



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMOFİLİK HASTALARDA HEMOFİLİK  
ARTROPATİNİN KANAMA SIKLIĞI VE ŞİDDETİ İLE  
İLİŞKİSİ, ARTROPATİNİN RADYOLOJİK  
DEĞERLENDİRMESİ VE SOSYOEKONOMİK  
SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Orhan ZENGİN  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Vahap OKAN**

**Şubat-2012**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMOFİLİK HASTALARDA HEMOFİLİK  
ARTROPATİNİN KANAMA SIKLIĞI VE ŞİDDETİ İLE  
İLİŞKİSİ, ARTROPATİNİN RADYOLOJİK  
DEĞERLENDİRMESİ VE SOSYOEKONOMİK  
SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Orhan ZENGİN  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Vahap OKAN**

**Şubat-2012**

## I. ÖNSÖZ

Eğitimim ve tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Vahap Okan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan Yrd.Doç.Dr Ayhan Özkur, Uzm.Dr Yavuz Pehlivan'a teşekkür ederim.

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan sevgili eşime, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen fedakar kardeşlerime, beni bugünlere getiren evlatları olmaktan gurur duyduğum anne ve babama teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Orhan ZENGİN  
Gaziantep, 2012

## II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
VIII. RESİM LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemofili	3
2.1.1. Tanım ve Genel Özellikler	3
2.1.2. Tanı	5
2.1.3. Hemofili Klinik Bulguları	5
Hemofilide görülen kanamaların	6
klinik özellikleri	
2.1.4. Tedavi	6
2.1.4.1. Tedavide Kullanılan Kan Ürünleri	7
2.1.4.2. Tedavide Kullanılan İlaçlar	8
2.2. Hemofilik Artropati	8
2.2.1. Akut Hemartroz	11
2.2.2. Subakut Hemartroz	11
2.2.3. Kronik Hemartroz	11
2.3. Hemartrozda Radyolojik Görüntüleme	12
2.3.1. Radyografik değerlendirme	12
2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.3.3. Ultrasonografi	15

2.3.4. Manyetik Rezonans	15
2.3.5. Sintigrafik Görüntüleme	16
2.4. Hemartroz Tedavisi	16
2.4.1. Akut hemartroz tedavisi	16
2.4.2. Subakut hemartroz tedavisi	18
2.4.3. Kronik hemartroz tedavisi	19
2.4.4. Hemofilide Profilaksi Tedavisi	20
2.5. Yaşam Kalitesi Kavramı	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
4.BULGULAR	27
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7.KAYNAKLAR	44
8.EKLER	56

### III. ÖZET

## HEMOFİLİK HASTALARDA KANAMA SIKLIĞI VE ŞİDDETİ İLE HEMOFİLİK ARTROPATİNİN İLİŞKİSİ, ARTROPATİNİN RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ VE SOSYOEKONOMİK SONUÇLARI

Dr. Orhan ZENGİN

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Prof.Dr. Vahap OKAN

Şubat 2012, 55 sayfa

Hemofilinin en sık komplikasyonu hemofilik artropatidir. Bu nedenle hemofili takip ve tedavisindeki en önemli unsurdur. Bu çalışmada hemofilik artropati kanama, radyolojik değerlendirme ve fizik muayene yönünden değerlendirildi. Ayrıca hemofilik artropatinin sosyoekonomik sonuçları ve yaşam kalitesi üzerine etkileri araştırıldı.

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda hemofili tanısıyla takip edilen 40 erkek hasta dahil edildi. Hastalardan 34'ü hemofili A, 6'sı hemofili B idi. Faktör düzeylerine göre ise 20 hasta (%50) ağır hemofili, 8 hasta (%20) orta hemofili, 12 hasta (%30) hafif hemofili idi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre hemofilik artropati oluşumunun faktör düzeyiyle yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Faktör düzeyi ile kanama sayısı ( $p=0,007$ ), eklem fonksiyonel değerlendirme ( $p=0,003$ ) ve radyolojik değerlendirme skorları ( $p=0,012$ ) arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Hastaların bir yıllık dönemdeki eklem kanama sayısı eklem fonksiyonel değerlendirmesi ( $p<0,001$ ) ve radyolojik değerlendirme ( $p=0,001$ ) arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu görüldü. Kanama sayısının arttığı, fizik muayene ve radyolojik değerlendirme skorları yüksek olan ilerlemiş artropatisi olan hastaların yaşam kalitelerinde azalma görülmüştür. Ayrıca kanama sayısı artması ile faktör tüketimi ( $p<0,001$ ) ve tedavi masrafları artmaktadır.

Hemofilik artropati kişiye ve topluma gerek sosyal gerek ekonomik açıdan önemli oranda yük bindiren ciddi bir sağlık sorunudur. Tam anlamıyla tedavisi erken yaşlarda başlamak üzere eklem kanamalarının önlenmesi, var olan sakatlıkların düzeltilmesi ve hastaların topluma kazandırılmaları ile mümkün olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Artropati, Kanama, Yaşam kalitesi

#### IV. ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN FREQUENCY AND INTENSITY OF BLEEDING IN HEMOPHILIA PATIENTS AND HEMOPHILIC ARTHROPATHY, RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF ARTHROPATHY AND ITS SOCIO-ECONOMIC IMPACTS

Dr. Orhan ZENGİN

Disertation, Department of Internal Medicine

Thesis Advisor: Prof. Dr. Vahap OKAN

February 2012, 55 pages

Hemophilic arthropathy is the most common complication of hemophilia so it is the most important factor for the follow-up and treatment of hemophilia. In this study hemophilic arthropathy was evaluated for bleeding, radiological assessment and physical examination. Besides, socio-economic results of hemophilic arthropathy and its impacts on quality of life were investigated.

40 male patients diagnosed with hemophilia in the Hematology Unit of Gaziantep University Medical Faculty were included in the study. Of the 40 patients, 34 had haemophilia A and 5 had haemophilia B. 20 (50%) had severe hemophilia, 8 (20%) had moderate hemophilia and 12(30%) had mild hemophilia. According to data collected by our study there was a close relationship between hemophilic arthropathy and factor level. It was detected that the factor level and frequency of bleeding ( $p=0,007$ ) were negatively correlated with functional assessment of joints and scores of radiological assessment ( $p=0,012$ ). Frequency of joint bleeding during a 1-year period had a significantly positive correlation with functional assessment of joints ( $p<0,001$ ) and scores of radiological assessment ( $p=0,001$ ). It was observed that quality of life decreased in advanced arthropathy patients whose physical examination scores and radiological assessment scores rose and who had an increased bleeding.

In addition with increased frequency of bleeding, factor consumption ( $p<0.001$ ) and treatment costs are increasing. Hemophilic arthropathy is a serious disease which imposes a large economic burden on patients and society. The full treatment of the disease may only be possible if the treatment is started at an early age and during this period it is crucially important to prevent joint bleedings, rehabilitate disabilities and introduce patients into society.

**Key words:** Arthropathy, Bleeding, Quality of life

**V. KISALTMALAR**

<b>F VIII</b>	: Faktör VIII
<b>F IX</b>	: Faktör IX
<b>vWF</b>	: von Willebrand faktör
<b>aPTT</b>	: Aktive parsiyel trombin zamanı
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>DDAVP</b>	: Desmopressin
<b>TNF-a</b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>GAG</b>	: Glikozaminglikan
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>USG</b>	: Ultrason
<b>EHA</b>	: Eklem Hareket Açıklığı
<b>FM</b>	: Fizik muayene
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>TDP</b>	: Taze donmuş plazma
<b>TL</b>	: Türk lirası
<b>NSAİD</b>	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Teşkilatı
<b>WFH</b>	: Dünya Hemofili Fedarasyonu
<b>ARMD-MDHAQ</b>	: Çok boyutlu sağlık değerlendirme anketi

**VI. TABLO LİSTESİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> : Hemofilide klinik sınıflama	5
<b>Tablo 2</b> : Arnold-Hilgartner Skalası	12
<b>Tablo 3</b> : Petterson skalası	14
<b>Tablo 4</b> : Aspirasyonun Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	18
<b>Tablo 5</b> : Fizik muayene skorlaması	24
<b>Tablo 6</b> : Yaşam Kalitesi Sorgulaması	25
<b>Tablo 7</b> : Hemofili hastalarının sosyodemografik özellikleri (1)	28
<b>Tablo 8</b> : Hemofili hastalarının sosyodemografik özellikleri (2)	29
<b>Tablo 9</b> : Hastaların klinik durumları ve aldıkları ilaçlar	29
<b>Tablo 10:</b> Çalışmada kullanılan parametrelerin ortalama değerleri	30
<b>Tablo 11:</b> Hastaların klinik, radyolojik ve sosyolojik açıdan karşılaştırılması	32
<b>Tablo 12:</b> Profilaksi alanlar ile almayanların karşılaştırılması	34
<b>Tablo 13:</b> Hemofili A ve hemofili B'in karşılaştırılması	35

**VII. ŞEKİL LİSTESİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1:</b> Pıhtılaşma mekanizması	4
<b>Şekil 2:</b> Faktör Düzeyine göre Hemofilinin Sınıflandırılması	27
<b>Şekil 3:</b> En Sık Kanayan Eklem	31
<b>Şekil 4:</b> Hastaların Aldıkları Tedavi Şekli	33

**VIII. RESİM LİSTESİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Resim 1:</b> Diz eklemlerinde hemartroz gelişmiş 17 yaşında bir hasta	10
<b>Resim 2:</b> 37 yaşındaki hemofili hastasında sağ dizdeki artrozun ön-arka ve yan grafisi	15

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili pıhtılaşma faktörlerinden faktör VIII (FVIII) veya faktör IX (F IX)'un eksikliğine bağlı oluşan genetik geçişli bir hastalıktır. Hemofili hastalığı milattan önce 10.000 yıllarından beri nesilden nesile iletilerek bugünlere ulaşmıştır. Tüm dünyada ve tüm ırklarda eşit oranda görülebilen bu hastalığın toplumdaki prevalansı  $12.8 \pm 6/100.000$  (gelişmiş ülke)  $6.6 \pm 4.8/100.000$  (gelişmekte olan ülke) olarak ifade edilmektedir (1-3).

Hastaların en az yarısında yeni mutasyonların söz konusu olması önümüzdeki yıllarda gen tedavisi ile kalıcı başarı sağlansa bile hemofilinin sorun olmaya devam edeceğini göstermektedir. Çünkü günümüzde X'e bağlı resesif geçiş gösteren bu hastalıkta her 10.000 doğumda bir veya başka bir deyişle her 5.000 erkek bebek doğumunda 1 yeni hemofili hastası dünyaya gelmektedir (1,2).

Hemofili, kanamaların sıklık ve boyutuna göre ağır, orta ve hafif olmak üzere üç farklı klinik tablo ile karşımıza çıkar (1). Ağır ve orta dereceli hemofili olgularında en önemli ve en sık komplikasyon kas iskelet sistemine ait kanamalardır. Çoğunlukla hemartroz şeklinde ortaya çıkan bu kanamalar zamanla eklem içi dejeneratif değişikliklere yol açarak hemofilik artropatinin gelişmesine sebep olurlar (4).

Ülkemizde Türk Hematoloji Derneği Hemofili Alt Komitesi resmi verilerine göre 3419 hemofili A, 446 hemofili B hastasının tanı aldığı izlenmektedir (5). Toplam hasta sayısına göre yapılan değerlendirmeler hemofili hastalığının aslında toplum sağlığı sorunu yaratacak düzeyde bir hastalık olmadığı gibi hatalı bir izlenime neden olabilir. Ancak hemofili gelişmekte olan ülkelerde özürlü genç nüfusun önemli bir alt grubunu oluşturmaktadır. Tedavi açısından yurt dışından ithal edilen pahalı kan ürünlerinin mutlak gerekli olması tedavi maliyetini oldukça arttırmaktadır. Genç nüfusta yaşamı tehdit eden, kanamalara ve yüksek sakat kalma oranlarına yol açan bu hastalık bir toplum sağlığı sorunu olarak değerlendirilmedikçe üstesinden gelinmesi olası değildir. Kişiyi yani hastaya, ailesine ve topluma ciddi yük getiren hemofili hastalığı önemli sağlık sorunlarımızdan biri olarak kabul edilmelidir (2,6).

Bilinenin aksine hemofili hastalığı tedavi edilebilen bir hastalıktır. Nesilden nesile aktarılan ve hayat boyu süren bir kanama eğilimi olması, kanamalarla hayatın kaybedilebileceği gerçeği ve gelişebilecek yüksek sakatlık oranlarının bile uygun tedavi yaklaşımlarıyla üstesinden gelinebilmektedir. Gerek kanamaların önlenmesi gerek ise tedavisinde uygun doz ve sürede faktör kullanıldığında hemofili hastaları da sağlıklı akranları gibi normal hayat sürebilmektedir. Ancak bunun için hemofili hastasının ve ailesinin bilinçli olması ve ülkemiz koşullarında “sosyal güvencesinin bulunması” zorunludur (1,7).

Hemofilik artropati sakatlık, iş gücü kaybı, yüksek tedavi maliyetleri, kişinin kendini toplumdan soyutlaması gibi birçok psikososyal ve sosyoekonomik sonuca yol açması nedeniyle günümüzde üzerinde önemle durulan bir konudur (8). Bu bağlamda hemofilik artropati, yaşam kalitesini etkilemektedir (9). Bu nedenle hemofilik artropatinin erken dönemelerde tanınarak izlenmesi, uygun şekilde tedavisi hedeflenmelidir (10,11).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde izlenen ağır, orta, hafif dereceli hemofili hastalarında eklemlerin fonksiyonu ve radyolojik görünüm yönünden değerlendirilmesi ve artropatinin kanama sayısı, kullanılan faktör miktarı ve faktör düzeyi ile ilişkisinin incelenmesidir. Ayrıca hangi etkenlerin hemofilik artropati tanı, takip ve tedavisinde daha yol gösterici olduğunun araştırılması ve eklem fonksiyon kaybının hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hemofili

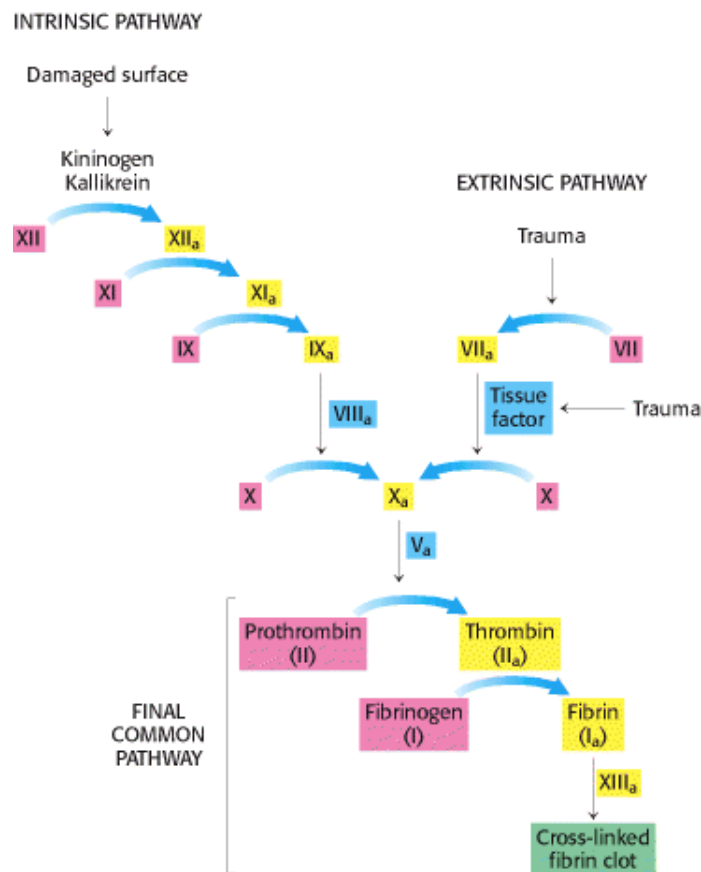
#### 2.1.1 Tanım ve Genel Özellikler

Hemofili koagülasyon sisteminde rol oynayan faktör VIII veya faktör IX' un kalıtsal eksikliği veya yokluğu sonucu ortaya çıkan, genetik geçiş gösteren, pıhtılaşma bozukluğu ile giden kronik komplike bir hastalıktır. İnsidansı 5000-10000 erkek doğumda bir olarak bildirilmiştir. Görülme sıklığı açısından hemofili A (faktör VIII eksikliği) ile hemofili B (faktör IX eksikliği) arasındaki oran 5/1'dir (12-15). Her ikisi de X'e bağlı resesif geçişli olduğundan sadece erkekleri etkiler, kadınlar taşıyıcıdır. Dünya Hemofili Federasyonu'nun 2008 yılına ait 108 veri girişi yapan ülke verilerine göre küresel kayıtlı hemofili A ve B sayısı 148.971, von Willebrand'lı birey sayısı 52.330 ve diğer kanama bozuklukları sayısı 21.510'dur (5,16).

