



**T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**HEMOFİLİ NEDENİ İLE PROFİLAKSİ ALAN VE
ALMAYAN HASTALARIN YAŞAM KALİTE
STANDARTLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MERVE KILIÇ ÇİL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. GÖNÜL AYDOĞAN

İSTANBUL 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın boyunca her konuda bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen aynı zamanda engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Klinik şefi Pediatrik Hematoloji Uzmanı Dr. Gönül AYDOĞAN' a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkısı olan hocalarımdan Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU, Dr. Hüseyin ALDEMİR, Dr. Aysel KIYAK, Dr. Rengin ŞİRANECİ'ye; Eğitim ve araştırma görevlisi uzmanlarımdan Doç. Dr. Nuray AKTAY AYAZ, Doç. Dr. Merih ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Müge GÖKÇE, Doç. Dr. Hasan ÖNAL'a,

Asistanlık döneminde her zaman yanımda olan asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca büyük özveri gösteren, bugüne kadar yaptığım her işin arkasında duran, tüm gücüyle bana destek olan sevgili anneme, babama ve canım kardeşime;

Hayatıma kattığı huzur, bana duyduğu güven, her zaman hissettirdiği sonsuz sevgisiyle hep yanımda olan, gösterdiği sabır ve anlayışla hep bir adım ileri gitmemi sağlayan, tezimi bitirmemde bana yardımcı olan sevgili eşime; Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ -----	1
İÇİNDEKİLER-----	3
ŞEKİLLER LİSTESİ-----	6
TABLolar LİSTESİ-----	7
KISALTMALAR LİSTESİ-----	9
1.GİRİŞ ve AMAÇ ----	11
2.GENEL BİLGİLER -	13
2.1.Hemostaz Fizyolojisi -----	13
2.1.1.Primer Hemostatik Mekanizma-----	14
2.1.2.Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonuyl a Fibrin Oluşumu -----	16
2.1.3.Fibrinolizis-----	18
2.1.4.Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörler -----	19
2.2. Hemofili-----	21
2.2.1. Tanım -----	21

2.2.2. Hemofili Genetiği-----	22
2.2.3. Hemofili Tipleri -----	23
2.2.4. Klinik Bulgular -----	24
2.2.5. Tanı -----	29
2.2.6. Tedavi -----	30
2.2.6.1. Kan Ürünleri-----	31
2.2.6.2. Sentetik İlaçlar-----	35
2.2.7. Profilaksi -----	38
2.2.8. Komplikasyonlar -----	39
2.2.8.1. Hastalığa Bağlı Komplikasyonlar -----	40
2.2.8.2. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar -----	41
2.3.Yaşam kalitesi-----	44
2.3.1. Yaşam Kalitesi İle İlgili Kavramlar-----	44
2.3.2. Çocuklarda Yaşam Kalitesi-----	47
3.GEREÇ VE YÖNTEM-----	51
4. BULGULAR-----	54

5. TARTIşMA-----	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER-----	72
7. KAYNAKLAR-----	78
8. EK-1-----	103
9. EK-2-----	106
10.ETİK KURUL ONAYI-----	109
11. ÖZET-----	110

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Primer hemostaz mekanizması-----	15
Şekil 2. Hücre temelli koagülasyon modeli-----	16
Şekil 3. Plazma serin proteazları ve vasküler endotelyal faktörlerin rol oynadığı koagülasyon kaskadı ve sınırlayıcı fibrinolitik sistem-----	17
Şekil 4. Koagülasyon kaskadının şematik anlatımı-----	18
Şekil 5. Fibrinolitik Yolak-----	19
Şekil 6. Koagülasyon sisteminin major inhibitör proteinleri-----	20

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Hemofili komplikasyonları----- 39

Tablo 2. Çalışmaya katılan 8-12 yaş grubundaki hemofili hastalarının dağılımları--- 54

Tablo 3. 8-12 yaş grubu profilaksi alan ve almayan hasta gruplarının yaşam kalite parametrelerinin karşılaştırılması----- 54

Tablo 4. Profilaksi alan ve almayan hasta gruplarının ebeveynleri tarafından yaşam kalite parametrelerinin değerlendirilmesi----- 56

