin yıkım lehine bozulmuş olduğunu düşündürmelidir. Bu olgulardan bir tanesinde BMD'de osteoporoz mevcut iken 2 olguda osteopeni saptanmış ve bir tanesinde de BMD sonuçları normal bulunmuştur. BMD sonuçları normal olan olgu PTH yüksekliğinin saptanması ile erken tespit edilmiş bir olgu olarak değerlendirilebilir.

D vitamininin esas görevi; bağırsaklardan kalsiyum emilimini sağlamaktır. Osteoklastogenezi uyarır ve in vivo olarak osteoblastlardan osteokalsin yapımını artırır. Kalsiferol (bitkisel) ve kolekalsiferol (hayvansal) olmak üzere iki formu mevcuttur. Hayvansal gıdalardan oral alım ile ya da derinin malpighi tabakasında 7-dehidrokolesterolden sentezlenerek elde edilir. Olgu gruplarımız 25(OH)VitD3 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, profilaksi grubunda ortalama düzey $21,5 \pm 7,3$ ng/ml ve kanadıkça tedavi alan olgularda ise ortalama düzey $26,1 \pm 9,2$ ng/ml

olarak saptanmıştır. Düzeyler daha önce Tablo 9’da belirtildiği gibi yaş grupları arasında değişen sınırlara göre değerlendirilmiştir. İki grup arasında 25(OH)VitD3 düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Olgulardan D vitamini düzeyi için alınan kan örneklerinin zamanlaması sonuçları etkileyebileceğinden, aynı mevsimsel şartlar içinde alınmasına dikkat edilmiştir. Profilaksi grubunda sadece 8 (%33,3) olguda ve kanadıkça tedavi alan grupta ise 6olguda (%50) D vitamini düzeyleri normal sınırlarda saptanmıştır. Diğer olgularda D vitamini “Eksik+Yetersiz” olarak birleştirilerek ele alındığında; profilaksi grubunda16 (%66,7) ve kanadıkça tedavi alan grupta ise 6 (%50) olguda D vitamini düzeyleri “eksik veya yetersiz” bulunmuştur. D vitamini, kalsiyum hemostazını düzenleyen 3 temel hormondan birisidir. Diğer hormonlar kalsitonin ve parathormondur. Zirve kemik kitlesine ulaşmada etkinliği yüksek bir hormondur. Olgu gruplarımızda, D vitamini düzeylerinin her iki grupta da $\geq$ %50 hastada “eksik veya yetersiz” olduğu bulunmuştur. Bu olgulardan BMD sonuçları normal olanların dahi izleme alınarak gelişebilecek osteoporoz ve osteopeni açısından yakın takipleri gerekmektedir.

Kalsiyum metabolizmasında rol alan diğer bir hormon olan kalsitonin, tiroid bezinde parafoliküler hücrelerde (C hücreleri) sentezlenir. Parathormonun fizyolojik antagonistidir ve kemikte osteoklastları inaktive edip kalsiyum rezorbsiyonunu önleyerek, kan kalsiyum düzeyini düşürür. Hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemi ve postmenapozal osteoporozda tedavi amaçlı kullanımı mevcuttur. Olgu gruplarımız ele alındığında kalsitonin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Profilaksi grubunda kalsitonin yüksekliği saptanan 2 olgunun BMD sonuçlarında osteoporozları mevcuttur. Kanadıkça tedavi alan hasta grubunda ise üç hastada kalsitonin yüksekliği saptanmıştır ve bunlardan iki olgunun osteoporozları mevcuttur.

Daha önce yapılmış olan çalışmalar ve değerlendirmelerde, erken yaştan itibaren faktör konsantrasyonu %1 altına inmeyecek şekilde yapılan profilaksi ile hemofilik artropati gelişiminin önlenebileceği ortaya koyulmuştur (146). Hemofilik artropati gelişimi ile bu alanlardan kaynaklanan artmış preinflamatuvar sitokinler de hemofilik olgulardaki kemik osteoporoz ve bozulmuş kemik metabolizması patogeneğinde immobilizasyondan sonra en etkili faktörlerden biridir (11). Gerçek patogenetik mekanizma henüz net olmamakla birlikte artmış hemofilik artropatik eklem sayısı ile osteoporoz ve düşük kemik mineral dansitesi arasında ilişki

mevcuttur. Bu nedenle hemofilik artropati gelişimini önleyebilmek için faktör düzeyi yüksek tutularak eklem içi kanamalar minimize edilmelidir.

Kemik mineral dansiteleri değerlendirildiğinde, profilaksi grubu ile kanadıkça tedavi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Profilaksi almakta olan grupta L1-L4 BMD değerlendirildiğinde ortalama Z skoru $-0,93 \pm 1,09$ olarak bulunmuştur. Olguların 13'ünün (%54,2) normal, 6'sının (%25) osteopenik ve 5'inin (%20,8) osteoporotik olduğu görülmüştür. Femur boynu BMD sonuçlarında ise; ortalama Z skoru $-1,06 \pm 1,28$ olarak bulunmuştur. Olguların 9'u (%37,5) normal, 11'i (%45,8) osteopenik ve 4'ü (%16,7) osteoporotik olarak değerlendirilmiştir. Kanadıkça tedavi almakta olan grup değerlendirildiğinde ise; L1-L4 BMD'de ortalama Z skoru $-1,09 \pm 1,14$ olup 6 (%50) olgunun normal, 3 (%25) olgunun osteopenik ve 3 (%25) olgunun osteoporotik olduğu görülmüştür. Femur boynu BMD değerlendirildiğinde ise; ortalama Z skoru $-0,12 \pm 1,41$ iken olguların 8'inin (%66,7) normal, 3'ünün (%25) osteopenik ve 1'inin (%8,3) osteoporotik olduğu görülmüştür. Beklenenin aksine, profilaksi almakta olan grup ile kanadıkça tedavi almakta olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bunun sebebi hastaların kişisel özelliklerinden ve tedaviye uyumlarından kaynaklı farklılıklar olabilir. Ayrıca ülkemizde profilaktik tedavide, faktör temini ve düzenli kullanımı ile ilgili sorunlar da söz konusudur. Yakın zamanda bu konuda iyileştirmeler yapılmış olmakla birlikte olgularımızın pek çoğu düzenli profilaksi almadan önce hedef eklem geliştirmişlerdir.