Her iki faktörü kodlayan genler 1980'li yıllarda X kromozomu üzerine haritalanmış ve deoksiribo nükleik asit (DNA) dizisi çıkarılmıştır. Hemofilinin kadınlarda görülmesi X kromozomu inaktivasyonuna veya nadiren iki defektif allelin kalıtılmasına bağlıdır. Hastalığın genotipi F VIII ve F IX genlerinde meydana gelen mutasyonların saptanması ile belirlenir. Hastalık 1/3 oranında sporadik olarak oluşur. Bu durumda mutasyon annenin gametlerinden birinde oluşmuştur. Ailede bir tek hasta birey vardır ve anne taşıyıcı değildir. Ailesel geçişli hemofilide ise hastalık ailede birden çok bireyde görülür ve hastanın annesi taşıyıcı durumdadır (17,18). Faktör VIII geninin bulunduğu genomik bölge toplam 2332 amino asiti kodlamaktadır. Faktör VIII geni üzerinde bu güne kadar 600'ün üzerinde mutasyon belirlenmiştir. Serum faktör VIII oranını düşüren bu mutasyonlar tip itibarıyla büyük değişimler göstermektedir, hastaların %40'ında intron 22 inversiyonuna rastlanırken %30-35'inde nükleotid değişimlerden oluşan noktasal mutasyonlar görülür. Hastaların %5-10'unda küçük delesyonlar ve insersiyonlar %5'inde büyük delesyonlar tanımlanmıştır (19-23).

Faktör VIII sentezi en çok karaciğerde sinüzoidal hücrelerde ve endotel hücrelerinde olmaktadır. Faktör VIII'in plazmada taşınması ve proteolitik etkiden korunması için von Willebrand faktöre (vWF) ihtiyacı vardır. Faktör VIII'in aktivitesinde azalma, faktör VIII genindeki bozukluklara bağlı olarak faktör VIII protein miktarında eksiklik, proteinin anormal fonksiyon yapması veya bu ikisinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Ancak hastaların çoğunda Faktör VIII düzeyinde eksiklik ön planda iken %5 gibi az bir kısmında fonksiyonel olarak defektif bir protein vardır (24).

Faktör VIII ve IX'un eksikliğinde, faktör X aktif hale dönüştürülemez ve pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü olan fibrin oluşumu gerçekleşmez (Şekil 1). Bunun sonucunda, kanamanın başlamasıyla aktifleşen trombositlerin adhezyon ve agregasyon sonucu meydana getirdiği primer tıkaç fibrin ile desteklenemez yani sekonder tıkaç oluşamaz. Bu durum hemofilide görülen kanamaların başlıca sebebidir (24).



Şekil 1: Pıhtılaşma Mekanizması (Biochemistry by Jeremy M. Berg 2006)

### 2.1.2 Tanı

Sıyrık ve kesilerin uzun süre kanaması, eklemler ve kaslar başta olmak üzere derin doku içi kanamalar, doğumda gelişen göbek kordonu kanamaları, adolesan dönemde uzun süren menorajiler hemofiliyi düşündürmelidir. Hemofili tanısı bu klinik bulguların nedenlerinin araştırılması ile konur (25).

Hemofilinin ortalama tanı yaşı ağır tip için 9 ay, orta tip için 22 aydır. İlk başvuru semptomu %30 olguda sünnet kanaması, %1-2 olguda ise yenidoğan döneminde kafa içi kanamadır (26-30).

Hemofili hastalarında pıhtılaşma ve aktive parsiyel trombin zamanı (aPTT) uzamış olarak bulunur. Hemofilide tarama testi olarak kullanılan aPTT plazma faktör düzeyi %40-50'nin altına inmedikçe uzamaz. Bu nedenle tanıda en kesin ve güvenilir yöntem faktör düzeylerinin ölçümüdür (24,31). Günümüzde genetik ve moleküler analiz konusundaki gelişmeler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknolojisi sayesinde prenatal olarak hemofili tanısı konulabilmektedir. 18-20 haftalık fetüs kanında taşıyıcılık saptanabilmekte, hamileliğin 8-10. haftasında da koryon villüs DNA analizleriyle kesin tanıya varılabilmektedir. Hemofilinin ayırıcı tanısı von Willebrand hastalığı, F VIII veya F IX'a karşı inhibitör varlığı, herediter faktör XI, faktör XII eksikliği, antifosfolipid antikor (lupus antikoagülan) varlığı, heparin karışmış kan numunesi, temas sonucu aktiflenebilen ağır molekülü kininojenlerin ve prekallikreinin herediter eksikliği ile yapılmalıdır (25).

### 2.1.3 Hemofili Klinik Bulguları

Hemofilide değişen oranlarda gastrointestinal, genitoüriner, intrakraniyal, kas ve yumuşak doku kanamaları görülür. Kanamaların sıklığı ve boyutu faktör düzeyi ile doğru orantılıdır. Faktör düzeyi %1 ve altındaysa ağır, %1-5 arasında orta, %5'den fazla ise hafif hemofili olarak kabul edilir (26) (Tablo 1).

**Tablo 1:** Hemofilide klinik sınıflama

Ağır hemofili	Orta hemofili	Hafif hemofili
Faktör düzeyi. < %1	% 1-5	> %5
Spontan kanamalar tipiktir.	Hafif travmayla kanama olasıdır.	Ciddi travma, cerrahi girişim ve invaziv girişimler sonrası kanama olur, spontan kanama nadirdir.
Haftada 1-2 kez kanama	Ayda 1-2 kez kanama	Kanamaya problemi nadirdir.
Eklem içi kanama tipiktir.	Eklem içi kanama olabilir.	Eklem kanaması nadirdir.

### **Hemofilide görülen kanamaların klinik özellikleri:**

**a. Yumuşak doku hematomu:** Kanamalar sıklıkla fleksor kaslarda ve deri altında gelişir. Erken dönemde müdahale edilmezse kaslarda kasılma, nedbeleşme ve psödotümör oluşumuna yol açar, sinir ve damarlara baskı yapar, eklemlerin hareketlerini kısıtlar (25).

**b. Gastrointestinal sistem ve barsak duvarı içine kanamaları:** Parsiyel intestinal obstrüksiyonlara neden olabilir (26).

**c. Hematüri:** Ağrısız ve pıhtı oluşumuna bağlı üretral kolik ile birlikte olabilir (26).

**d. Periferik sinir kanamaları :** Kas, eklem ve perinöral yumuşak doku kanamaları periferik sinirlerde hasara yol açar. İntranöral kanamalar nadiren sinir felçlerine neden olabilir. Sıklıkla femoral ve ulnar sinirlerde görülen zedelenmelerdir (25).

**e. Psödotümör:** Hematomun büyük olması, tekrarlaması ve tedavinin yetersiz olması sonucu gelişen kemikler üzerinde lokalize olan ve kitle bulgusu veren kanamalardır (25).

**f. Hemartroz:** Ağır tip olgularda spontan olarak, diğer olgularda da travmaları izleyerek gelişen eklem içi kanamalardır (25).

**g. Merkezi sinir sistemi kanaması:** İlk kanamalar genellikle biraz travmatiktir, ama tekrarlamalar spontan olabilir. Sıklığı %2-13 arasında değişir (25). Hemofilide en sık ölüm nedeni intrakranyal kanamalardır (26-30).

**h. Retrofarengeal kanama:** İlk bulgusu yutma güçlüğü olan bu kanama da hayati önem arz eder. Hava yoluna bası yapabilir (25).

**i. Retroperitoneal kanama:** İleopsoas kasları içine olan kanamalar şiddetli ağrı ve akut batın tablosu ile kliniğe yansır (25).

#### **2.1.4 Tedavi**

Gerek kanamaların önlenmesi gerekse tedavisinde uygun doz ve sürede faktör kullanımı söz konusu olduğunda hemofili hastaları da sağlıklı akranları gibi normal hayat sürebilirler (25). Faktör replasman tedavisi, endojen faktör stoklarının serbestlenmesi ve pıhtının stabilizasyonu kanama kontrolünde öncelikli olarak uygulanan tedavi metotlarıdır (31-33).

Tedavinin amacı kanamayı durdurmak, kısa sürede ve daha az ürün kullanarak en az masrafla iyileşmeyi sağlamak; böylece deformite ve sekel gelişimine engel olmaktır. Hastaya mümkün olan en kısa sürede, hatta mümkünse evde müdahale edilmelidir. Bu tedavi, kanamalara karşı çok etkili olmakla birlikte, hemofili hastalarının %5'lik kısmında hastaya verilen faktöre karşı inhibitör adı verilen antikor gelişmektedir. İnhibitör varlığında vücuda verilen faktör hızlı bir şekilde yıkıma uğradığından etki gösteremez. Bu hastalarda kanamaları durdurmak çok güç olduğu gibi olası bir cerrahi müdahale esnasında ameliyat yerindeki kanamaların kontrolü imkansız hale gelmektedir (25,34).

#### **2.1.4.1 Tedavide Kullanılan Kan Ürünleri**

**Faktör Konsantreleri:** Faktör konsantrelerinin kullanımıyla hemofili tedavisinde gerçek anlamda başarı sağlanmıştır. Faktörler plazma kökenli (1970'li yıllarda kullanıma girdi) ve rekombinant olmak üzere iki grupta incelenebilir. Faktör konsantrelerinin kullanımı hemofiliklerin tedavisinde ve dolayısıyla sosyal hayatlarında pek çok olumlu etki sağlamıştır, ancak hastalara bu yolla bulaşan viral enfeksiyonlar sorun yaratmıştır. Plazma kökenli faktör konsantrelerini virüsten arındırarak kullanım güvenilirliklerini artırmaya yönelik çeşitli viral inaktivasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Ayrıca plazma donörlerinin serolojik testlerle sıkı denetim altında tutulması bu ürünlerden kaynaklanan viral bulaşı büyük ölçüde azaltmıştır. Ancak Creutzfeldt Jakob hastalığı, dirençli (özellikle parvovirüs b19) veya henüz tanımlanmamış diğer virüslerle ortaya çıkabilecek hastalıklar plazma kökenli ürünlerin kullanımı ile ilgili tedirginliğin devam etmesine yol açmaktadır (35).

1990'lı yıllarda rekombinant faktörler geliştirilmeye başlanmıştır. Plazma kökenli faktörlerle rekombinant ürünler arasında etkinlik açısından belirgin fark yoktur. Rekombinant faktörler plazma kökenlilere göre pahalıdır ancak viral bulaş riskleri yok denecek kadar azdır. Gelişmiş ülkelerin tedavi kılavuzlarında hemofili tedavisinde ilk seçenek olarak rekombinant faktör önerilse de az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde uzunca bir süre daha plazma kökenli faktörler replasman tedavisinin temelini oluşturmaya devam edecektir (35,36).

**Taze Dondurulmuş Plazma (TDP):** İstenen faktör düzeyine ulaşmak için aşırı miktarda ürüne ihtiyaç duyulur. Volüm yüklenmesine neden olacağı için ağır tip hemofilililerin kanamalarında ve cerrahi girişimlerde kullanışsızdır, ancak minör kanamalarda ve hafif tip hemofilililerde faydalıdır (25,34). TDP 200-250 ml hacminde ve mililitrede 0.6-0.9 ünite FVIII ve vWF, 0.9-1 ünite F IX içerirler. Günlük uygulamada TDP'ye 10-20 mililitre/kilogram dozunda başlanır (37).

**Kriyopresipitat:** Faktör IX içermediğinden hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edici iken hemofili B hastalarında etkisizdir. TDP'ye oranla daha az volümde daha çok faktör aktivitesi sağlayabilmektedir (25,34).

#### 2.1.4.2 Tedavide Kullanılan İlaçlar

**Antifibrinolitikler:** Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar traneksamik asit ve epsilon amino kaproik asittir. Burun kanamaları ve ağız içi kanamalar başta olmak üzere mukoza kanamaları çoğu kez antifibrinolitik ilaçlarla durdurulabilir. Plazminin etkisini inhibe ederek kanamayı durdururlar. Traneksamik asitin plazmini inhibe etkisi aminokaproik asitten daha güçlüdür. Oral veya topikal yolla alınması mümkündür. Antifibrinolitiklerin idrar yolu kanamalarında kullanımı kontrendikedir (25,34,38).

**Desmopressin (DDAVP):** DDAVP damar endotelinde depolanmış olan FVIII bileşikleri ve plazminojen aktivatör salınımını uyararak plazmaya geçmelerini sağlar ve plazma düzeyini artırır. DDAVP orta ve hafif tip olgularda kullanılır (25,34,38)

**Lokal Hemostatikler:** Bu ürünlerin başında kollagen, hemostat, fibrin yapıştırıcılar gelir. Diş tedavileri, ağız içi kanamalar, sünnet, küçük cerrahi girişimlerde kullanılırlar (25,34).

#### 2.2 Hemofilik Artropati

Hemofilide en sık rastlanan kas-iskelet sistemine ait komplikasyon hemartrozdur. En fazla alt ekstremitelerde görülen hemartroz, ağır hemofili hastalarının yaklaşık %90'ında gözlenmektedir (39,40). Hemartroz; faktör eksikliğinin derecesi, eklemin tipi, daha önceden o eklem kanama olup olmaması, hastanın yaşı, faktöre karşı inhibitör olup olmaması gibi nedenlere bağlı olarak gelişir (41). Normal koşullarda eklem boşluğunda kan bulunmaz. Ancak eklem içine herhangi bir sebeple kanama olması, inflamasyondan sorumlu hücre grubunun aktivasyonuna neden olur.