Tablo 5. 8-12 yaş grubu inhibitör (-) ve (+) hasta gruplarının yaşam kalite parametrelerinin karşılaştırılması-----58

Tablo 6. İnhibitör (-) ve (+) hasta gruplarının ebeveynleri tarafından yaşam kalite parametrelerinin değerlendirilmesi-----59

Tablo 7. 8-12 yaş grubu hedef eklem (-) ve (+) hasta gruplarının yaşam kalite parametrelerinin karşılaştırılması----- 60

Tablo 8. Hedef eklem (-) ve (+) hasta gruplarının ebeveynleri tarafından yaşam kalite parametrelerinin değerlendirilmesi----- 62

Tablo 9. 8-12 yaş grubu hafif, orta ve ağır hemofili hasta gruplarının yaşam kalite parametrelerinin karşılaştırılması-----64

Tablo 10. Hafif, orta ve ağır hemofili hasta gruplarının ebeveynleri tarafından yaşam kalite parametrelerinin değerlendirilmesi-----67



KISALTMALAR

ADP	: Adenozin difosfat
APTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
aPCC	: Aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi
AT	: Antitrombin
α_2 AP	: Alfa-2 antiplazmin
BU	: Bethesta ünitesi
DIC	: Yaygın damar içi koagülasyon
DDAVP	: Desmopressin
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EACA	: Epsilon amino kaproik asit
FII	: Faktör II
FV	: Faktör V
FVII	: Faktör VII
FVIII	: Faktör VIII

FIX	: Faktör IX
FX	: Faktör X
FXI	: Faktör XI
FXIII	: Faktör XIII
PAI -1 ve PAI -2	: Plazminojen aktivator inhibitörü 1 ve 2
PCC	: Protrombin kompleks konsantresi
PZ	: Protrombin zamanı
rFVIIa	: Rekombinant aktive faktör VII
rFVII	: Rekombinant faktör VIII
TAFI	: Trombinle aktive olabilen fibrinolizis inhibitörü
TDP	: Taze dondurulmuş plazma
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktörü yolağı inhibitörü
T – PA	: Doku plazminojen aktivatörü
U –PA	: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
vWF	: von Willebrand faktör

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili A,B ve C; kızların taşıyıcı olduğu, erkek çocuklarda ise klinik belirti ve bulguların görüldüğü, herediter, X'e bağlı resesif kalıtımla geçen pıhtılaşma bozukluklarıdır (1). Hemofili hastalarının en önemli sorunu tekrarlayan kanama ataklarıdır. Özellikle kas iskelet sisteminde ortaya çıkan kanamalar, hastaların yürümeye başladığı 12-18. aylardan itibaren başlar. Kanama korkusu bu dönemlerden itibaren ailelerin çocuklarını sağlıklı bireylere göre daha hareketsiz bir yaşam tarzına yönlendirmesiyle sonuçlanır. Sıklıkla alt ekstremit eklemlerinde oluşan ve tekrarlayan kanamaların, ağrı ve şişlik oluşumuna, bunun sonucunda da eklemi hareketsiz tutma zorunluluğuna yol açması (2), hastaların bu dönemlerini büyük oranda istirahat ederek geçirmesinin en önemli nedenidir. Nitekim profilaktik faktör tedavilerinin yaygın olarak kullanılmadığı yıllarda hastaların bir yılda geçirdikleri kanama sayısı ve bunun yol açtığı zorunlu istirahat süresi hiç de azımsanmayacak boyuttadır. Bunun yanı sıra akut kanama döneminin geçmesine rağmen, kanama atağının tekrarlama korkusu ile hastaların eklemlerini ve hatta tüm vücutlarını koruma altına alması da diğer bir nedendir. Bu duruma hasta ve hasta yakınlarının katkısı büyüktür. Hemofili tanısının konulmasıyla birlikte hem aileyi hem de çocuğu kanama korkusu alır. Çocuk, yaşlılarıyla aynı hareketleri yapamama, travma riski ve buna bağlı sorunlar nedeniyle ortak oyunlar oynayamama, okulda ve okul dışında spor aktivitelerinden soyutlanmaya başlar. Gelişmekte olan ülkelerde, hemofilikler çok nadir spor yapmakta, özellikle ağrı, şişlik ve eklem instabilitesi ile karakterize hemofilik artropatisi olan hastalar daha da nadir spor aktivitelerine katılmaktadırlar (3). Sedanter yaşam biçimi, kanamalara bağlı sürekli hastalık durumu ve tedavi alma zorunluluğu çocukluk yaşlarında kaslarda atrofi, büyüme gelişme geriliği gibi sorunlara yol açabilirse de ileriki yaşlarda obezite ve metabolik durumda bozuklukla sonuçlanabilmektedir. Günümüzde hemofilinin takip ve tedavisindeki gelişmeler hemofiliklerde yaşam beklentisini belirgin ölçüde uzatmış, ileri yaşlarda karşılaşılabilecek sorunların tespiti ve mümkün olduğunca önlenmesi konularına ilginin yoğunlaşmasına yol açmıştır.