Profilaksi almakta olan olgu grubunda ortalama profilaksi süresi $8,3 \pm 1,4$ yıl (5-10) ve ortalama yaşları $17,46 \pm 6,1$ yıl (8-30) olarak bulunmuştur. Erken yaştan itibaren ve düzenli olarak uygulanan profilaktik tedavi eklem kanaması ve buradan hareketle de hemofilik artropati gelişimi olasılığını azaltır (67). Olgu grubumuzda profilaktik tedavinin, temin ve uyum problemlerinden dolayı erken yaşta başlanamadığı hastalar bulunmaktadır ve bu kişilerde kemik metabolizması beklendiği üzere bozulmuş olarak bulunmuştur. Daha önceleri profilaktik tedavi pahalı olması sebebiyle geç başlanabilen bir tedavi idi. Fakat günümüzde ulaşılabilirlik ve eldeki faktör konsantrasyonlarının seçeneklerinin artması ile daha erken yaşta, hedef eklem gelişimi gerçekleşmeden başlanabilecek hale gelmiştir. Bu açılarından baktığımızda bizim profilaksi alan hasta grubumuzdaki olguların aslında hiçbirisi gerçek anlamda “primer profilaksi” almakta olan olgular değildir. Tamamı “sekonder profilaksi” hatta yeni tanımlamaya göre “tersiyer profilaksi” almakta olan

hastalardır. Buradan hareketle denebilir ki, ilerleyen yıllarda daha erken dönemde ve usulüne uygun bir şekilde başlanacak profilaksi ile hastalarımızın kemik mineral dansiteleri ve bütün olarak kemik metabolizmaları daha iyi korunabilecektir.

Literatürde pediatrik yaş grubundaki hemofili hastalarında kemik metabolizmasını değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Gallacher ve arkadaşları tarafından 18-69 yaş arası ağır hemofili tanılı 19 erişkin hastada belirgin olarak düşük BMD saptanmıştır (9). Bu çalışmada sebep olarak Hepatit C virüs (HCV) kaynaklı karaciğer hastalığı ve buna bağlı D vitamini metabolizmasında anormallikler olabileceği öne sürülmüştür. D vitamini metabolizmasının bozukluğu ve hiperbilirubinemi sonucu, kemik yapımı azalacak ve yıkımı artacaktır(162). Benzer olarak Nair ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yaşları 20-50 arasında olan 50 tane profilaksi almayan ağır hemofili hastası normal sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır ve anlamlı olarak düşük kemik mineral dansiteleri olduğu görülmüştür (145). Barnes tarafından yapılan çalışmada, yaşları $12,2 \pm 3,5$ olan 19 ağır hemofili tanılı çocukta BMD değerlendirilmiş ve etkinin erken çocukluk ve adölesan dönemde başladığı görülmüştür (163).

Hemofilide, egzersizden kaçınma, düşük kalsiyum ve D vitamini alımı nedeniyle adölesan ve çocuklarda düşük kemik kütlesi ve BMD değerlerine sebep olabilir. Daha önceki çalışmalarda kemik döngüsü markerlarının hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık göstermemesi nedeniyle, düşük BMD değerlerine artmış yıkımın sebep olarak gösterilemeyeceği öne sürülmüştür (9). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmamaktadır fakat kemik döngüsü markerlarının profilaksi ve kanadıkça tedavi alan grup arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır.

Hemofili hastalarında osteoporoz prevalansı ile etkilenmiş eklemler arasında korelasyon söz konusudur. Bernhard Hastanesi çalışmasında etkilenmiş eklem sayısı ve hemofilik artropatinin derecesi ile BMD düşüklüğü arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Artropatiye bağlı osteoporoz gelişiminde temel neden olarak kronik ağrı ve fiziksel aktivitedeki düşük performans sayılabilir (147). Melbourne çalışmasında, hemofilik artropatisi olan hastalarda normalden daha düşük fiziksel aktivite saptanmıştır (164). Çalışmamızda hastaların etkilenmiş eklem sayıları ve fiziksel aktiviteleri ile ilgili değerlendirme yapılmamıştır. İlerleyen dönemde hasta gruplarımızda bu yönden yapılacak bir değerlendirme aydınlatıcı olacaktır.