Özellikle monosit ve makrofaj kaynaklı interlökin 1(IL-1), interlökin 6 ( IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) bir yandan inflamatuvar süreci başlatırken bir yandan da kemotaktik etki göstererek bu bölgeye diğer inflamatuvar hücrelerin göçünü aktive eder. Oluşan tablo kontrolsüz bir inflamatuvar süreç olarak yorumlanabilir. Sonucunda da kıkırdak ve kemik doku harabiyetine kadar devam edebilecek progresif bir süreç tetiklenir (42-44).

İnflamatuvar sitokinlerden olan IL-1'in eklem boşluğundaki konsantrasyonunun artması sağlıklı ekstrasellüler matriksin parçalanarak haraplanmasına neden olur. IL-1 aynı zamanda kondrosit proliferasyonu ve glikozaminoglikan (GAG) sentezini de inhibe etmektedir. GAG'lar, kıkırdak dokusunun matriksini oluşturan ve baskı altında doku bütünlüğünün korunmasını sağlayan glikoprotein yapılardır. Yapılan çalışmalar, kanla temas eden eklem kıkırdağında GAG sentezinin doza bağımlı ve geri dönüşümsüz olarak inhibe olduğunu göstermektedir (43,44).

Hemartroz histopatogenezinde ilk rol alanlar kanama sonrası biriken hemotomu parçalamak üzere salınan protein yıkıcı enzimlerdir. Bu enzimler sinovyum, kıkırdak ve kemikte tahrip oluşmasına neden olurlar (12). Eklemlerde demir birikimi de patolojiden sorumlu tutulmaktadır. Sinovyum içinde biriken demirin çevresinde toplanan makrofajların salgıladığı monokinler sinovyum uyarırlar (45,46). Sinovyumdan bu uyarı sonrası prostogladinler, proteolitik enzimler ve kollejenazlar salınır. Böylece eklem tahribatı artarak devam eder (47). Ayrıca tekrarlayan kanamalar inflamatuvar reaksiyonun süreklilik kazanmasına yol açar. Buna bağlı olarak sinoviyal proliferasyon, yeni damar oluşumu ve eklem içine uzanan villöz yapılar belirir. Dayanıklılığı az olan bu dokular yeni kanamalara zemin hazırlar. Tüm süreç sonrası oluşan süperoksit anyon ve hidroksil radikalleri, parçalanmış hücrelerden ortaya çıkan lizozomal enzimler sinovyum, kıkırdak, kemik harabiyetine yol açar. Sonuç olarak eklem fibröz nedbe dokusu ile artroze olur (26,47).

Hemartrozda en sık tutulan eklem dizdir (Resim 1), bunu sırasıyla dirsek, ayak bilekleri, kalça ve omuz izler (12). Diz ekleminin en sık tutulan eklem olmasının nedeni; üzerine binen yükün fazla olması, üç düzlemde de hareket etmesi, içsel kemik stabilitelerinin olmayışıdır (12,39). Dirsek tutulumunda ilk olarak dirsek ekstansiyonu kısıtlanır. Dirsek tutulumunda radius başı büyümesi ve erken kemikleşmesi, fossa olecranii genişlemesi tipiktir.

Ayak bileği sıklıkla aynı taraftaki diz eklemi ile beraber zedelenir. Diz eklemi harabiyetinde diz fleksiyonda tutulur, bu o bacağın diğerine göre kısalmasına sebebiyet verir. Bunu kompanse etmek için hasta plantar fleksiyon yapar. Böylece ağrılık merkezi ayağın ön kesimine kayar. Buna tekrarlayan kanamalar da eklenince ayak bileği giderek dorsifleksiyonu kaybeder (4,40).



**Resim 1:** Diz eklemlerinde hemartroz gelişmiş 17 yaşında bir hasta.

Kalça eklemi beklenenin aksine az tutulur. Coxa valga deformitesi sıklıkla gözlenir, ancak bu genellikle tutulmuş olan diz ve ayakbileği nedeniyle zayıf alt ekstremite kaslarına bağlıdır. Az tutulan eklemlerden olan omuz eklemi daha çok osteofit oluşumu ile seyreder. El ve el bileği eklemi tutulumu oldukça nadirdir. Ulna distalinde oluşabilecek büyüme bozukluğu distal radioulnar eklemden çıkığa neden olabilir. Metakarpofalangeal veya interfalangeal eklemlerde belirgin bir travma öyküsü yoksa hemartroz hemen hemen hiç görülmez (4). Hemartrozun başlangıç yaşı çocukların yürümeye başlamasıyla birlikte 12-16 aylara rastlar.

Tekrarlayan kanamalarla epifizlerde kanlanma artışı ile birlikte osifikasyon hızlanır, kemiklerde hipertrofi olur. Bu değişiklikler ise kemikler arası uzunluk farkı, eklemlerde açılanma gibi yapısal deformitelere yol açar (4,26). Bu dönemi 20-30'lu yaşlarda ortaya çıkan eklem hasarının iyice belirginleştiği, hareketlerin kısıtlandığı kronik hemofilik artropati oluşumu izler. Buna göre hemofilik artropati 3 dönemde incelenir; akut hemartroz, subakut hemartroz, kronik hemartroz (12).

### **2.2.1 Akut Hemartroz**

Akut hemartrozun belirti ve bulguları yerleşmeden önce hastalarda o eklemlerle ilgili "aura" olarak adlandırılan, bazı iyi tanımlanamayan, subjektif öncü duyular (sızı, yanma, gerginlik hissi) olabilmektedir. Bu durumun sinovyumda sınırlı kanama nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (41).

Eklem içi kanamayı takiben eklemde şişlik ve sertlik meydana gelir. Ağrı ile birlikte eklem hareketi kısıtlanır. Kanama ile eklem içi basınç giderek artar ve sonunda kanamanın durmasına neden olur. Sonrasında 5-7 gün sürecek hematoma rezorpsiyonu başlar. Ancak genellikle eklem içi hematoma rezorpsiyonu tam olmaz. Kalan artıkların kronik iltihabi bir reaksiyonu başlattığı bu dönemde sinoviyal proliferasyon görülür (26,48).

### **2.2.2. Subakut Hemartroz**

Aylarca devam eden hemartroz ve tekrarlayan kanamalarla karakterizedir. Kronik inflamasyon sürecinin devamına bağlı olarak sinovyal kalınlaşma ve intraartiküler effüzyon meydana gelir. Eklemlerdeki hassasiyet, kas güçsüzlüğü nedeniyle eklem hareketleri orta derecede kısıtlanmıştır (12,39,49).

### **2.2.3 Kronik Hemartroz**

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

Ayrıca tekrarlayan hemartrozların sonucu subkondral ve sinoviyal iskemi meydana gelir; bu da hyalin kırıkta kaybını tetikler. Kemik uçlarında kist, osteofit, nekroz gibi değişiklikler görülebilir. Sonuç olarak sinoviyum fibroz bağ dokusu halini alır ve yapısal bütünlüğünü kaybeden eklemlerde ankiloz gelişimi başlar (12,39,50).

### 2.3. Hemartrozda Radyolojik Görüntüleme

#### 2.3.1 Radyografik değerlendirme

İlk görülen hemofilik artropati bulgusu yumuşak dokuda görülür ki bu eklem kapsülünde gerilme ve belirginleşme şeklinde olur. Eklem hasarının ilerlemesiyle periatriküler yumuşak doku kalınlaşması, osteopeni, kondrokalsinoz, osteofit oluşumu, eklem aralığında daralma, marjinal erozyonlar, subkondral düzensizlik ve kist oluşumu, gibi geri dönüşümsüz bulgular meydana gelir (Resim 2). Fonksiyonel ve yapısal bozukluğu giderek bozulan eklemlerde açılanma, deplasman gibi deformiteler görülür. Son olarak eklemlerde ankiloz oluşumu ile hemofilik artropati süreci tamamlanır. Tanımlanan tüm bu radyografik bulgular ile osteoartrite bağlı dejeneratif değişiklikler arasında birçok benzerlik saptanmıştır. Bunların dışında proksimal radius büyümesi, talus düzleşmesi, distal patellar kenarın açılanması, femoral interkondiler çentiğinin genişlemesi gibi hemofilik artropatinin spesifik bulguları saptanabilir (46,51). 1895'te X ışınlarının bulunması ile birlikte, eklem bulgularının sınıflandırılmasında, hemartrozun takip ve tedavisinde direkt grafi kullanılmaya başlanmıştır (52,53). Günümüze dek birçok sınıflama öne sürülmüş olmasına karşın 1972'de Arnold ve Hilgartner tarafından önerilen evreleme sistemi (Tablo 2) ve 1980'de Petterson tarafından önerilen skorlama sistemi (Tablo 3) en çok kullanılanlarıdır (12,54,55). Arnold-Hilgartner Skalası eklem hasarının progresyonuna göre değerlendirilmesidir. Bu nedenle en ağır eklem bulgusunu gösterir (54).

**Tablo 2:** Arnold-Hilgartner Skalası

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

1981'de Dünya Hemofili Federasyonu tarafından kabul edilen Petterson sınıflandırması ise görülen tüm anomalilerin toplanarak yapılan birikici bir değerlendirmedir. Radyografik bulgular 0, 1 veya 2 arasında değişen rakamlarla puanlanır. Bir eklem verilebilecek en yüksek puan 13'tür ve tam eklem harabiyetini gösterir.

Farklı aşamalara ait eklem anomalileri aynı anda tek bir eklemde görülebilir, ilerlemiş hastalığın varlığı erken safha bulgularının puanlanmasını engellemez. Direkt grafide değerlendirilmesi zor olan yumuşak doku değişiklikleri (eklemde şişme gibi), puanlama birikici olduğundan puanlamaya dahil edilmemiştir. Bu tip yumuşak doku değişiklikleri geri dönüşümlü olabileceği ve hemartroz prognozunu etkilemediğinden Petterson skalası sadece ölçülebilir geri dönüşümsüz bulgular ile yapılır (54,56).

Arnold-Hilgartner skalası, Petterson sınıflamasından daha kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilir. Ancak Petterson sınıflaması hemartrozun farklı safhalarını daha iyi ayırmayı sağlar. Bu ise hastanın takip, tedavisinde ve prognozu belirlemede bize daha fazla yol gösterir (54,56).

Yumuşak doku değişiklikleri ve erken safhadaki kemik ve kartilaj hasarı, sinovyal hiperplazi, erken kemik kistleri ve erozyonları gibi değişikliklerin radyografik değerlendirme ile tespiti zordur (57).

Radyografik değerlendirmenin erken evre kemik hasarını tespitindeki sınırlılığı ve kartilaj hasarı bulgularını ancak indirekt gösterebilmesi sebebiyle ek bir takım görüntüleme yöntemlerine başvurulmuştur. Bunlardan özellikle manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason (USG), anjiyografi, sintigrafi gibi teknikler kemik yapılarıdaki değişiklikler hakkında ek bilgi vererek değerlendirmeye yardımcı olur (58) (Resim 2).

**Tablo 3:** Petterson skalası

	Bulgu	Skor
Osteoporoz	Yok	0
	Var	1
Epifizde genişleme	Yok	0
	Var	1
Subkondral yüzey düzensizliği	Yok	0
	Kısmi	1
	Tamamı	2
Eklem aralığında daralma	Yok	0
	Aralık 1 mm.den büyük	1
	Aralık 1 mm.den küçük	2
Subkondral kist formasyonu	Yok	0
	1 kist	1
	Birden fazla kist	2
Eklem köşelerinde erozyon	Yok	0
	Var	1
Eklem katılan kemik uçlarında destrüksiyon	Yok	0
	Hafif	1
	Belirgin	2
Eklem deformitesi (açılanma ve/veya deplasman)	Yok	0
	Hafif	1
	Belirgin	2

Eklem skoru 0-13 puan.



**Resim 2:** 37 yaşındaki hemofili hastasında sağ dizdeki artrozun ön-arka ve yan grafisi.

### 2.3.2 Bilgisayarlı Tomografi

Kesitsel görüntüleme ile bilgisayarlı tomografi subkondral kistlerin ve kemik içi hemorajiler değerlendirilmesinde kullanılır. Ancak sinovyum ve kıkırdağı değerlendirmedeki yararı sınırlıdır (59). Ayrıca kemik destrüksiyonunu saptamada, kemik psödötümörleri ve yumuşak doku kitlelerinin lokalizasyonunun değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (60,61).

### 2.3.3 Ultrasonografi

Ultrasonografi, eklem sıvısı, sinoviyal kalınlaşma ve hematoma nedeniyle oluşan eklem şişliklerini değerlendirir. Ayrıca kıkırdak kalınlığını değerlendirmede de kullanılır ve invazif olmaması önemli bir avantajdır (62).

### 2.3.4 Manyetik Rezonans

MR tüm eklem yapıları hakkında detaylı bilgiler verir ve sinoviyal kalınlaşma, kanama ve kartilaj hasarını saptamada oldukça duyarlıdır.

Kemik lezyonları (erozyon) ve subkondral kistleri manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilir. MR ile diğer yöntemlerle seçilemeyen değişiklikler saptanabilir, yaşı ve içeriği hakkında bilgi edinilebilir (58). Hemofilik artropatinin değerlendirilmesinde direkt grafide olduğu gibi progresif ve additif sınıflamalar kullanılır (Denver skalası, Mathew skalası, Dobon skalası).

### **2.3.5 Sintigrafik Görüntüleme**

Sintigrafi, kemik ve eklemlerin görüntülemesinde iyi bir tarama yöntemidir. Ancak uzaysal çözünürlüğü düşük olması eklem anatomisini gösterme yeteneğini kısıtlar. Sintigrafik kemik mineral kitlesinin dual photon X ray absorpsiyometre ile değerlendirilmektedir bu şekilde osteoporozun ölçümünde kullanılabilir (63).

Günümüzde tüm bu radyolojik yöntemlerle hemofilik artropati daha erken dönemde tanınarak önlenmeye çalışılmaktadır. MR, BT gibi yeni yöntemler kullanılmaya başlanmasına rağmen ucuz ve pratik bir tetkik olarak radyografik değerlendirme önemini korumaktadır (64).

## **2.4 Hemartroz Tedavisi**

Hemofilik hastalarda eklemler, kaslar ve çeşitli yumuşak dokular içine gelişen kanamaların başarılı bir şekilde tedavisi için multidisipliner bir ekip yaklaşımı gereklidir. Bu tedavide hematolog, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, ortopedi ve travmatoloji uzmanı, fizyoterapist, hemşire, sosyal hizmet uzmanı ve genetik danışman işbirliği içinde olmalıdır. Tedavi edilmediklerinde hemofili hastaları yetersizlik, özürülük ve engellilik yönünden yüksek riske sahiptirler. Bu hastalarda rehabilitasyonun amacı, iyi bir kas gücü ve tonusu ile eklem stabilizasyonunu sağlamaktır. Böylece özürülüğü en aza indirmek ve engelliliği önleyerek fonksiyonel bağımsızlığı kazandırmak hedeflenir. Erken müdahalenin çocuklarda ve erişkinlerde daha az eklem hasarı oluşmasına katkı sağladığı bilinmektedir, bu da hemofilinin uzun dönemde yaratacağı morbiditenin önlemesi açısından çok önemlidir (12,65,66).