Yaşam kalitesi ise, iyiliğin derecesini tanımlamak için kullanılan bir kavram olup bir işin ne kadar iyi yapıldığının göstergesidir. SİYK (Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi), hastalığın ve tedavisinin kişinin günlük yaşamı ve iyilik hali üzerine etkisinin hasta tarafından algılanmasıdır (141). Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, hastayı sorgulamanın merkezinde tutar ve onun düşüncelerini değerlendirir. Yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan ölçekler ile yaşam kalitesi standardize edilmekte ve verilerin karşılaştırılabilmesi sağlanmaktadır.

Bu çalışma ile ; profilaksi alan ve almayan, inhibitör (-) ve (+), hedef eklem tutulumu olan ve olmayan, hafif, orta ve ağır tip hemofilik hasta ve ebeveynlerinin yaşam kalitesi değerlendirme envanteri kullanılarak yaşam kalite standartlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

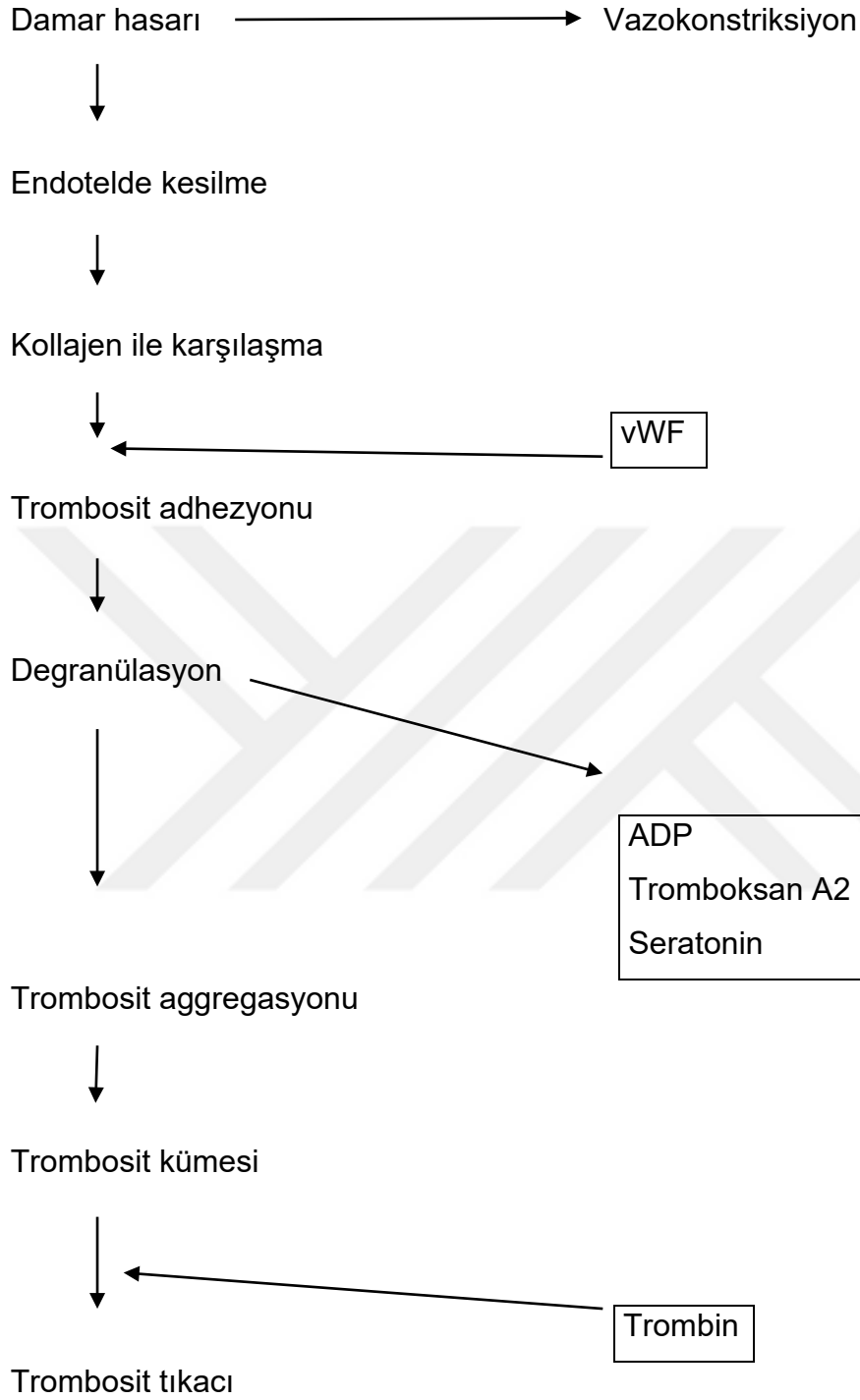
2.1. Hemostaz Fizyolojisi

Damar endotelinin hasarlanması ile birlikte aynı zamanda; vazokonstriksiyon (vasküler faz), trombosit tıkaçı (primer hemostatik mekanizma –trombosit fazı) ve koagülasyon fazıyla birlikte fibrin trombüs oluşumu meydana gelir. Endotel hücreleri; hemostazın değişik basamaklarında etkili olan prostaglandin I₂, nitrik oksit, kollajen, fibronektin, von Willebrand faktör (vWF), adenosin difosfat (ADP), doku plazminojen aktivatörü, heparin, trombomodulin, doku plazminojen aktivatör inhibitörü gibi maddeler salgırlar. Koagülasyon, vasküler hasarla tetiklenir. Doku hasarı ile bir reaksiyon