Ayrıca hemofili ile kemik metabolizması arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde hepatit C ve HIV gibi eşlik eden komorbiditeler göz ardı edilemez. Hepatit C osteoporoz gelişiminde önemli bir faktördür. Buna vitamin D metabolizmasındaki anormalliklerin yanında hem kemik yıkımında artış hem de yapımında azalma yapabilmesi ile sebep olduğu düşünülmektedir. Literatürdeki çalışmalardan bazılarında HCV pozitif ve negatif olan hemofili hastalarında osteoporoz gelişimi açısından fark izlenmemiştir (7, 145). Fakat Wallny ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmiştir. Ayrıca son yıllarda HIV etkisi de yaygın bir şekilde çalışılmaktadır. Pek çok faktörün artmış kemik rezorbsiyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. HIV enfeksiyonu kendi başına sitokinlerde artışa sebep olması nedeniyle yıkımı artırmaktadır (165, 166). Ayrıca kronik diyareye neden olması nedeniyle D vitamini absorpsiyonunu bozduğu düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda karşıt sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, antiretroviral tedavinin özellikle de proteaz inhibitörlerinin düşük BMD ile ilgili olduğu öne sürülmüştür (167, 168). Çalışmamızda hastalarımızın HCV ya da HIV pozitif olmaması nedeniyle bu açıdan bir değerlendirme yapılmamıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Düşük BMD'ye sahip olgularda kullanılabilecek birkaç tedavi modeli vardır. Kalsiyum ve vitamin D desteği spinal BMD'yi iyileştirmek amaçlı kullanılabilir (169). Ayrıca, özellikle kuvvet bindiren egzersizler ile düşük BMD düzeylerinin iyileştirilebileceği gösterilmiştir. Fakat hemofilik artropatisi olan egzersizden çekinen ağır hemofili hasta grubunda egzersiz programları oluşturmak ve hastaların uyumunu sağlamak oldukça zordur. Metabolik kemik hastalığı ve osteoporozu olan çocuklarda bifosfonat tedavisi oldukça etkili olmakla birlikte tedavi süresi ve dozu hakkında halen netlik kazanmamış noktalar söz konusudur (170).

Sonuç olarak, ağır hemofili tanılı çocuklarda, aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında düşük BMD değerleri mevcut olabilir. Ayrıca osteopeninin derecesi ile etkilenmiş eklem sayısı ve etkilenme düzeyi arasında korelasyon mevcuttur. Çalışmamızda kemik mineral dansitesi ve kemik döngüsü markerları açısından profilaksi tedavisi ve kanadıkça tedavi alan grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak profilaksi grubundaki olguların profilaktik tedaviye başlama yaşlarının geç olması ve pek çoğunda faktör temini ve düzenli tedavi sağlandığında bile hali hazırda hemofilik artropati oluşmuş olması sayılabilir. Ayrıca, benzer olarak olgularımızda profilaktik tedavinin düzenli kullanımıyla ilgili bireysel uyum farklılıkları mevcut olabilir. Bizim çalışmamızda genelliteratüre benzer şekilde, olgularımızda düşük kemik mineral dansiteleri mevcuttur ve buradan hareketle ağır hemofili tanılı hastalarda belirli aralıklar ile kemik metabolizmasının değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Destek bakım servisleri, hasta ve ailesinin eğitimi ve uygun yaklaşım ile komplikasyonları önleyebilir, riski azaltabilir ve osteoporoz gelişimini geciktirerek ya da önleyerek hemofili olgularında yaşam kalitesini arttırabiliriz. Gelecekte yapılacak olarak geniş katılımlı çalışmalar ile hemofilinin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin ve kemik kaybı ile ilişkili patogenetik mekanizmaların aydınlatılması mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z. Bleeding disorders and reduced bone density. *Rheumatol Int.* 2011;31(3):283-7.
2. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2217-22.
3. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(2):559-65.
4. Khawaji M, Akesson K, Berntorp E. Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. *Haemophilia.* 2009;15(1):261-6.
5. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfusion and Apheresis Science.* 2008;38(1):33-40.
6. Rosen CJ, Compston JE, Lian JB. *ASBMR Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*: John Wiley & Sons; 2009.
7. Barnes C, Wong P, Egan B, et al. Speller T, Cameron F, Jones G,. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics.* 2004; 114(2):e177-e81.
8. Hoyer LW. Hemophilia A. *New England Journal of Medicine.* 1994; 330(1):38-47.
9. Gallacher S, Deighan C, Wallace A, Cowan R, Fraser W, Fenner J, et al. Association of severe haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study. *QJM.* 1994;87(3):181-6.
10. Alioglu B, Selver B, Ozsoy H, Koca G, Ozdemir M, Dallar Y. Evaluation of bone mineral density in Turkish children with severe haemophilia A: Ankara hospital experience. *Haemophilia.* 2012;18(1):69-74.
11. Abdel Messih I, Mohamed Habashy D, Moftah S, EL-Alfy M. Persistent factor VIII inhibitors and orthopaedic complications in children with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2011;17(3):490-3.

12. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005;11(12):1843-7.
13. Berntorp E. Methods of haemophilia care delivery: regular prophylaxis versus episodic treatment. *Haemophilia*. 1995; 1(S1): 3-7.
14. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia*. 2007;13(s2):10-5.
15. Ghosh K, Shetty S. Bone health in persons with haemophilia: a review. *European Journal of Haematology*. 2012;89(2):95-102.
16. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(Supplement 3):S131-S9.
17. Marcucci G, Brandi ML. Rare causes of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(2):151-6.
18. Del Puente A, Esposito A, Costa L, Caso F, Scarpa R. Physiopathology of Osteoporosis: From Risk Factors Analysis to Treatment. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(3):527-31.
19. Roche AF. Bone growth and maturation. *Postnatal Growth Neurobiology*: Springer; 1986. p. 25-60.
20. Kobayashi T, Chung U-i, Schipani E, Starbuck M, Karsenty G, Katagiri T, et al. PTHrP and Indian hedgehog control differentiation of growth plate chondrocytes at multiple steps. *Development*. 2002;129(12):2977-86.
21. Mead TJ, Yutzey KE. Notch pathway regulation of chondrocyte differentiation and proliferation during appendicular and axial skeleton development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(34):14420-5.
22. Zalutskaya AA, Cox MK, Demay MB. Phosphate regulates embryonic endochondral bone development. *Journal of cellular biochemistry*. 2009;108(3):668-74.
23. Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatric Nephrology*. 2010;25(4):583-90.
24. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292(4):490-5.

25. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues: cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation*. 1974;17(4):331-40.
26. Schor AM, Canfield A, Sutton A, Arciniegas E, Allen TD. Pericyte differentiation. *Clinical orthopaedics and related research*. 1995;313:81-91.
27. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, Di Cesare S, Piersanti S, Saggio I, et al. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell*. 2007;131(2):324-36.
28. Rubin CT, Donahue HJ, Rubin JE, McLeod KJ. Optimization of electric field parameters for the control of bone remodeling: exploitation of an indigenous mechanism for the prevention of osteopenia. *J Bone Miner Res*. 1993;8 Suppl 2:S573-81.
29. Kaufman JM, Lapauw B, Goemaere S. Current and future treatments of osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):871-84.
30. Liu F, Malaval L, Aubin JE. The mature osteoblast phenotype is characterized by extensive plasticity. *Experimental cell research*. 1997;232(1):97-105.
31. Marotti G, Cane V, Palazzini S, Palumbo C. Structure-function relationships in the osteocyte. *Ital J Miner Electrolyte Metab*. 1990;4(2):93-106.
32. Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcified tissue international*. 2014;94(1):25-34.
33. Wang L, Wang Y, Han Y, Henderson SC, Majeska RJ, Weinbaum S, et al. In situ measurement of solute transport in the bone lacunar-canalicular system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(33):11911-6.
34. Knothe Tate M, Niederer P, Knothe U. In vivo tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone*. 1998;22(2):107-17.
35. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Developmental cell*. 2002;3(6):889-901.

36. Purroy J, Spurr NK. Molecular genetics of calcium sensing in bone cells. *Hum Mol Genet.* 2002;11(20):2377-84.
37. Burkhardt R, Kettner G, Böhm W, Schmidmeier M, Schlag R, Frisch B, et al. Changes in trabecular bone, hematopoiesis and bone marrow vessels in aplastic anemia, primary osteoporosis, and old age: a comparative histomorphometric study. *Bone.* 1987;8(3):157-64.
38. Vaananen H, Zhao H, Mulari M, Halleen JM. The cell biology of osteoclast function. *Journal of cell science.* 2000;113(3):377-81.
39. Robey PG. Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function. *Connective tissue research.* 1996;35(1-4):131-6.
40. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. 1996.
41. Frost HM. Bone remodeling and its relationship to metabolic bone diseases: Charles C. Thomas Publisher; 1973.
42. Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2010;21(6):369-74.
43. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2003;32(1):25-38.
44. Parfitt A. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of cellular biochemistry.* 1994;55(3):273-86.
45. McKee M, Nanci A. Osteopontin at mineralized tissue interfaces in bone, teeth, and osseointegrated implants: ultrastructural distribution and implications for mineralized tissue formation, turnover, and repair. *Microscopy research and technique.* 1996;33(2):141-64.
46. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic Actions of Parathyroid Hormone on Bone*. *Endocrine reviews.* 1993;14(6):690-709.
47. Weinstein RS, Underwood JL, Hutson MS, DeLuca HF. Bone histomorphometry in vitamin D-deficient rats infused with calcium and phosphorus. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism.* 1984;246(6):E499-E505.

48. Taxel P, Kaneko H, Lee S-K, Aguila H, Raisz L, Lorenzo J. Estradiol rapidly inhibits osteoclastogenesis and RANKL expression in bone marrow cultures in postmenopausal women: a pilot study. *Osteoporosis International*. 2008;19(2):193-9.
49. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(2):91-5.
50. Chang H, Brown CW, Matzuk MM. Genetic analysis of the mammalian transforming growth factor- β superfamily. *Endocrine reviews*. 2002;23(6):787-823.
51. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(2):274.
52. Kimble RB, Bain S, Pacifici R. The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997;12(6):935-41.
53. Li C, Guo H, Xu X, Weinberg W, Deng CX. Fibroblast growth factor receptor 2 (Fgfr2) plays an important role in eyelid and skin formation and patterning. *Developmental Dynamics*. 2001;222(3):471-83.
54. Baek K, Bloomfield SA. β -Adrenergic Blockade and Leptin Replacement Effectively Mitigate Disuse Bone Loss. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(5):792-9.
55. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clinical orthopaedics and related research*. 1995;313:36-46.
56. Garcia C, Boyce BF, Gilles J, Dallas M, Qiao M, Mundy GR, et al. Leukotriene B₄ stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11(11):1619-27.
57. Hahn TJ, Lavin N. Metabolic bone disease. *Manual of Endocrinology and Metabolism* Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins. 2009:362-80.
58. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int*. 2000;11(12):985-1009.

59. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev.* 1996;17(4):333-68.
60. Pitukcheewanont P, Punyasavatsut N, Feuille M. Physical activity and bone health in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;7(3):275-82.
61. Can A, Döşoğlu MS, Karacan İ, Karamehmetoğlu Ş. Travmatik omurilik felci olan olgularda aksiyel yüklenmenin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2007;13(2):101-5.
62. Fourman P. Calcium metabolism and the bone. *Calcium metabolism and the bone.* 1960.
63. Irving JT. Calcium metabolism. *Calcium metabolism.* 1957.
64. Lieske J, De La Vega LP, Slezak J, Bergstralh E, Leibson C, Ho K, et al. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update. *Kidney international.* 2006;69(4):760-4.
65. Sözen T. Metabolik Kemik Hastalıkları.
66. Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006;117(2):578-85.
67. Yang L, Grey V. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochem.* 2006;39(6):561-8.
68. Tlacuilo-Parra A, Villela-Rodriguez J, Garibaldi-Covarrubias R, Soto-Padilla J, Orozco-Alcala J. Bone turnover markers and bone mineral density in children with haemophilia. *Haemophilia.* 2011;17(4):657-61.
69. Garner P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(3):157-70.
70. Camozzi V, Tossi A, Simoni E, Pagani F, Francucci CM, Moro L. Role of biochemical markers of bone remodeling in clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(6 Suppl):13-7.
71. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-95.
72. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-25.
73. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2003;32(1):15-24.

74. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(9):554-8.
75. Wood AJ, Riggs BL, Melton III LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(9):620-7.
76. Heaney R, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, et al. Peak bone mass. *Osteoporosis international*. 2000;11(12):985-1009.
77. Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, Chiumello G, Mora S. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4453-8.
78. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in pediatrics. *IMAJ-RAMAT GAN*-. 2003;5(7):509-15.
79. Döneray H. Kabul Tarihi Çocuklarda Osteoporoz-Derleme Behzat Özkan; Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Prof. Dr., Erzurum.
80. Gökçe-Kutsal Y. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri. *Osteoporoz*, Sinangil Matbaası, İstanbul. 1998:81-103.
81. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2005;34(3):521-35.
82. Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Pract*. 2007;13(5):513-20.
83. McCormick RK. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev*. 2007;12(2):113-45.
84. Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(10):1026-32.
85. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006;9(1):84-90.

86. Landsmeer-Beker E, Massa G, Maaswinkel-Mooy P, Van de Kamp J, Papapoulos S. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). European journal of pediatrics. 1997;156(10):792-4.
87. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, et al. Pamidronate Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta in Children under 3 Years of Age 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(5):1846-50.
88. Kandemir N, Alikafifoğlu A, Özön A, Gönç N. Çocuk ve adolesan yaş grubunda osteoporoz ve endokrinolojik yönü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2004;47:64-8.
89. Hatun Ç. Osteoporozun önlenmesi ve pubertede kemik saglığı.
90. Çocuk BF. adolesanlarda osteoporoz: Tedavi yaklaşımı, prognoz ve korunma. 26. pediatri günleri ve 5. pediatri hemşireliği günleri, 20-22 Nisan 2004. İstanbul.
91. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet O, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. Br Med J. 1980;280(6228):1340-4.
92. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT, Daly MA, Campbell JA, et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1, 25-dihydroxyvitamin D. Journal of Bone and Mineral Research. 1986;1(4):377-81.
93. Karaman K, Akbayram S, Garipardıç M, Öner AF. Hemofili A tanılı hastalarımızın değerlendirilmesi: 17 yıllık deneyim. 2015.
94. Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK. Textbook of hemophilia: John Wiley & Sons; 2011.
95. Çağlayan SH. Hemofili Moleküler Genetiği.
96. Şaşmaz İ. Hemofilik artropati.
97. Bakan B, Garipardıç M, Özkan F, Kalendar AM, Bakan V. Hemofili-A'ya Bağlı Yumuşak Doku Kanaması Olan Bir Olgu. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2012;58(3).

98. Düzovalı Ö, İrken G, Oto Ö, Çevik N. Hemofilik bir hastaada gelişen kompartman sendromu. 1996.
99. Srivastava A, Giangrande P, Poon M. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005. 2010.
100. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual World Federation of Hemophilia. 2000;53-6.
101. Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. British journal of haematology. 2006;132(6):671-82.
102. Gomis M, Querol F, Gallach J, González L, Aznar J. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. Haemophilia. 2009;15(1):43-54.
103. Valentino L. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. Haemophilia. 2014;20(5):607-15.
104. Ross C, Goldenberg NA, Hund D, Manco-Johnson MJ. Athletic participation in severe hemophilia: bleeding and joint outcomes in children on prophylaxis. Pediatrics. 2009;124(5):1267-72.
105. Hilgartner MW, Pochedly C. Hemophilia in the Child and Adult: Raven Press; 1989.
106. Kisker C, Burke C. Double-blind studies on the use of steroids in the treatment of acute hemarthrosis in patients with hemophilia. New England Journal of Medicine. 1970;282(12):639-42.
107. Aledort L, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. Journal of internal medicine. 1994;236(4):391-9.
108. Mauser-Bunschoten EP, Zijl JA, Mali W, van Rinsum AC, van den Berg HM, Roosendaal G. Successful treatment of severe bleeding in hemophilic target joints by selective angiographic embolization. Blood. 2005;105(7):2654-7.
109. Paton R, Evans D. Silent avascular necrosis of the femoral head in haemophilia. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume. 1988;70(5):737-9.
110. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. Annals of internal medicine. 1991;114(7):563-8.