### **2.4.1 Akut hemartroz tedavisi**

Hemofili tedavisinde en önemli nokta, eksik olan faktörü erken dönemde yerine koyma, yani replasman tedavisidir.

Bu amaçla faktör konsantreleri, taze donmuş plazma (TDP) ve kriyopresipitat kullanılır (67,68). Analjezik tedavide nonstroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) trombosit fonksiyonunu bozduklarından hemofililerde pek tercih edilmezler. Asetaminofen, meperidin, kodein tercih edilebilen alternatiflerdir (26,69). Ayrıca mefanamik asit, tolfenamik asit, diflunisal da kullanılabilir (70). Eyster ve arkadaşları 2285 hemofili hastasının 42'sinde üst gastrointestinal sistem kanaması meydana geldiğini bildirmişler ve NSAİİ kullanan hastalarda kanama riskinin artmış olduğunu, siklooksijenaz 2 inhibitörleri kullananlarda ise kanama riskinin artmadığını gözlemlemişlerdir (71). Bu sebepten, halen ilk seçilecek ilaç olmasına rağmen parasetamol ağrıyı kontrol altına almada etkisiz olduğunda NSAİİ'lerin yerine siklooksijenaz-2 (COX2) inhibitörlerini tercih etmek gerekmektedir (72).

Oral steroidler, kanamaya eşlik eden inflamatuvar süreci azaltmak için 3-4 gün, 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Analjezik ilaçlar ve soğuk uygulama eklem kapsülünün gerilmesiyle ortaya çıkan ağrıyı hafifletir. Kanamanın durması ve hematoma rezorpsiyonu sonrasında ağrı tamamen ortadan kalkar. Bu nedenle ağrı, replasman tedavisi uygulanırken terapötik yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir bir göstergedir (26,69).

İlk olarak eklem dinlendirilir. Daha sonra kemikteki biçim bozukluğunu düzelten, eklem fonksiyon bozukluğunu ekleme vereceği yükü azaltan ve destek veren araç kullanımı olarak tanımlanan ortezleme yapılır. Böylece intraartiküler sıvının reabsorpsiyonu hızlanır, sinovitin gerilemesi mümkün olur, hemartrozların gelişme sıklığı azalır. Bunun için kullanılan splintlerin (üst ekstremitelerde kanamaları için kullanılan askılar gibi) kısa dönem kullanımları destek ve koruma sağlar. Alt ekstremitelerde kanamasında ise başlangıçta yatak istirahati önerilir, daha sonra yük bindirmemek için koltuk değnekleri, yürüteçler kullanılabilir (73,74).

Ek olarak soğuk uygulama duyu sinirlerin iletimini azaltarak lokal anestezi etkisi yaratır ve şişliği kontrol eder. Vazokonstriksiyona bağlı olarak kan akımını yavaşlatır ve viskoziteyi artırır. Bu nedenle akut dönemde soğuk uygulama çok önemlidir. Buz, soğuk su torbaları 10-15 dakikalık periyodlarla, 2-3 saatte bir tatbik edilebilir, 2-6 haftaya kadar uygulanabileceği belirtilmiştir. Akut kanamalı bölgeye kesinlikle sıcak uygulama yapılmamalıdır (75-77).

Akut dönemde uygulanan istirahatın devam ettirilmesi, kas gücü kaybı ve atrofiye yol açar. Bu nedenle rehabilitasyon programına yeterli replasman tedavisi altında, ağrı geriledikten sonra olabildiğince çabuk başlanmalıdır. Akut dönemde kanamanın olduğu bölgeye soğuk uygulama yapılır ve izometrik egzersizler verilir. Diğer bölgelerde aktif Eklem Hareket Açıklığı (EHA) uygulamaları ve dirençli egzersizler sürdürülür. Kanamalı bölgede akut semptomlar hafifleyince pasif EHA egzersizlerine başlanmalıdır (66,67,78).

Hemartrozlu eklemdaki kanın aspirasyonu tedaviye yanıtın hızlı olmasını sağlayabilir. Tablo 4'te aspirasyonun endikasyonları ve kontrendikasyonları belirtilmiştir. Aspirasyon yapılacağı zaman, faktör düzeyinin %50 olması sağlanmış olmalıdır. Aspirasyondan 12-24 saat sonra ikinci bir kez faktör infüzyonu genellikle önerilmektedir (79) (Tablo 4).

**Tablo 4 : Aspirasyonun Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.**

<b>Endikasyonları</b>	<b>Kontrendikasyonları</b>
1. 24 saatte faktör replasman tedavisine yanıt vermeyen ağrılı, hassas eklem	1. Kontrol edilemeyen inhibitör varlığı
2. Klinik muayene bulguları ile uyumlu olmayan ağrı	2. Deri üzerinde açık yara bulunması
3. Nörovasküler bulguların varlığı	
4. Alışılmışın dışında ağrı ve ısı artışı	

#### **2.4.2 Subakut hemartroz tedavisi**

Profilaktik replasman tedavisi eşliğinde fizik tedavi başlanmalıdır. Tutulan ekleme göre ortezlerden yararlanılabilir (67). Akut dönemde kullanılan soğuk uygulamaya devam edilebilir. Şişlik az ise sıcak tedavi de uygulanabilir. Isı etkisi ile ağrıyı rahatlatır, spazmı azaltır, EHA'yı artırır, kasları kuvvetlendirir, egzersiz toleransını artırır, dolaşımı hızlandırır, denge, koordinasyon, postür ve proprioepsiyonu geliştirir. Kaldırma kuvveti, hem pasif, hem aktif-yardımlı hem de dirençli hareketleri oluşturur (75,80).

Egzersiz tedavisi kasların güçlenmesini ve elastikiyetini sağlar, eklem hareket açıklığını artırır ve eklem stabilite kazanmasına yardım eder. Dayanıklılığı ve travmalara karşı direnci artırır (78,81).

### **2.4.3 Kronik hemartroz tedavisi:**

Bu dönemde fizik tedavi yine profilaktik faktör replasman tedavisi eşliğinde yapılmalıdır. Kontraktür geliştiğinde veya kontraktür riski varsa ortez kullanımı düşünülmelidir (67). Subakut hemartroz tedavisinde uygulanan sıcak tedaviler ve hidroterapi kullanılır. Terapötik USG spor yaralanmaları ve kronik lezyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek frekanslı ses dalgaları ile ısı enerjisinin üretilmesi esasına dayalı bir yöntemdir. USG biyolojik etkileriyle membranların geçirgenliği artırır, vazodilatasyonu sağlar, kollajenin esneyebilme yeteneğini artırır, doku onarımını artırır ve ağrıyı azaltır (75,76,81).

Bu dönemde egzersiz programları izometrik, aktif-yardımlı, aktif, dirençli izotonik, izokinetik ve aktif EHA egzersizlerini içerir. Hemofilide gelişen kas-iskelet sistemi sorunların rehabilitasyon yaklaşımı, hastalığın şiddetine ve dönemine göre özellikler gösterir. Ancak genel amaç, hastanın ağrısının azaltılması, EHA'nın, eklem çevresi kasların kuvvet ve dayanıklılık gibi özelliklerinin korunması ile hastanın hareket sistemi bağımsızlığının sağlanmasıdır. Sonuç olarak hemofilik artropatinin her evresinde profilaktik faktör tedavisi altında tedavi ekibi ve ailenin katılımı ile yapılan fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları ileride gelişebilecek dejeneratif artropati ve özürllüğün önlenmesinde etkilidir (65,66,82).

Konservatif tedavinin yetersiz olduğu durumlarda radyonüklid, kimyasal ya da cerrahi sinoviyektomi, yumuşak doku ameliyatları, artrodez, total eklem artroplastisi, osteotomiler önerilmektedir (75).

Görüntüleme yöntemlerinden sintigrafi tedavide de kullanılır. Radyoaktif sinoviyortezis denilen eklem aralığına radyonüklid enjeksiyonları ile hemoraji ve sinovitin önlenmesi ve tedavisi yapılmaktadır. Bu işlem romatizmal hastalıkların tedavisi için geliştirilmiştir ve son zamanlarda hemofilik eklemlerin tedavisinde kullanılmaktadır (83). Sinoviyortezis cerrahi girişime karşı bir seçenek oluşturmakta ve son yıllarda kullanımı artmaktadır. Özellikle inhibitörlü ve elektif cerrahinin söz konusu olmadığı hastalarda uygun olmaktadır.

Dunn ve arkadaşları 44 hemofili hastasında uyguladıkları artroskopik sinovektominin 12 yıllık sonuçlarında; kanama sıklığında %84 oranında azalma, hareket açıklığında ise değişiklik olmadığını veya arttırdığını bildirmişlerdir (84,85).

#### **2.4.4 Hemofilide Profilaksi Tedavisi:**

Hemofili hastalarında profilaksi tedavisi dolaşımında bulunan faktör seviyelerinin kanama engellenecek kadar yüksek oranlarda tutulabilmesi için oluşturulan infüzyon programı dahilinde düzenli faktör infüzyonu yapılması olarak tanımlanır. Hemofili hastalarında kanama sırasında yapılan faktör tedavisi, sadece kanamayı durdurmakta ve dokuda meydana gelen hasarı önlememektedir. Doku hasarını önlemenin tek yolu, hastanın plazmasında sürekli olarak faktör düzeylerinin yüksek olması ve böylece hastanın kanamamasıdır. Profilaktik tedavi bu yüzden giderek önem kazanmaktadır. Erken yaşlarda başlanan profilaksi bu olumsuz sonuçların gelişmesini engelleyebilir veya geciktirebilir. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO), Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) ve birçok ulusal bilimsel komite ağır hemofiliklerin tedavilerinde ilk seçeneğin profilaksi olmasını önermektedir (86,87).

Genel olarak iki tür profilaksi tedavisi uygulanmaktadır. Bunlardan ilki primer profilaksi; belirlenmiş program dahilinde 1-2 yaşında başlanan düzenli faktör infüzyonudur. Sekonder profilaksi ise daha geniş anlamı bir terimdir. Bir sefere mahsus olmak üzere veya belli bir zaman dilimini kapsayacak şekilde verilen faktör infüzyonu anlamına gelebilir. (diş çekimi, cerrahi girişim gibi medikal bir müdahale öncesinde veya rehabilitasyon tedavisi süresince). Sekonder profilaksi, hemofiliye bağlı eklem hasarı olan hastalarda daha büyük hasar oluşmasının engellenmesi amacıyla da uygulanabilir. Sekonder profilaksi genellikle bir ayda 3 veya daha fazla kanaması olan ağır hemofili hastalarına uygulanır. Profilaksidede amaç plazma faktör düzeylerinin %1'in üzerinde tutulmasını sağlayarak eklem ve doku hasarını önlemek, hastayı gündelik yaşamında fonksiyonel ve verimli kılmak, okul ya da iş hayatında devamlılığı sağlamak ve yaşam kalitesini arttırmaktır (86,88).

Günümüzde primer profilaksi yani 2 yaşından önce ve/veya bir eklem kanamasından hemen sonra başlanan düzenli ve uzun süreli faktör konsantrelerinin uygulanması ağır hemofilik hastalarda eklem fonksiyonlarını korumak için altın standart olarak kabul edilmesine rağmen sekonder profilaksi halen tartışmalıdır.

Bunun nedeni genç erişkin hemofiliklerde sekonder profilaksi üzerine yapılmış çok az sayıda çalışma olmasıdır ve bu çalışmalar, küçük gruplar üzerinde yapılmış retrospektif çalışmalardır. Erken ve geç sekonder profilaksinin etkinliğini gösteren çalışmalar yayınlanmış olmakla beraber optimal doz, doz intervalleri ve sekonder profilaksi süresi gibi birçok soru halen cevapsızdır (86,89).

Okul çağındaki çocuklarda ve hatta adolesanlarda başlanmış sekonder profilaksi ile ilişkili yayınlarda 3-19 yaşları arasında gecikmiş profilaksinin bile kanama sıklığını azalttığı, fizik fonksiyonları düzelttiği, hastanın yaşam kalitesini arttırdığı ve artropatinin progresyonunu geciktirdiği gösterilmiştir (90).

Erişkinlerde, çocuklarda belirlenmiş olan WHO, İsveç modeli, Kanada modeli gibi belirli bir profilaksi şeması yoktur. Yapılmış olan çalışmalarda genellikle 25-40 IU/kg dozlarda faktör VIII veya IX haftada 3 veya 2 kez uygulanmıştır (88).

Adolesan ve erişkin hemofiliklerde profilaksinin klinik iyileşmeye katkısının araştırıldığı, çok sayıda hastayı kapsayan, prospektif, uzun süreli ve randomize çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır (88).

## **2.5. Yaşam Kalitesi Kavramı**

Yaşam kalitesi, yaşam koşulları içinde elde edilebilecek kişisel doyumun düzeyini etkileyen hastalıklara ve günlük yaşamın fiziksel, ruhsal ve toplumsal etkilerine verilen kişisel tepkileri gösteren bir kavramdır. İçinde kültür, değer yargıları, kişinin konumu, amaçları bulunur (91,92). Yaşam kalitesi, genel bir iyilik hali olmasının yanında bir çeşit memnuniyeti simgelemektedir. Birçok etmen yaşam kalitesine katkıda bulunabilir. Bunlar arasında yaşamın "iyi" olması, kişinin mutluluğu ve başkalarına bağımlı olmadan işlerini yaparak yaşamın keyfini çıkarması sayılabilir (93). WHO 1948'de, sağlığı sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik olma hali olarak tanımlamasından sonra yaşam kalitesi konusu sağlık bakım uygulamalarında ve araştırmalarında önem kazanmaya başlamıştır. 1970'li yıllardan bu yana giderek artan sayıda klinik araştırmada yaşam kalitesi kavramı kullanılmaktadır (94,95).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bireyin sağlığını etkileyen veya sağlığından etkilenen yaşam alanlarındaki doyum ve mutluluğudur. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi sağlık hizmet durumunun alanına giren etkenlerle doğrudan ilişkisi nedeniyle yaşam

kalitesinden ayrılır. Genel olarak sağlıkla ilgili değişkenlerin (örneğin hastalık veya tedavi), genelde veya belli bir hastalığı olanlarda önemli olan yaşam olaylarıyla ilişkisini değerlendirmektedir (96). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, sağlıkla doğrudan yada dolaylı olarak ilgili birçok faktörü içine alan geniş bir kavramdır ve genel yaşam kalitesi kavramında olduğu gibi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi konusunda da kabul görmüş evrensel tek bir tanım bulunmamaktadır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, hastalıklar ve hastalıkların tedavisiyle etkilenebilen durumlarla ilgilidir. Örneğin, hastalığa bağlı ağrı ve bunun işlevlere getirdiği kısıtlamalar, günlük etkinliklerde başkalarının yardımını gerektirir ve hastanın yaşam kalitesini azaltır (93).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde sağlık hizmeti görevlileri genellikle yaşam kalitesini anketler kullanarak ölçmektedirler. Bu anketler, hastadaki fiziksel ve zihinsel belirtiler, ağrı ve günlük yaşam etkinlikleri gibi birkaç konuyla ilgili sorular içerir. Bu tür anketler, doktorların bir hastalığın ya da tedavi uygulamalarının kişinin yaşamını nasıl etkilediğini daha iyi anlamalarını sağlar. Bu ölçüm araçlarından en çok bilinenler WHO Quality of Life (WHOQOL), SF- 36 Health Survey, Quality of Well- Being Scale, Sickness İmpact profile (SIP), Nottingham Health Profile'dir (97).