dizisi başlar. Vasküler hasarın olduğu bölgeye trombositler yapışır. Bunu takiben aktive olan trombositlerden ADP, serotonin, kalsiyum, fibrinojen, vWF, faktör V, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, fibronektin, alfa -1 antitripsin, beta - tromboglobulin, trombosit faktör 4 salgılanır. Trombositlerden salgılanan serotonin damar vazokonstriksiyonuna yardımcı olur. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu, koagülasyon faktörlerinin toplanmasını sağlayan bir yüzey oluşturur. Hemostatik tıkaç trombositlerin agregasyonu ile giderek büyür (4). Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin hepsi karaciğerde sentezlenir. Faktör VIII aynı zamanda endotel hücrelerinden de sentezlenir. Faktör II, VII, IX ve X translasyon sonrası gamma karboksilasyon için K vitaminine ihtiyaç gösterirler. Bu nedenle K vitaminine bağımlı faktörler olarak bilinirler. Plazma koagülasyon faktörleri birbirlerine bağımlı bir şekilde çalışarak protrombinin (Faktör II) trombine (Faktör IIa) dönüşümünü sağlar. Daha sonra oluşan trombin (Faktör IIa), fibrinojeni parçalar ve fibrin monomerleri açığa çıkar. Fibrin monomerleri polimerize olur ve fibrin ağı meydana gelir. Hemostatik tıkaçın içine giren trombin inaktif olur. Trombin, trombosit agregasyonunun ilerlemesine ve pozitif geri bildirim ile daha da fazla trombin oluşumuna katkıda bulunarak koagülasyon sisteminde santral düzenleyici rol oynar. Trombin, fibrin ağındaki çapraz bağları kuran ve dolayısıyla pıhtıyı stabilize eden Faktör XIII'ü aktive eder. Trombin ve trombin-