111. Sutor AH. DDAVP is not a panacea for children with bleeding disorders. *British journal of haematology*. 2000;108(2):217-27.
112. Dunn A, Powers J, Ribeiro M, Rickles F, Abshire T. Adverse events during use of intranasal desmopressin acetate for haemophilia A and von Willebrand disease: a case report and review of 40 patients. *Haemophilia*. 2000;6(1):11-4.
113. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *British journal of haematology*. 1992;82(1):87-93.
114. Stajčić Z. The combined local/systemic use of antifibrinolytics in hemophiliacs undergoing dental extractions. *International journal of oral surgery*. 1985;14(4):339-45.
115. Grove G. Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 153(2):147-57.
116. Mannucci PM. 5 The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. *Baillière's clinical haematology*. 1996;9(2):273-90.
117. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood*. 2012;119(18):4108-14.
118. Seremetis S, Aledort L, Lau T, Bergman G, Bona R, Rickles F, et al. Three-year randomised study of high-purity or intermediate-purity factor VIII concentrates in symptom-free HIV-seropositive haemophiliacs: effects on immune status. *The Lancet*. 1993;342(8873):700-3.
119. Giles A, Rivard G, Teitel J, Walker I. Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Hemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy. *Transfusion science*. 1998;19(2):139-48.
120. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood*. 2014;124(23):3389-97.
121. Lusher JM. 6 Recombinant clotting factor concentrates. *Baillière's clinical haematology*. 1996;9(2):291-303.

122. Bray G, Gomperts E, Courter S, Gruppo R, Gordon E, Manco-Johnson M, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood*. 1994;83(9):2428-35.
123. Azzi A, De Santis R, Morfini M, Zakrzewska K, Musso R, Santagostino E, et al. TT virus contaminates first-generation recombinant factor VIII concentrates. *Blood*. 2001;98(8):2571-3.
124. Ingerslev J, Christiansen K, Ravn HB, Bray GL, Gomperts ED, Group RS. Antibodies to heterologous proteins in hemophilia A patients receiving recombinant factor VIII (Recombinate™). *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(4):626-34.
125. Roberts H, Kingdon H, Lundblad R. Prothrombin complex concentrates: potentially thrombogenic materials and clues to the mechanism of thrombosis in vivo. *Blood*. 1977;49(2):159-70.
126. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas J, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level< 1%) or moderately severe (FIX level≤ 2%) haemophilia B. *Haemophilia*. 2014;20(1):15-24.
127. Kim HC, McMillan CW, White GC, Bergman GE, Horton MW, Saidi P. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood*. 1992;79(3):568-75.
128. Poon MC, Aledort L, Anderle K, Kunschak M, Morfini M, Group TFI. Comparison of the recovery and half-life of a high-purity factor IX concentrate with those of a factor IX complex concentrate. Factor IX Study Group. *Transfusion*. 1995;35(4):319-23.
129. Djulbegovic B, Marasa M, Pesto A, Kushner GM, Hadley T, Joseph G, et al. Safety and efficacy of purified factor IX concentrate and antifibrinolytic agents for dental extractions in hemophilia B. *American journal of hematology*. 1996;51(2):168-70.

130. Lee C, Owens D, Bray G, Giangrande P, Collins P, Hay C, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(6):1644-7.
131. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-25.
132. Srivastava A. Dose and response in haemophilia—optimization of factor replacement therapy. *British journal of haematology*. 2004;127(1):12-25.
133. Schulman S, Wallensten R, White B, Smith O. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 1999;5(2):96-100.
134. Collins PW, Blanchette V, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(3):413-20.
135. Valentino L, Mamonov V, Hellmann A, Quon D, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(3):359-67.
136. Van den Berg H, Fischer K, Mauser-Bunschoten E, Beek F, Roosendaal G, Van der Bom J, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *British journal of haematology*. 2001;112(3):561-5.
137. LÖFQVIST T, NILSSON I, BERNTORP E, PETTERSSON H. Haemophilia prophylaxis in young patients—a long-term follow-up. *Journal of internal medicine*. 1997;241(5):395-400.
138. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British journal of haematology*. 2010;149(4):498-507.

139. Journeycake JM, Quinn CT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood*. 2001;98(6):1727-31.
140. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci P. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(4):700-10.
141. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-41.
142. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):535-44.
143. Dijk K, Fischer K, Bom J, Scheibel E, Ingerslev J, Berg H. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *British journal of haematology*. 2005;130(1):107-12.
144. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez M, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):83-9.
145. Nair AP, Jijina F, Ghosh K, Madkaikar M, Shrikhande M, Nema M. Osteoporosis in young haemophiliacs from western India. *American journal of hematology*. 2007;82(6):453-7.
146. Khawaji M, Åkesson K, Berntorp E. Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. *Haemophilia*. 2009;15(1):261-6.
147. Wallny T, Scholz D, Oldenburg J, Nicolay C, Ezziddin S, Pennekamp P, et al. Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity? *Haemophilia*. 2007;13(1):79-84.
148. Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K, Van Den Berg M, Chambost H, Claeysens S, et al. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia*. 2000;6(6):619-24.