Arthritis Registry Monitoring Database Multidimensional Health Assessment Questionnaire (ARMD-MDHAQ) eklem aktivitesi, ağrı, fiziksel fonksiyon, sabah tutukluğu, yorgunluk gibi parametreleri içeren bir ankettir (98,99). Eklem fonksiyonlarını bozan romatoid artrit ve benzeri kronik inflamatuvar hastalıklarda ve hemofilik artropatide başarıyla uygulanmaktadır.

Yaşam kalitesi açısından hemofili hastalarında hemofilik artropati akut ve kronik dönemde yol açtığı eklem fonksiyon kaybıyla hemofili hastalarının yaşam kalitesini etkileyen temel unsurdur. Hemartroz sonucu oluşan sakatlıklar hemofili hastalarının günlük yaşamlarını olumsuz etkilemenin yanında, gelir düzeylerini düşürmekte, sosyal yaşamlarını sınırlamaktadır. Sonuç olarak hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2010 yılı boyunca Gaziantep Üniversitesi TF Hematoloji Bilim Dalında hemofili tanısıyla takip edilen 40 erkek hasta dahil edildi. Hastalar hemofilik artropati açısından fizik muayene, kanama sayısı ve lokalizasyonu, aldıkları faktör dozu, eklemlerin radyolojik skorlaması, hastalığın ve hemartrozun yaşam kaliteleri üzerine etkisini içeren parametreler esas alınarak değerlendirildi. Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 05.05.2011 tarihinde 05/2011-08 karar no'lu etik kurul onayı alındı.

Hastalar hemofilik artropati açısından el bileği, dirsek, omuz, kalça, diz ve ayak bileği olmak üzere eklem açıları da ölçülerek muayene edildi. Fizik muayene (FM) bulguları kontraktür, şişlik, kas atrofisi, krepitasyon, EHA dikkate alınarak her bir eklem için ayrı ayrı skorlandı (Tablo 5). Buna göre bir eklem tamamen normal olduğunda 0, en kötü durumda ise 9 puan almaktadır. Söz konusu 12 ekleminin fizik muayene skorlarının toplamıyla hastaların toplam fizik muayene skoru saptandı (en az puan 0, en fazla puan 108 olmak üzere).

Hastaların bir yıl boyunca olan tüm eklem kanamaları, kanama lokalizasyonu, kanama sayısı, kanama sonrası aldıkları faktör tedavisi kaydedildi. Profilaksi alan hastaların da aylık aldıkları faktör dozu kaydedildi. Böylece tüm hastaların bir yıl süresince aldığı toplam faktör miktarı hesaplandı ve bu bilgi ışığında yıllık faktör replasmanı maliyetleri karşılaştırıldı.

Hastalardan kan numunesi alınarak faktör düzeyi ve inhibitör düzeyi çalışıldı. Çıkan sonuçlar kaydedildi. Hastalar faktör düzeylerine göre ağır, orta dereceli, hafif hemofili olarak sınıflandırıldı.

Kanama sayısı ve hemartroz düzeyi ile ilişkisini incelemek için hastaların vücut ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Hastaların bilateral el bileği, dirsek, omuz, kalça, diz ve ayak bileği eklemlerinin iki yönlü direk grafileri çekilerek Petterson skalası (Tablo 3) ile radyolojik değerlendirme yapıldı. Petterson skalasına göre patoloji saptanmayan bir eklem 0 puan almakta iken tüm dejeneratif bulguları barındıran son dönem eklemler 13 puan almaktadır.

Bu şekilde bu on iki eklem için ayrı ayrı radyolojik skorları saptandı. Daha sonra her eklem için bulunan skor toplanarak 0 ile 156 arasında olmak üzere her hasta için toplam radyolojik skor elde edildi. Hemofilik artropatinin hemofili hastalarının sosyal yaşamlarını nasıl etkilediğini saptamak için yaşam kalitesini değerlendirmek üzere ARMD-MDHAQ (Çok boyutlu sağlık değerlendirme anketi) anketi yapıldı (Tablo 6). Anket sonucu hastaların toplam yaşam kalitesi skoru tespit edildi. Söz konusu ankete göre hemofilik artropatinin hastaların sosyal yaşamları üzerine etkisi en az olduğunda skor 10 puan, yaşam kalitesini en fazla bozduğunda ise 103 puan olmaktadır. Hemartrozun mesleki yaşama etkisini incelemek amacıyla hastaların meslekleri sorgulandı. Çalışan hastaların meslekleri masa başı, bir miktar hareketli ve tamamen hareketli meslekler olmak üzere sınıflandırıldı. Hastaların günlük çalışma saatleri ve günlük ayakta çalışma saatleri sorgulandı. Ayrıca hastaların aylık gelir miktarları sorgulandı.

**Tablo 5:** Fizik muayene skorlaması:

	Kontraktür	Şişlik	Kas Atrofisi	Krepitasyon	EHA
El Bileği	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3
Dirsek	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3
Omuz	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3
Kalça	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3
Diz	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3
Ayak Bileği	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	yok = 0 var = 1	Kayıp yok = 0 < % 10 = 1 % 10 – 33 = 2 > % 33 = 3

**Tablo 6:** Yaşam Kalitesi Sorgulaması: ARMD-MDHAQ anketi

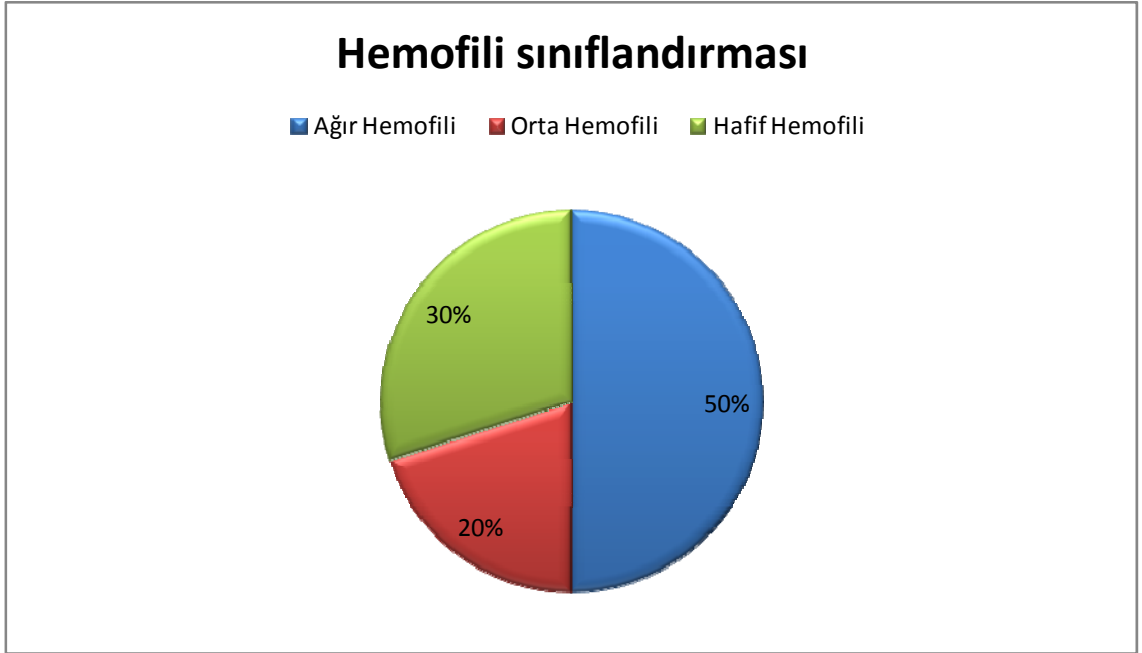
<p>1) Geçen hafta için aşağıdakilerden sizin için uygun olan cevapları seçiniz. (1=zorlanmadan, 2=biraz zorlanarak, 3=çok zorlanarak, 4=yapamamak)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Düğmelerini kendin ilikleyerek giyinmek ve ayakkabı bağlarını bağlamak</li> <li>-Yatağa yatmak ve yataktan kalkmak</li> <li>-Dolu bir bardakla su içmek</li> <li>-Dışarıya çıkmak, dolaşmak</li> <li>-Banyo yapmak</li> <li>-Musluk açıp kapatmak</li> <li>-Taşıtlara binmek ve taşıtlardan inmek</li> <li>-2 kilometre yürümek</li> <li>-İstedığınız spor veya oyun aktivitesinde bulunmak</li> </ul>
<p>2) Geçen hafta boyunca ne kadar ağrılarınız oldu, derecelendiriniz.</p> <p>0 / 0,5 / 1 / 1,5 / 2 / 2,5 / 3 / 3,5 / 4 / 4,5 / 5 / 5,5 / 6 / 6,5 / 7 / 7,5 / 8 / 8,5 / 9 / 9,5 / 10</p> <p>Ağrı yok <span style="float: right;">Olabilecek en fazla acı</span></p>
<p>3) Geçen hafta boyunca ne kadar halsizlik ve yorgunluk hissettiniz ?</p> <p>0 / 0,5 / 1 / 1,5 / 2 / 2,5 / 3 / 3,5 / 4 / 4,5 / 5 / 5,5 / 6 / 6,5 / 7 / 7,5 / 8 / 8,5 / 9 / 9,5 / 10</p> <p>Yorgunluk yok <span style="float: right;">Aşırı yorgunluk</span></p>
<p>4) Bugün 1 hafta önceye göre kendini nasıl hissediyorsun ?</p> <p>1=çok daha iyi / 2=daha iyi / 3=aynı / 4=daha kötü / 5=çok daha kötü</p>
<p>5) Bugün için aşağıdaki bölgelerden ağırlı kısımları derecelerine göre belirtiniz. (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)</p> <p>Sol parmak, el bileği, dirsek, omuz, diz, ayak bileği, kalça / Sağ parmak, el bileği, dirsek, omuz, diz, ayak bileği, kalça</p>
<p>6) Sabahları uyandığında eklem ve kaslarda ne kadar sertlik hissediyorsun?</p> <p>Hissetmiyorum (0) / 30 dk'dan az (1) / 30 dk-1 saat (2) / 1-2 saat (3) / 2 saatten fazla (4)</p>

Hemofilinin eğitim üzerine etkisini göstermek amacıyla hastaların kaç yıl öğrenim görebildikleri sorgulandı. Hastalığın ailesel geçiş özelliklerini incelemek üzere hemofilili kardeş ve akraba sayısı sorgulandı. Hastalarımız erişkin yaş grubunda olduğu için komorbite açısından tanı aldıkları başka hastalık olup olmadığı (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi...vb) sorgulandı. Ayrıca son iki haftada faktör tedavisi dışında kullandığı ilaçlar, sorgulandı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde değerler ortalama±standart hata ortalaması şeklinde ifade edildi.  $p<0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İki'den fazla grubun değerlerinin karşılaştırılmasında nonparametrik Kruskal-Wallis analizi ve ANOVA yöntemleri kullanıldı. Farklı parametreler arasındaki korelasyonun araştırılmasında Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada hemofili tanısıyla takip edilen yaşları 17 ile 55 arasında değişen 40 erkek hasta alındı. 40 hastanın 34'ü hemofili A, 6'sı hemofili B idi. Hastaların faktör düzeylerine göre değerlendirdiğimizde 20'si ağır hemofili, 8'i orta ve 12'si hafif hemofili olarak sınıflandırıldı (Şekil 2).



**Şekil 2:** Faktör Düzeyine göre Hemofilinin Sınıflandırılması

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $33.5 \pm 1,7$  yıl idi. Hastaların sosyodemografik özellikleri dağılımı Tablo 7'de ve Tablo 8'de görülmektedir. Hastaların ortalama  $3,7 \pm 0,2$  erkek kardeşi olduğu, kardeşlerinde ortalama  $2.2 \pm 0,2$ 'nin hemofilili olduğu saptanmıştır.

Her hastanın en az bir hasta kardeşi olduğu görülmüştür. İkinci derece akrabalarda hemofili olmayan hasta sayısı 12 (%30) idi. Hastalardan 14 tanesinin (%35) sakatlıklardan ötürü zemin katta ikamet etmeyi tercih ettiğini saptadık.

Çalışmayan hasta sayısı 23 (%57,5) iken hareketli bir işte çalışan hasta sayısı 2 (%5) idi. Ortalama  $6.5 \pm 0,6$  saat çalışan hastaların ortalama gelir miktarı ise  $426.6 \pm 71,5$  Türk Lirası (TL) idi. Hastaların ortalama eğitim süresi  $7.8 \pm 0,5$  yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri Tablo 9'da görülmektedir.

Hastaların 29'unda (% 72,5) ek bir hastalık saptanmazken, 3 hastada (%7,5) kronik bronşit, 2 hastada hipertansiyon (%5) ve yine 2 hastada (%5) diyabet saptandı. Son 6 ayda hospitalize edilen hasta sayısı 4 (%10), opere edilen 2 (%5), ilaç yan etkisi ile karşılaşan hasta sayısı ise 2 (%5) idi. Son iki haftada faktör replasmanı dışında hastaların kullandıkları ilaçların arasında ilk sırayı alan non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (7 hasta, %17,5), ikinci sırada antibiyotikler (5 hasta, %12,5), üçüncü sırada ise birden fazla ilaç kullanımı (4 hasta, %10) yer aldı. 19 hastada (%47,5) ise ek ilaç kullanımı yoktu.

**Tablo 7:** Hemofili hastalarının sosyodemografik özellikleri (1)

	<b>Mean±SEM</b>	<b>Range</b>
Hasta Yaşı	33,5±1,7	17-55
Gelir (TL)	426,6±71,5	0-1500
Erkek kardeş Sayısı	3,7±0,2	1-7
Hemofilili Kardeş Sayısı	2,2±0,2	0-6
2. Derece Akrabalarda Hemofilili Sayısı	5,2±1,5	0-30
Toplam Çalışma Saati	6,5±0,6	0-18
Toplam Ayakta Çalışma Saati	3,2±0,5	0-15
Ağırlık (kg)	73,6±3,4	55-130
Eğitim süresi (yıl)	7,8±0,5	2-15

**Tablo 8 :** Hemofili hastalarının sosyodemografik özellikleri (2)

	N	%	Toplam	
<b>Hemofili Türü</b>			N	%
Hemofili A	34	85	40	100
Hemofili B	6	15		
<b>Ev Durumu</b>				
Zemin kat	14	35	40	100
Birinci kat	6	15		
İkinci kat	10	25		
İki kat üstü	10	25		
<b>Meslek</b>				
Çalışmıyor	23	57,5	40	100
Masa başı	5	12,5		
Masa başı + Hareketli	10	25		
Hareketli	2	5		
<b>Hemofilili Kardeş Sayısı</b>				
Yok	0	0	40	100
1 kardeş	14	35		
2 kardeş	14	35		
2' nin üzerinde kardeş	12	30		

**Tablo 9:** Hastaların klinik durumları ve aldıkları ilaçlar

	n	%
<b>Ek hastalık varlığı</b>		
Hastalık yok	29	72,5
Hipertansiyon	2	5
Diyabet	2	5
Dislipidemi	1	2,5
Kronik bronşit	3	7,5
Osteoporoz	1	2,5
Troid hastalığı	1	2,5
Gastrik ülser	1	2,5
<b>Ek ilaç kullanımı</b>		
Yok	19	47,5
NSAİİ	7	17,5
Parasetamol	1	2,5
Narkotik analjezik	0	0
PPI	1	2,5
Antibiyotik	5	12,5
Psikiyatrik ilaç	0	0
İki ilaç	4	10
Diğer ilaçlar	3	7,5
<b>Son 6 ayda karşılaşılan durumlar</b>		
Yok	31	77,5
Operasyon	2	5
Yeni hastalık	1	2,5
İlaç yan etkisi	2	5
Hospitalizasyon	4	10
<b>Toplam</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Bu çalışmada kullanılan parametrelerin ortalama değerleri tablo 10'da görülmektedir. Buna göre hastaların 1 yılda aldığı faktör dozu ortalaması 43923,7±6191,4 ünite, toplam yaşam kalitesi değerlendirme skoru ortalaması 32,8±2,2, toplam kanama sayısı ortalaması 6,9±1,1, toplam fizik muayene skor ortalaması 12,7±1,8, toplam radyolojik skor ortalaması 12,9±2,5 olarak tespit edildi.

**Tablo 10:** Çalışmada kullanılan parametrelerin ortalama değerleri.

	<b>Mean±SEM</b>	<b>Range</b>
Bir yıllık faktör tüketimi (ünite)	43923,7±6191,4	0-144500
Toplam yaşam kalitesi değerlendirme skoru	32,8±2,2	11-60
Toplam kanama sayısı	6,9±1,1	0-24
Toplam fizik muayene skoru	12,7±1,8	0-39
Toplam radyolojik skor	12,9±2,5	0-77

Bir yıllık dönemde kanaması olmayan 10 hasta (%25) vardı. Kanaması olan hastalarda en sık kanayan eklem 14 (%35) ile sol diz, 2. en sık kanayan eklem sağ diz 6 (%15) idi (Şekil 3).



**Tablo 11:**Hastaların klinik, radyolojik ve sosyolojik açıdan karşılaştırılması

	Toplam kanama sayısı		Toplam FM skoru		Toplam radyolojik skor		Toplam yaşam kalitesi skoru		Faktör düzeyi		1 yıllık alınan faktör dozu	
	r	p	r	p	R	p	r	p	r	P	R	p
Toplam kanama sayısı	-	-	0,616	<b>0,000</b>	0,486	<b>0,001</b>	0,606	<b>0,000</b>	-0,421	<b>0,007</b>	0,887	<b>0,000</b>
Toplam FM skoru	0,616	<b>0,000</b>	-	-	0,848	<b>0,000</b>	0,708	<b>0,000</b>	-0,456	<b>0,003</b>	0,720	<b>0,000</b>
Toplam radyolojik skor	0,486	<b>0,001</b>	0,848	<b>0,000</b>	-	-	0,556	<b>0,000</b>	-0,394	<b>0,012</b>	0,516	<b>0,001</b>
Yaş	-0,043	0,791	0,170	0,296	0,157	0,333	0,225	0,163	0,245	0,128	-0,053	0,747
Gelir	-0,415	<b>0,008</b>	-0,159	0,326	-0,164	0,311	-0,164	0,313	0,196	0,226	-0,358	<b>0,023</b>
Ayakta çalışma saati	-0,506	<b>0,001</b>	-0,524	<b>0,001</b>	-0,428	<b>0,006</b>	-0,610	<b>0,000</b>	0,127	0,433	-0,439	<b>0,005</b>
Toplam çalışma saati	-0,488	<b>0,001</b>	-0,442	<b>0,004</b>	-0,431	<b>0,006</b>	-0,411	<b>0,004</b>	0,257	0,109	-0,493	<b>0,001</b>
Faktör düzeyi	-0,421	<b>0,007</b>	-0,456	<b>0,003</b>	-0,394	<b>0,012</b>	-0,124	0,447	-	-	-0,497	<b>0,001</b>
Ağırlık	-0,134	0,411	0,150	0,355	0,201	0,212	0,008	0,961	0,180	0,267	-0,125	0,443
İnhibitör düzeyi	0,466	0,778	0,333	<b>0,036</b>	0,411	<b>0,008</b>	0,160	0,323	-0,218	0,176	0,148	0,361
1 yıllık faktör tüketimi	0,887	<b>0,000</b>	0,720	<b>0,000</b>	0,516	<b>0,001</b>	0,643	<b>0,000</b>	-0,497	<b>0,001</b>	-	-
Toplam yaşam kalitesi skoru	0,606	<b>0,000</b>	0,708	<b>0,000</b>	0,556	<b>0,000</b>	-	-	-0,124	0,447	0,643	<b>0,000</b>
Eğitim süresi	-0,186	,0250	-0,328	<b>0,039</b>	-0,384	<b>0,021</b>	-0,351	<b>0,027</b>	-0,118	0,470	-0,164	0,311
Ek hastalık varlığı	0,058	0,721	0,096	0,556	0,063	0,700	0,211	0,191	-0,003	0,985	0,066	0,684

Toplam FM skoru puanı ile toplam radyolojik skor ( $p<0,001$ ), toplam yaşam kalitesi skoru ( $p<0,001$ ), 1 yıllık faktör tüketimi ( $p<0,001$ ) ve inhibitör düzeyi ( $p=0,036$ ) arasında ilişki olduğu görüldü. Diğer taraftan hastaların FM skorları ile ayakta çalışma süresi ( $p=0,001$ ), toplam çalışma süresi ( $p=0,001$ ), faktör düzeyi

( $p=0,003$ ) ve eğitim süresinde ( $p=0,039$ ) istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 11).

Hastaların toplam radyolojik skorlarındaki puan artışının ayakta çalışma süresi ( $p=0,006$ ), toplam çalışma süresi ( $p=0,006$ ), faktör düzeyi ( $p=0,012$ ) ve eğitim süresinde ( $p=0,021$ ) anlamlı düşüşe yol açtığı saptandı. Zıt olarak radyolojik skor ile inhibitör düzeyi ( $p=0,008$ ), 1 yıllık faktör tüketimi ( $p=0,001$ ) ve toplam yaşam kalitesi skoru ( $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 11).

Çalışma hastalarına yapılan anket sonrası oluşturulan toplam yaşam kalitesi skoru ile ayakta çalışma süresi ( $p<0,001$ ), toplam çalışma süresi ( $p=0,004$ ) ve eğitim süresi ( $p=0,027$ ) arasında anlamlı düzeyde ters ilişki olduğu saptandı. Ayrıca 1 yıllık faktör tüketimi ( $p<0,001$ ) ile toplam yaşam kalitesi skoru arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 11).

Hastaların faktör düzeyi ile 1 yıllık faktör tüketimi ( $p=0,001$ ) arasında anlamlı negatif ilişki saptanırken, faktör düzeyi ile toplam yaşam kalitesi skoru ( $p=0,447$ ), ayakta çalışma süresi ( $p=0,433$ ) ve toplam çalışma süresi ( $p=0,109$ ) arasında ilişki saptanmadı. Kullandığımız parametrelerden yaş, ağırlık ve ek hastalık varlığının diğer hiçbir parametre ile ilişkisi saptanmamıştır (Tablo 11).

Profilaksi almayan hasta sayısı 35 (%87,5) iken 2 hasta (%5) 6 aydan kısa, 3 hasta (%7,5) ise 6 aydan uzun süredir profilaksi almakta idi (Şekil 4).



**Şekil 4:** Hastaların Aldıkları Tedavi Şekli

Hastalara 1 yıl profilaktik amaçla veya kanadıkça verilen faktör miktarının toplamından oluşan 1 yıllık faktör tüketimi ile gelir düzeyi ( $p=0,023$ ), ayakta çalışma süresi ( $p=0,005$ ) ve toplam çalışma süresi ( $p=0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki mevcut idi (Tablo 11).

Hastalar klinik, radyolojik ve sosyoekonomik açıdan değerlendirildiğinde (Tablo 12) profilaksi almayanlar, 6 aydan kısa süredir profilaksi alanlar ve 6 aydan uzun süredir profilaksi alanlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (toplam kanama sayısı  $p=0,783$ , toplam FM skoru  $p=0,235$ , toplam yaşam kalitesi skoru  $p=0,137$ , toplam radyolojik skor  $0,738$ , 1 yıllık faktör tüketimi  $p=0,504$ , eğitim süresi  $p=0,132$ ).

**Tablo 12:** Profilaksi alanlar ile almayanların karşılaştırılması

	Profilaksi almayanlar		< 6 ay profilaksi alıyor		> 6 ay profilaksi alıyor		Toplam n	p
	n	Mean±SEM	n	Mean±SEM	n	Mean±SEM		
Toplam kanama sayısı	35	7,3±1,2	2	5,0±2,0	3	3,3±2,4	40	0,783
Toplam FM skoru	35	12,1±2,0	2	23,0±1,0	3	12,6±1,8	40	0,235
Toplam yaşam kalitesi skoru	35	32,2±2,4	2	49,5±4,5	3	28,6±1,3	40	0,137
Toplam radyolojik skoru	35	13,2±2,8	2	14,0±2,0	3	8,6±5,5	40	0,738
1 yıllık faktör tüketimi	35	41692±6902	2	59750±23250	3	59400±10235	40	0,504
Eğitim süresi	35	7,6±0,6	2	6,5±1,5	3	11,6±1,3	40	0,132

Tablo 13’de görüldüğü üzere çalışmada hemofili A ve B hastaları hemofilik artropati açısından karşılaştırıldı. Toplam kanama sayısı, toplam FM skoru, toplam yaşam kalitesi parametreleri ile karşılaştırıldıklarında (sırasıyla  $p=0,639$ ,  $p=0,792$ ,  $p=0,897$ ) aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 13:** Hemofili A ve hemofili B’in karşılaştırılması

	Hemofili A		Hemofili B		Toplam n	p
	n	Mean±SEM	n	Mean±SEM		
Toplam kanama sayısı	34	7,5±1,2	6	4,4±1,6	40	0,639
Toplam FM skoru	34	13,2±2,1	6	12,0±3,9	40	0,792
Toplam yaşam kalitesi skoru	34	33,4±2,3	6	32,6±6,9	40	0,897

## 5. TARTIŞMA

Kronik bir hastalık olan hemofilinin en sık rastlanan ve en önemli komplikasyonu hemofilik artropatidir. Hemofili özellikle de yol açtığı hemartroz ile, hastalarda fonksiyonel, psikiyatrik, sosyal ve ekonomik problemler meydana getirmektedir. Bu problemler çoğu zaman hastanın sosyal ve mesleki yaşamını, eğitimini, ailesini etkiler. Bu nedenle hemartrozların gelişmeden önlenmesi, boyutlarının iyi değerlendirilmesi ve erken dönemde tanınarak tedavi edilmesi modern hemofili tedavisinin temelini oluşturmaktadır (100,101).

Çalışmaya alınan hastaların ikinci derece akrabalarında hemofili olmayan hasta sayısı 12 (%30) olarak saptandı ki bu sporadik hemofili oranını 1/3 olarak kabul eden literatür ile uyumlu idi (102).

14 hasta (%35) ileri diz ve ayak bileği hemartrozlarının yol açtıkları sakatlıklar ve buna bağlı fiziksel fonksiyonları azaldığından dolayı zemin katta ikamet etmeyi tercih etmiş idi.

Ramgren'in bir çalışmasında hastalarda %13 bulunan işsizlik oranı varken ağır hemofililerin %75'i masa başı işlerde, ancak %0.04'ü ayakta ağır işlerde çalıştığı tespit edilmiştir (103). Bizim hastalarımızda ise işsizlik oranı %57,5 (23 hasta) idi. Ayrıca masa başı ve kısmen hareketli işlerde çalışan hasta sayısı 15 (%37,5) iken tamamen hareketli, ayakta ve ağır bir işte çalışan hasta sayısı 2 (%5) idi. Buna göre bu oranlar Ramgren'in çalışmasıyla uyumlu olmakla birlikte ülkemiz koşullarında hemofili hastalarında işsizlik oranı daha yüksek gibi gözükmektedir. Şüphesiz bu ülkemizde iş olanaklarının daha kısıtlı olması ile yakından ilişkilidir. Bunun yanında toplam çalışma süresi ve ayakta çalışma süresinin toplam kanama sayısı, toplam FM skoru, toplam radyolojik skor ve toplam yaşam kalitesi skoru ile negatif korele olması (sırasıyla  $p=0,001$  ,  $p=0,004$  ,  $p=0,006$  ,  $p=0,004$ ) eklem kanamaları çok olan radyolojik ve fizik muayene ile değerlendirme ile daha kötü ekleme sahip olan hastaların günlük çalışma saatlerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Günlük çalışma kapasiteleri düşük olan bu hastaların iş bulmada zorlanacağı söylenebilir.

Sonuç olarak ortalama aylık gelirlerinin 426,6±71,5 TL bulunan hastaların mesleki hayatlarının ve gelir düzeylerinin hemofiliden oldukça etkilendiği açıktır. Hemofilinin eğitim üzerine etkisini ile ilgili olarak ise Ramgren'in çalışmasında ağır hemofililerin %58'inin orta dereceli hemofillilerin ise %78'nin ilköğretim diploması alabildiğini gösterilmiştir. Favre-Gilly'nin yaptığı bir çalışmada ise hastaların ancak %30' u lise, %10'u üniversite düzeyine dek gelebilmiştir (103). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim hasta grubumuzdaki hastaların ortalama eğitim süresi 7,8±0,5 yıl olarak saptanmıştır ki bu ülkemizde orta eğitim düzeyine denk gelmektedir. Ek olarak eğitim süresi toplam FM skoru ve toplam radyolojik skor ile karşılaştırıldığında aralarında negatif korelasyon bulunmuştur (p=0,0039, p=0,0021). Bu da hemofilinin eğitim düzeyi üzerindeki negatif etkilerini desteklemektedir (103).

Daha önce yapılan çalışmalarda hemartrozun şiddetinin hastanın yaşı ile ilişkili bulunmuştur. Yaş arttıkça ilerleyen hemartroz ile birlikte eklem fonksiyonlarında azalma olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmalar çoğunlukla çocuklar ve genç erişkinlerde yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 33,5±1,7 yıl olup tüm hastalar erişkin yaş grubundadır . Çalışmamızda yaş ile toplam FM skoru, toplam kanama sayısı ve toplam radyolojik skor arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun muhtemel nedeni hastaların hemartroz sürecine çocukluk döneminde kanamaların başlaması ile girmeleri erişkin dönemde ise hemartrozun son dönemine yaklaşması olabilir. Böylece erişkin dönemde yaş arttıkça hemartrozun derecesi belirgin olarak artmamaktadır (104,105).