149. Khawaji M, Astermark J, Åkesson K, Berntorp E. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Haemophilia*. 2010;16(3):495-501.
150. Nilsson I, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *Journal of internal medicine*. 1992;232(1):25-32.
151. Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, Rohde G, Schütte H, Welte T, et al. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1, 25 (OH) 2 D are associated with disease severity. *Respiratory research* 2014;15(1):1.
152. Sözen T. D hormonu: Güncel geliflmeler.
153. Smit C, Rosendaal F, Varekamp I, Bröcker-Vriends A, Van Dijck H, Suurmeijer T, et al. Physical condition, longevity, and social performance of Dutch haemophiliacs, 1972-85. *Bmj* 1989;298(6668):235-8.
154. Kriemler S, Zahner L, Puder J, Braun-Fahrlander C, Schindler C, Farpour-Lambert N, et al. Weight-bearing bones are more sensitive to physical exercise in boys than in girls during pre-and early puberty: a cross-sectional study. *Osteoporosis international*. 2008;19(12):1749-58.
155. Zouch M, Jaffré C, Thomas T, Frère D, Courteix D, Vico L, et al. Long-term soccer practice increases bone mineral content gain in prepubescent boys. *Joint Bone Spine*. 2008;75(1):41-9.
156. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
157. Willig R, Luukinen H, Jalovaara P. Factors related to occurrence of hip fracture during a fall on the hip. *Public Health*. 2003;117(1):25-30.
158. De Laet C, Kanis J, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis international*. 2005;16(11):1330-8.
159. Tlacuilo-Parra A, Villela-Rodriguez J, Garibaldi-Covarrubias R, Soto-Padilla J, Orozco-Alcala J. Bone turnover markers and bone mineral density in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):657-61.
160. de Ridder CM, Delemarre-van de Waal HA. Clinical utility of markers of bone turnover in children and adolescents. *Current opinion in pediatrics*. 1998;10(4):441-8.

161. Schoenau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism—problems and perspectives in paediatrics. *Hormone Research in Paediatrics*. 1997;48(Suppl. 5):50-9.
162. Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology*. 1996;31(5):669-78.
163. Gerstner G, Damiano M, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(2):559-65.
164. Souza J, Simoes H, Campbell CG, Pontes F, Boullosa D, Prestes J. Haemophilia and exercise. *International journal of sports medicine*. 2012;33(02):83-8.
165. Landonio S, Quirino T, Bonfanti P, Gabris A, Boccassini L, Gulisano C, et al. Osteopenia and osteoporosis in HIV+ patients, untreated or receiving HAART. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2004;58(9):505-8.
166. Fakruddin J, Laurence J. HIV-1 Vpr enhances production of receptor of activated NF- κ B ligand (RANKL) via potentiation of glucocorticoid receptor activity. *Archives of virology*. 2005;150(1):67-78.
167. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *Aids*. 2001;15(6):703-9.
168. Nolan D, Upton R, McKinnon E, John M, James I, Adler B, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *Aids*. 2001;15(10):1275-80.
169. IH N. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*. 2001;94:569-73.
170. Batch J, Couper J, Rodda C, Cowell C, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *Journal of paediatrics and child health*. 2003;39(2):88-92.

EKLER

Ek 1: Olgu Rapor Formu

Ağır Hemofili Hastalarında Tedavi Modelinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Hasta No:

Tanı: Hemofili

Yaş:

Vücut ağırlığı

Boy:

HF:

Profilaksi durumu:

Profilaksi alıyor mu?	Ne kadar zamandır alıyor?

Kemik Mineral Dansitometresi

Tarih	L1-L4 vertebra	Femur boynu	Değerlendirme

Biyokimyasal parametreler

Tarih	Kalsiyum	Fosfor	Alkalen fosfataz	Parathormon	25OH Vitamin D3	Kalsitonin

Ek 2: Etik Kurul Onayı



EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel:0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
e-mail: aetikk@mail.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır Hemofili Hastalarında Tedavi Modelinin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri.		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Can BALKAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Hematoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırma Projesi		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Gözetimsel İlaç Çalışması ☒ Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ☐			
	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları ☐ İlaç Dışı Klinik Araştırma ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	22.07.2015	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	6-12 YAŞ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	- Uzm. Ecz. Ebru BEDİR -	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	12-18 YAŞ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	- EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurul Üyesi -	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	18 YAŞ ÜSTÜ GÖNÜLLÜLER İÇİN YAŞ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	- 27.07.15 -	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒ Protokol Akış Şeması, Araştırma Ürününe Ait Müstahzarlar Listesi, Verilerin Yayın Amaçlı Kullanılabileceğine Dair Belge, Özgeçmişler. Uzm. Ecz. Ebru BEDİR			
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 15-7/20	Tarih: 27.07.2015	EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üyesi 27.07.15	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmanın başvuru formunda adı geçen merkezlerde gerçekleştirilmesi Kurulumuzca etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmakla birlikte "İlaçlarla Yapılan Gözetimsel Çalışmalar Kılavuzu" gereğince Kurulumuz kararının Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na iletilerek Bakanlık izni sonrası çalışmaya başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.			