Çalışmaya alınan hastaların %27,5'ünde (11 hasta) ek bir hastalık olduğu görülmüştür. Bunların içinde kronik bronşit (%7,5) ilk sırada yer alırken onu diyabet (%5) ve hipertansiyon (%5) izlemektedir. Hemofili hastalığının da kronik bir hastalık olduğunu düşünürsek erişkin yaş grubunda yaşla birlikte ek hastalık oranının artması olağandır. Bu nedenle hastaların ek hastalıklarının hızlı ve uygun şekilde tedavi edilmesi, ortaya çıkabilecek yeni hastalıklar açısından dikkatli olunması gerekir. Yine bu bağlamda son 6 aydaki öykü sorgulandığında hastalarının %10'nun hospitalize edildiği, %5'nin opere edildiği, %5'inde yeni bir hastalık tanısı aldığı görülmüştür. Bu bulgular da hastaların hemofili ve diğer hastalıklarının etkili tedavisinin önemini ortaya koymaktadır.

Hastaların son 2 hafta kullandıkları ilaçları sorguladığımızda %17,5 ile NSAİİ ilk sırada yer aldı. Bunu antibiyotik (%12,5) izlemekte idi. Paresetamolü (%2,5) de katarsak hastaların en sık analjezik türü ilaçları kullanması şaşırtıcı değildir. Çünkü hemofili hastalarının günlük hayattaki en önemli sıkıntılarında biri eklem ağrılarıdır. Ancak analjezik tedavide NSAİİ kullanımı kanama riski artışı (özellikle gastrointestinal kanama) nedeniyle hemofili hastalarında uygun değildir (71). Buna rağmen hastaların kullandığı ilaçlar arasında ilk sırada NSAİİ gelmesi başta birinci basamak sağlık hizmetinde çalışanlar olmak üzere hekimlerin hemofili hakkında daha fazla eğitilmeleri gerektiğini göstermektedir. Diğer taraftan çalışma grubunda analjezik tedavideki seçeneklerimizden biri olan narkotik analjezik kullanan hasta saptanmamıştır.

Çalışmada her hastanın en sık kanayan eklemi kaydedildiğinde en sık kanayan eklem 14 hasta(%35) ile sol diz, sonra 6 hasta (%15) ile sağ diz gelmektedir. Diz eklemlerinin çok kanamasının muhtemel nedeni çok kullanılmaları ve üzerlerine binen yükün fazla olmasıdır. Dirsekler ve ayak bilekleri de sık kanayan eklem arasındadır. Hastaların hiç birinde el bileği kanaması saptanmamıştır. Tüm bu bulgular literatür ile uyumludur (12).

Çalışmadaki hastaların 34'ü hemofili A, 6'sı hemofili B idi. Hemofili A ve B olan hastaları toplam kanama sayısı, toplam FM skoru, toplam yaşam kalitesi skoru açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak faktör düzeyine ağır, orta ve hafif dereceli hemofilileri karşılaştırdığımızda faktör düzeyi ile toplam kanama sayısı, toplam FM skoru, toplam radyolojik skor arasında negatif korelasyon mevcuttur. Bu bulgular daha önce yapılan çalışmalarda gösterilen kanamaların sıklığı ve boyutunun faktör düzeyiyle orantılı olduğu ifadesiyle uyumludur (26). Yani hemofili türünden bağımsız olarak faktör düzeyi düştükçe hemofili kliniği daha fazla ortaya çıkmakta, eklem komplikasyonları artmaktadır.

Gilbert'in (101) hemartrozu değerlendirdiği bir makalede klinik ve radyolojik skor arasında zayıf bir ilişki olduğu ve bu nedenle sadece radyolojik bulgulara dayanan tedavi şeklinin doğru olmayacağı belirtilmiştir. Helkske'nin (101) hemofililerde kalıcı eklem hasarını araştırdıkları bir çalışmada artropati boyutunun en iyi FM ile değerlendirildiği vurgulanmıştır.

Petterson ve arkadaşlarının (54) yaptıkları bir çalışmada ise profilaktik faktör replasmanı ile kanama epizodlarında azalma, FM bulgularında düzelme saptanmasına karşın radyolojik bulgularda anlamlı fark olmadığı görülmüş, dolayısıyla radyolojik bulguların her zaman fizik muayene bulgularıyla uyumlu olmadığını vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise toplam FM skoru ile toplam radyolojik skor arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki ( $p<0,001$ ) saptanmıştır. Bu sonuç profilaksi verdikten önce ve sonra değerlendirmede tek başına radyolojik değerlendirmenin yeterli olmayabileceği gösterebilir. Ancak bizim çalışmamızdaki gibi hemofilinin uzun dönem etkilerinin değerlendirmesinde hem fizik muayene hem de radyolojinin güvenle kullanılabilmesi ve bu bulguların bir birleriyle ilişkili olduğu sonucuna varılabilir. Yine çalışmamızda toplam kanama sayısı ile toplam fizik muayene skoru, toplam radyolojik skor ve toplam yaşam kalitesi skoru arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Buna göre tek bir kanama bile hemartroz sürecini başlatabilirken tekrarlayan kanamalar hastaların FM ve radyolojik bulgularını ağırlaştırmakta, fonksiyonel kapasitelerini etkileyerek yaşam kalitelerini bozmaktadır. Hemartrozların tedavisinde hem fizik muayene hem de radyolojik değerlendirmenin birlikte kullanılması akılcı olacaktır.

Çalışma grubumuzda hastaların 1 yıllık faktör tüketimi ile toplam kanama sayısı, toplam radyoloji skor, toplam fizik muayene skoru, toplam yaşam kalitesi skoru, faktör düzeyi istatistiksel olarak korele bulunmuştur. Faktör düzeyi düştükçe artan kanama epizodları faktör tedavi dozlarını ve tedavi maliyetlerini artırmaktadır. Ayrıca eklem fonksiyonlarını bozmakta, yaşam kalitesi olumsuz etkilemektedir. Böylece hemofili hastanın kendisi, ailesi ve toplum için sosyoekonomik bir sorun haline gelmektedir.

2010'da yayınlanan Rodriguez'in (106) hemofilinin iskelet ve kas komplikasyonları isimli makalesinde kanadıkça tedavi verilmesi sonucunda çoğu hastada hayatlarının ikinci veya üçüncü dekadlarında ciddi eklem harabiyeti geliştiği vurgulanmıştır. Daha sonra bazı araştırmacılar faktörlerinin profilaktik olarak verilmesi durumunda kanama oranının ve dolayısıyla bu kanamaların doğurduğu kötü sonuçların azaltılabileceğini fark ettiğini ve bu sayede birincil (çocuk yürümeye başladığında veya ilk eklem içi kanamadan hemen sonra uygulanan) veya ikincil (pek çok eklem içi kanamadan sonra uygulanan) profilaksi uygulaması başlamıştır (107).

İdeal profilaktik tedavinin bir sonucu olarak İspanya'daki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki hemofili hastalarının yaşam süresi normal nüfus ile benzer olduğu ancak bunlara rağmen tüm dünyadaki hemofili hastalarının %80-85'ine yalnızca kanadıkça tedavi uygulanmakta ya da tedavi uygulanmadığının altı çizilmiştir (106).

Rosbach'ın ağır hemofili A'da kanama epizodlarının rutin profilaksisinde antihemofilik faktör enjeksiyonunun ve eklem hasarı riskinin incelenmesi çalışmasına göre erken çocukluk döneminde başlanan düzenli profilaksi ağır hemofilili hastalarda hayat kalitesini artırmakta ve inhibitör gelişme riskini düşürmektedir. Önleyici tedaviye ait masraflar, yetişkin hemofili hastalarındaki dejeneratif eklem hasarı için gereken masraflarla kıyaslandığında fazla yüksek olmayabilir (108). İkincil profilaksinin daha sonraki kanamaları azaltabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Ne var ki, eklem anatomi ve fonksiyonunun bozulması, geri dönüşümsüzdür (109). 3 ile 6 eklem içi kanamadan sonra başlanan en sıkı profilaktik tedavi sonrasında bile başlangıçta radyolojik skorlar normal olsa da takip eden 3 yıl içinde artropati gelişimi gözlenmiştir (110). Profilaksinin klinik sonuçları ve hayat kalitesini kanadıkça tedaviye oranla daha fazla iyileştirdiği ancak maliyet açısından daha pahalı olduğu sonucuna varılmıştır (108).

Fischer ve arkadaşları (111) 2011'de ağır hemofili A hastalarında profilaksi ile kanadıkça tedavinin uzun dönem sonuçlarını karşılaştırdıkları bir çalışma yayınlamıştır. Çalışmada orta doz profilaksi kullanılan Hollandalı bir kohort, kanadıkça tedavinin kullanıldığı Fransız bir kohort çok değişkenli regresyon analizlerinin kullanıldığı bir bilgisayar modeli ile karşılaştırılmıştır. Kanadıkça tedavi alan hastaların ömür boyu ortalama 1494 eklem kanaması olmuş ve 4,9 milyon ünite faktör kullanmışlardır. Buna karşılık orta doz profilaksi alanlarda ömür boyu ortalama 357 eklem kanaması olmuş ve 8,3 milyon ünite faktör kullanmışlardır. Çoklu tedavi stratejisi ile tedavide ise (kanama paternine göre profilaksi veya gerektiğinde tedavi) hastaların ömür boyu ortalama 395 eklem kanaması olmuş ve 6,6 milyon ünite faktör kullanılmıştır. Sonuç olarak eklem kanamaları ve faktör tüketiminin değerlendirilmesi ile hastalarda çeşitli tedavi stratejilerine karar verilebileceği vurgulanmıştır.

Bizim çalışma hastalarımızdan 35'i kanadıkça tedavi görmekte, sadece 5 hasta profilaksi almaktaydı. Üstelik bu 5 hastanın da 3'ü yaklaşık 1 yıldır profilaksi almakta, 2'si ise 6 aydan daha kısa bir sürede profilaksi almakta idi.

Bu üç grup toplam kanama sayısı, toplam FM skoru, toplam yaşam kalitesi skoru, toplam radyolojik skor ve 1 yıllık faktör tüketimi parametreleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Profilaksi ile kanadıkça tedavi arasında anlamlı fark olmaması hasta sayısının azlığı ve diğer çalışmalara göre daha az oranda ağır hemofili hastası içermesi ile açıklanabilir. Diğer taraftan bunun muhtemel nedeni bu hastaların hepsinin sekonder profilaksi almasıdır. Bu hastalarda hemartroz kliniği yerleştiği için bu sonradan yapılan profilaksinin yararı sınırlı olabilir. Bu sonuç uzun yıllar kanadıkça tedavi gören hastaların hemartroz ilerleyince profilaksi tedavisinden yeterince yararlanamayacağını göstermektedir.

Sonuç olarak daha önceden de belirtildiği gibi kanadıkça tedavi yöntemi hemofilik artropati gelişiminin önüne geçememekte, artropati ilerledikçe de hastaların fonksiyonel durumları, yaşam kaliteleri etkilenmektedir. Ayrıca hastaların eğitim almaları ve iş bularak yaşamlarını kazanmaları zorlaşmaktadır. Gelişmiş ülkeler bu sorunları profilaktik tedavi programları başlayarak, özel eğitim merkezleri kurarak çözmüşlerdir. Böylece hem artropatinin önüne geçilmiş, hem hastaların eğitimlerini tamamlayarak iş bulmaları sağlanmıştır. Böylece bir birey olarak hemofilili hastalar topluma kazandırılmış, iş gücü ve ekonomik kaynak kaybı önlenmiştir (100).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemofilik hastalarda kanama sıklığı ve şiddeti ile hemofilik artropatinin ilişkisi, artropatinin radyolojik değerlendirilmesi ve sosyoekonomik sonuçlarını araştıran bu çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastaların faktör düzeyi ile eklem kanama sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $p=0,007$ ).
2. Eklemlerin fonksiyonel değerlendirilmesi ile faktör düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $p=0,003$ ).
3. Eklemlerin radyolojik değerlendirilmesi ile faktör düzeyi arasında anlamlı negatif ilişki saptandı ( $p=0,012$ ).
4. Hemartrozu değerlendirmek için kullanılan fizik muayene bulguları ile radyolojik bulguları arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ( $p<0,001$ ).
5. Hastaların bir yıl boyunca olan eklem kanama sayıları ile eklemlerin fizik muayene bulguları ( $p<0,001$ ) ve eklemlerin radyolojik değerlendirilmesi ( $p=0,001$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.
6. Hastaları yaşam kalitesi değerlendirmesi sonucu olarak toplam eklem kanama sayısı ( $p<0,001$ ), fizik muayene skorlaması ( $p<0,001$ ) ve radyolojik değerlendirme ( $p<0,001$ ) ile yaşam kalitesi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu görüldü.
7. Hastaların eğitim süreleri ile toplam FM skoru ( $p=0,039$ ) ve toplam radyolojik skorları ( $p=0,021$ ) arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır.

8. Hastaların gelir düzeyleri ile toplam kanama sayıları arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ( $p=0,008$ ).
9. Yıllık faktör tüketimi ile toplam kanama sayısı ( $p<0,001$ ), toplam FM skoru ( $p<0,001$ ), toplam radyolojik skor ( $p=0,001$ ) arasında anlamlı pozitif ilişki bulundu.
10. Hemofilik artropati değerlendirme ve takibinde fizik muayene ve radyografi güvenle kullanılabilir.
11. Hemofilik artropati gelişimi ancak profilaktik tedavi rejimleri, hemofililer için yapılmış sosyoekonomik düzenlemeler ve ulusal programların uygulanması ile önlenabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Di Michele D, Neufeld EJ. Hemophilia. A new approach to an old disease. *Hematol Oncol Clin Nort Am.* 1998;12:1315-44.
2. Kavakli K. Hemofili Hasta Okulu, Ege Hemofili Derneği Yayınları. İzmir: Meta Basımevi; 2003:1-15.
3. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia.* 2010;16:20-32.
4. Rodriguez-Merchan EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults *Clin Orthop Rel Res.* 1996;328:7-13.
5. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2008, Montreal, 2009:1-34.
6. Kavakli K. Hemofili hastaları, yakınları ve Hekimler için: Hemofili Rehberi. İzmir: Ege Hemofili Derneği Yayınları Meta Basımevi; 2001:5-35.
7. Kavakli K, Nişli G, Aydinok Y. Prophylactic therapy for hemophilia in a developing country, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 1997;14:151-159.
8. Lusher jm. Considerations for current and future manegement of hemophilia and its comlications .*Hemophilia,* 1995;1:2-10.
9. Morton RP, Izzard ME. Quality of life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg.* 2003;27:884-889.

10. Schramm W. Experience with prophylaxis in Germany. *Semin Hematol.* 1993;30(2):12-15.
11. Bolton-Maggs PHB and Pasl RJ. Hemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361:1801-1808.
12. Arnold WD, Hillgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(3):287-305
13. Pietri MM, Frontera WR, Pratts IS, Suárez EL. Skeletal muscle function in patients with hemophilia A and unilateral hemarthrosis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(1):22-8.
14. Atkins RM, Henderson NJ, Duthie RB. Joint contractures in the hemophilias. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;(219):97-10.
15. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(8):588-91.
16. Kavakli K, Gringeri A, Bader R. Inhibitor development and substitution therapy in a developing country: Turkey. *Haemophilia.* 1998;4:104-108.
17. J. E. Sadler, E: W Davie; Hemophilia A, Hemophilia B, and von Willebrand Disease, in *Molecular Basis of Blood Diseases.* Ed:2010;680-718.
18. S.W. Pipe, J-M. Saint-Remy, C.E. Walsh; New high technology products for the treatment of haemophilia, *Hemophilia* 2004;10:55-63.
19. Gitschier J, Wood W. I, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, Vehar GA, Capon DJ, Lawn RM. Characterisation of the human factor VIII gene. *Nature* 1984;312:326-30.

20. Becker J, Schwaab R, Möller-Taube A, Schwaab U, Schmidt W, Brackmann HH, Grimm T, Olek K , Oldenburg J Characterization of the factor VIII defect in 147 patients with sporadic hemophilia A: family studies indicate a mutation typedependent sex ratio of mutation frequencies. *Am. J. Hum. Genet.* 1996;58:657-670.
21. Lakich D, Kazazian HH jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene as a common cause of severe hemophilia A. *Nat Genet.*1993;5:236-41.
22. Marco Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, Ludwig M, Fregin A, Eigel A, Ljung R, Goodeve A, Peake I, Olek K. Somatic Mosaicism in Hemophilia A: A Fairly Common Event *Am J Hum Genet.* 2001;69:75-87.
23. El-Maarri O, Kavakli K, Caglayan SH. Intron 22 inversions in the Turkish haemophilia A patients: prevalence and haplotype analysis. *Haemophilia.* 1999;5(3):169-73.
24. Bithell TC: Hereditary coagulation. disorders; in Lee GC, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. (eds): *Wintrobe's Clinical Hematology*, ed 9. Philadelphia: Lea and Febiger. 1993: 1422-1472.
25. Zülfikar B. Hemofili (Bölüm I). İçinde: Zülfikar B. *Hemofili El Kitabı*. İstanbul: Türkiye Hemofili Derneği Yayınları 1997:1-43.
26. Thompson A. Molecular biology of Hemophilias. *Progress Haemos Thorb*, 1991;10:175-214.
27. Gürsel T, Kavaklı K, Aktuğlu G, Yıldız İ, Kemahlı S, Devocioğlu Ö, Kılınç Y. Hemofili ve von Willebrand Hastalığında Tanı ve Tedavi, *Er-Kim İlaç*. 1999:8-25.
28. Kavaklı K. *Hemofili Rehberi*. 2001:45-48.

29. Lankowsky p. Hemostasis . In:manuel of Pediatric Hematology and Oncology. Lankowsky P, ed. San Diego,Churchill Livingstone. 2000;287-331.
30. Miller D. Coagulation Disorders .In:Blood Diseases of Infancy and Childhood. Millert D, ed. Philadelphia,Mosby, 1995; 924-970. 6. Özbek N. Hemofili A ve hemofili B. Katkı Pediatri Dergisi. 1995;842-850.
31. Lotspeich-Steininger CA, Martin ES. Clinical Hematology, Lippincot Company, 1992:689-91.
32. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Com. 2002:543-48.
33. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki PG. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. 2nded. St Louis: Mosby Inc. 2004;420-26.
34. Johnson WT, Leary JM: Management of dental patients with bleeding disorders: review and update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1988;66(3):297-303.
35. Hill FGH fort the United Kingdom Hemophilia Center Doctor Organization. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat hemophilia and other hereditary bleeding disorders. Hemophilia 2003;9:1-23.
36. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. Thromb Haemost 2003;1:1349-55.
37. Tekgündüz E. Plazma ve plazma kökenli kan ürünlerinin transfüzyonu. In: Ülkü Birsen, Soysal T. Eds. Herkes için transfüzyon tıbbi. 1. baskı İstanbul CTF Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları: Deomed Medikal Yayıncılık; 2005:163-74.
38. Dural Özalp EA: Farmakoloji. 3. Bask . İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 139-592.

39. Soreff J. Joint debriment in the treatment of advanced hemophilic knee artropathy. *Clin Orthop Rel Res.* 1984;191:179-184.
40. Gamble JG, Bellah J, Rinsky LA. Artropathy of the ankle in hemophilia. *J Bone Joint Surg.* 1991;73:1008-1015.
41. Friedman KD, Rodgers GM. Inherited Coaquation Disorders. *Wintrobe's Clinical Hemotology, WW,* 2004; 1622–1638.
42. Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar A.A , Jabbar K. J, Valentino L.A. Pathobiology of Hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2. *Blood.* 2004;104(7):42-49.
43. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N and Hoots W K. Pathogenesis of haemophilic synovitis : Experimental studies on blood- induced joint damage. *Haemophilia* 2007;13(3):10-13.
44. Roosendaal G, Vianen E. M, Marx J J M, Van Den Berg H M, Lafeber GJ PF, BijlsmaWJJ, Blood induced joint damage. *Arthritis&Rheumatism.*1999;42(5):1025-1032
45. Brighton CT, Bigley EC Jr, Smolenski BI. Iron induced arthritis in immature rabbits. *Arthritis Rheum,* 1970;13:849-857.
46. Mankin HJ. The action of articular cartilage to injury and osteoarthritis. *N Eng J Med.* 1984;29:1285-1295, 1335-1360.
47. Madhok R, Bennet D , Sturrock RD. Mecanisms of joint damage in an experimental model of hemophilic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(9):1148-52.
48. York JR. Endocrine and hemoglobin artropathies:Hemophilia.In: Klippel JH, Dieppe PA , eds. *Rheumatology.* Mosby. 1994;211-215.

49. Gündüz Ş, Kalyon AT ve ark. Hemofilik artrit. Fiziksel Ted Rehab Dergisi, 1992;16(3):176-179.
50. Speer DP. Early pathogenesis of hemophilic arthropathy: Evolution of the subchondral cysts. Clin Orthop Rel Res. 1984;185:250-265.
51. Tuncer S. Hemophilic arthropathy. Turk J Haematol. 1997;14:31-32.
52. Key JA. Hemophilic arthritis (bleeder's joints). Ann Surg 1932;95:198-225
53. König F. Diseases of the joint in bleeders, especially with regard to the diagnosis. Clin Orthop Relat Res. 1967;52:5-11.
54. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. Clin Orthop Relat Res. 1980;(149):153-159.
55. Pettersson H, Gilbert MS. Diagnostic imaging in haemophilia. Musculoskeletal and other hemorrhagic complications. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 1985:28-54
56. Erlemann R, Rosenthal H, Walther EM, Almeida P, Calleja R. Reproducibility of the pettersson scoring system. An interobserver study. Acta Radiol. 1989;30(2):147-51.
57. Greene WB, Yankaskas BC, Guilford WB. Roentgenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. J Bone Joint Surg Am. 1989;71(2):237-44.
58. Hermann G, Gilbert MS, Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 1992;158(1):119-23.
59. Baunin C, Railhac JJ, Younes I, Gaubert J, du Boullay C, Dirat G, Robert A. MR imaging in hemophilic arthropathy. Eur J Pediatr Surg. 1991;1(6):358-63.

60. Pettersson H, Ahlberg A. Computed tomography in hemophilic pseudotumor. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1982;23(5):453-7.
61. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop*. 1995;19(4):255-60.
62. Wyld PJ, Dawson KP, Chisholm RJ. Ultrasound in the assessment of synovial thickening in the hemophilic knee. *Aust NZ J Med*. 1984;14(5):678-80.
63. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, Ekert H, Monagle P. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics*. 2004;114(2):177-81.
64. Mazur JM, Schwatz E, Simon SR. Ankle arthrodesis: Long term follow-up with gait analysis. *J Bone joint Surg*, 1979;61:964-975.
65. Heijnen L, De Kleijn P. Physiotherapy for the treatment of articular contractures in hemophilia. *Hemophilia* 1999;5:16-9.
66. Buzzard BM. Physiotherapy for the prevention of articular contraction in hemophilia. *Hemophilia* 1999;5:10-5.
67. Ribbans WJ, Giangrande P, Beton Karen. Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Rel Res*. 1997;343:12-8.
68. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM. A prospective study of human immunodeficiency virus type I infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med*. 1989;321:1141-8.
69. York JR. Endocrine and hemoglobin-related arthropathies and storage diseases. Hemophilia. In: Klippel JH, Dieppe PA Eds. *Rheumatology*. London. Mosby, 2000;4-17.

70. Rodriguez-Merchan EC. Articular bleeding in hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph Series, 2000;23-33.
71. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goederts JJ. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279–286.
72. Manucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
73. Heim M, Wershavski M, Martinowitz U, Varon D, Chacick A, Azaria M. The role of ortoses in the management of elbow joints in persons with hemophilia. *Hemophilia*. 1999;5:43-5.
74. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in hemophilia. *Hemophilia* 1999;5:39-42.
75. Buzzard BM. Physiotherapy for prevention and treatment of chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Rel Res*. 1997;343:42-6.
76. Heijnen L, Roosendaal G, Heim M. Orthotics and rehabilitation for chronic hemophilic synovitis of the ankle. *Clin Orthop Rel Res*. 1997;343:68-73.
77. Çapacı K, Hepgüler S. Hemofili rehabilitasyonu. Kavaklı K (ed), Hemofili Rehberi 2001, Ege Hemofili Yayınları No:6, 2001;169-173.
78. Pelletier JR, Findley TW, Gemma SA. Isometric exercise for an individual with hemophilic arthropathy. *Physical Therapy*. 1987;9:1359-64.

79. Montgomery RR, Scott P. Hemorrhagic and Thrombotic Diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, W.B Saunders, 2003;1657–1660.
80. Holdredge SA, Cotta S. Physical therapy and rehabilitation in the care of the adult and child with hemophilia. In: Hillgardner MW, Pocnedny C Eds. Hemophilia in the child and adult. New York: Raven Press, 1989;235-62.
81. Kashyap R, Choudhry VP. Management of hemophilia in developing countries. Indian J Pediatr. 2001;68:151-7.
82. Steven MM, Yogarajah S, Madhok R, Forbes CD, Sturrock RD. Hemophilic arthritis. QJ Med. 1986;58:181-97.
83. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, Wiedel J, Geraghty SJ, Hacker MR, Funk S, Kilcoyne RF, Murphy J. 32P Radiosynoviorthesis in children with hemophilia. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(7):534-9.
84. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population. J Pediatr Orthop. 2004;24:414–26.
85. Aydoğdu S. Hemofili ve ortopedi. Hemofili Hasta Okulu. Ege Hemofili Derneği Yayınları, 2003;7;57–78.
86. Tagliaferri A, Di Perna C, Rivolta GF. Secondary prophylaxis in adolescent and adult haemophiliacs. Blood Transfusion. 2008;6(52):517-20.
87. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? Haemophilia. 2004;10(2):147-157.
88. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. Haemophilia. 2007;13(2):10-5.

89. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Assessing the effectiveness and cost effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med.* 1998;244(6):515-22.
90. Hoots WK, Nugent DJ. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2006;96(4):433-40.
91. Benner P. Quality of life: a phenomenological perspective on explanation, prediction, and understanding in nursing science. *Advances in Nursing Science, special issue: Quality of Life.* 1985;8:1-14.
92. Ziller RC. Self-other orientations and quality of life. *Social Indicators Research* 1975;1:301-327.
93. Senol Y, Turkay M. Yasam kalitesi olcutlerinde taraf tutma: cevap kayması. *TSK Koruyucu Sağlık Bulteni.* 2006;5(5):382-89.
94. World Health Organisation. The first ten years of the World Health Organisation. Geneva. WHO. 1958:32-44.
95. Fries JF, Singh G. The hierarchy of patient outcomes. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. Second Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.* 1996:33-37.
96. Eser E. Sağlıkla ilgili yasam kalitesinin kavramsal temelleri ve ölçümü. *Sağlıkta Birikim Dergisi.* 2006;1(2):1-5.
97. Köknel Ö, Depresyon, 5. Basım, İstanbul, 1989:169-171.

98. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Further development of a physical function scale on a multidimensional health assessment questionnaire for standard care of patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2005; 32:1432-9.
99. Pincus T, Swearingen CJ. The HAQ compared with the MDHAQ: "keep it simple, stupid" (KISS), with feasibility and clinical value as primary criteria for patient questionnaires in usual clinical care. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):787-98.
100. Smith PS, Keyes NC, Forman EN. Socioeconomic evaluation of a state- funded comprehensive hemophilia-care program. *N Eng J Med.* 1982;306:575-579.
101. Gilbert MS. Propylaxis: Musculoskeletal evaluation. *Semin Hematopol,* 1993;30(3):3-6.
102. Kessler CM. New perspectives in hemophilia treatment. *Hematology. (ASH-Education Program Book)* 2005:429-35.
103. Ramgren O. Hemophilia in Sweden. *Acta Med Scan.* 1962;171:46-58.
104. Gamble JG, Vallier H, Rossi M, Glader B. Loss elbow and wrist motion in hemophilia. *Clin Orthop.* 1996;328:94-101.
105. Helske T, Ikkala E et al. Joint involvement in patients with severe hemophilia A in 1957-59 and 1978-79. *Br J hematol.* 1982;52:643-647.
106. Rodriguez-Merchan EC. Hospital for Special Surgery. 2010;6:37-42.
107. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H (1992) Twentyfive years experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. *J Intern Med* 232:25–32.
108. Rosbach Hans-Christoph. *Vascular Health and Risk Management.* 2010;6;59-68.

109. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol.* 1994;47:113–117.
110. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia.* 1998;4:413–417.
111. Fischer K, Pouw ME, Lewandowski D, Janssen MP, van den Berg HM, and Hout BA. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica.* 2011;96(5):738-743

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	ARAŞTIRMA ADI	Hemofilik Hastalarda Kanama Sıklığı ve Şiddeti ile Hemofilik Artropatinin İlişkisi, Artropatinin Radyolojik Değerlendirilmesi ve Sosyoekonomik Sonuçları
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Prof.Dr.Vahap OKAN G.Ü.Tıp Fak. İç Hastalıkları A.D.
	YARDIMCI ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Arş.Gör.Dr.Orhan ZENGİN G.Ü.Tıp Fak. İç Hastalıkları A.D.
	KOORDİNATÖR MERKEZ	
DESTEKLEYİCİ		

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/Tarihi	Dili
	PROTOKOL	-	-
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ	-	-
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-	-
	OLGU RAPOR FORMU	-	-

ÇALIŞMA ESASI İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU

KARAR BİLGİLERİ Karar No: 05/2011-08 Tarih: 05.05.2011  
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 05.05.2011 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı-Soyadı/ Etik Kurul Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ Başkan	Farmakoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU	Kardiyoloji	G.Ü.Tıp Fak. Kardiyoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Serdar ÜŞÜMEZ Raportör/Üye	Diş Hekimi	G.Ü. Diş Hek. Fak.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Katılmadı
Doç.Dr.Ercan SIVASLI Üye	Pediyatri	G.Ü.Tıp Fak. Pediyatri A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.Ş.Nur AKSOY Üye	Biyokimya	G.Ü.Tıp Fak. Biyokimya A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ Üye	Fizyoloji	G.Ü.Tıp Fak. Fizyoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz.Ahmet BOŞNAK Üye	Eczacı	G.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

\* Araştırma ile ilişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

Elden teslim alın

Orhan Zengin