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği			
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 1/2



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur OKTAY					
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu : 15- 7/20					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ UĞURLUBAY Üye	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
 ** Toplantıda Bulunma



Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
--	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

Ek 3: Özgeçmiş Formları

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Can Balkan
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 1970 İzmir
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): can.balkan@ege.edu.tr / 0 532 627 59 64

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteylütfen belirtiniz: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 1993
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: 1993 Tıp Doktoru 1998 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzman Doktor 2003 Çocuk Hematoloji Yan Dal Uzmanı 2006 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Doçenti 2013 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Profesörü

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: 1994-(İki Ay) Batman İli Sason İlçesi Sağlık Ocağı Hekimliği 1994-1998 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı 1999-2002 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Çocuk Hematoloji Yan Dal Uzmanlık Öğrencisi 2003-2006 Çocuk Hematoloji Uzmanı 2006-2013 Çocuk Hematoloji Uzmanı, Pediatri Doçenti 2013-... Çocuk Hematoloji Uzmanı, Pediatri Profesörü
------	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: 24.10.2009 : ‘‘Araştırmacı Eğitim Programı’’ (İzmir) 29.06.2007 : Good Clinical Practise (Investigator Meeting)
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: 2000-2003 Oral demir tedavisi çalışması- Ulusal tek merkezli Faz 4 çalışma 2002-2005 F7HAEM 1510 çalışması (Uluslararası Faz 3 çalışma) 2004-2006 F7HAEM 1505 çalışması (Uluslararası Faz 2 çalışma) 2007-2010 Oral bakımda klorhexidin etkinlik çalışması- Ulusal tek merkezli Faz 4 çalışma 2007-2010 NN-1371 1804 Analog çalışması(Uluslararası Faz 2 çalışma) 2008-2010 REFACTO-313 çalışması (Uluslararası Faz 3 çalışma) 2009-2010 BAY-79-4980 çalışması (Uluslararası Faz 2 çalışma)

	2009-2010 SIPPET çalışması (Uluslararası Faz 4 çalışma) 2009-2010 NN*7008-3543 çalışması (Uluslararası Faz 3 çalışma) 2009-2010 Hemofili hastalarında kanamaların tedavisinde hemostazın monitörize edilmesi-Ulusal tek merkezli çalışma 2010-... Çocuklarda heparin kullanımına bağlı trombositopeni sıklığının belirlenmesi-Ulusal tek merkezli Faz 4 çalışma
--	--

D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Bulunmamaktadır
-------------	---

D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Bulunmamaktadır
-------------	---

D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Bulunmamaktadır
-------------	---

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza:

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Şefika AKYOL
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 07.05.1986 Fethiye/MUĞLA
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
A.4.	Görev yeri: Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): sefikaesen@gmail.com 05324977835

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteylütfen belirtiniz: Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2010
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Ege üniversitesi Çocuk hastanesi
------	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: 2004-2010 Hacettepe Üniversitesi
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza:

Ek 4: Sağlık Bakanlığı Çalışma Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 132275
Giden Evrak Tarihi: 27.10.2015
Güvenlik Kodu: 763373
İşlem Takip No: 1949774

Sayı : 93189304-514-05-01
Konu : Gözlemsel Çalışma [2015-PMS-53]

Sayın Prof. Dr. Can BALKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
İZMİR

- İlgi : a) Bakanlık evrak kayıt 04.08.2015 tarih, 156422 sayılı ve 1810745 e-takip numaralı yazınız.
b) Bakanlık evrak kayıt 27.10.2015 tarih, 232657 sayılı ve 1949774 e-takip numaralı yazınız.

Sayın Prof. Dr. Can BALKAN sorumluluğunda yapılması planlanan ve aşağıda bilgileri verilen çalışma başvuru dosyası ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup,

Bakanlık evrak girişi 04.08.2015 tarih, 156422 sayılı yazı ekinde belirtilen merkezlerde çalışmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı:	Ağır hemofili hastalarında tedavi modelinin kemik metabolizması üzerine etkileri.
Koordinatör Merkez:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
Koordinatör /Sorumlu Araştırmacı:	Prof. Dr. Can Balkan
Araştırma Protokolü	22.07.2015

Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesine ve Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzuna uygun olarak yürütülmesi,

Çalışmaya, hakkında bilgi toplanan etkin maddeyi içeren tüm müstahzarların dahil edilmesi,

Standart tıbbi bakımın dışında gerekli olabilecek tüm işlemlerin destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) tarafından karşılanması,

Hastayı çalışmaya dahil etmeden önce hastanın tedavisine başlanılmış olması,

Çalışma kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmeli, uluslararası kamuya açık bir veri tabanına kaydedilecekse, kaydedilen bilgiler ile Türkiye’de onay almış çalışma bilgilerinin birbiri ile uyumlu olması,

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doğrulan <https://e-islemler.ticak.gov.tr/eimza/emzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.



Söğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 33 54
www.iegm.gov.tr



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Çalışmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Çalışma süresince ortaya çıkan advers olayların/reaksiyonların, ilgili mevzuata göre bildirilmesi,

Çalışmanın sonucunun ve yıllık bildirim formunun tarafımıza gönderilmesi,

Çalışmanın kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi, uluslararası kamuya açık bir veri tabanına kaydedilecekse, kaydedilen bilgiler ile Türkiye’de onay almış çalışma bilgilerinin birbiri ile uyumlu olması gerekmektedir.

Destekleyicinin yasal temsilcisi olarak yazımızın bir örneğinin çalışma koordinatörüne, katılımcı hekimlere ve ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Kurum Başkanı a.
Başkan Yardımcısı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.ttdk.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.



Söğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No: 5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 33 54
www.ieg.gov.tr