trombomodulin kompleksi, fibrinolizisi inhibe eden bir prokarboksipeptidaz olan TAFI'yi (trombinle aktive olabilen fibrinolizis inhibitörü) aktive eder. Hemostazın komponentleri olan kan damarları, trombositler ve plazma koagülasyon faktörlerinin fonksiyonları birbirinden bağımsız değildir. Bu komponentler birbirlerini tamamlayıcı şekilde etkileşim halinde çalışırlar (4).

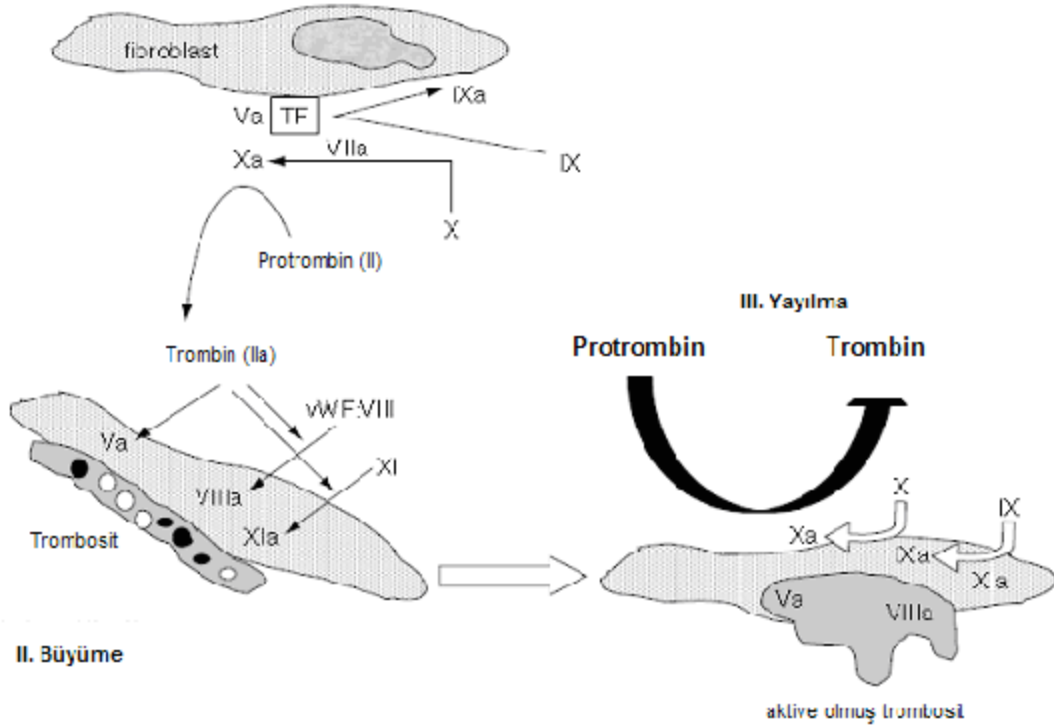
2.1.1. Primer Hemostatik Mekanizma (Trombosit Fazı)

Bu mekanizmada, trombosit agregasyonu ile geçici hemostatik tıkaç oluşur (Şekil 1). Endotel hasarı, subendotelial matriksten vWF ve kollajenin açığa çıkmasına neden olur. Plazma vWF' ü kollajene bağlanır. Bu yapı trombositlerin adezyonunu destekler. vWF trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib reseptörü ile etkileşime girer. Trombosit, glikoprotein VI ve $\alpha 2\beta 1$ reseptörleri ile kollajene bağlanır. Trombositler kollajene yapıştıktan sonra aktive olur bunun sonucunda alfa ve yoğun granüllerin içeriği ortama salıverilir. vWF ve fibrinojen trombosit-trombosit etkileşimine aracılık eder. Bu da trombosit tıkaçı oluşumuna katkıda bulunur (4).



Şekil 1. Primer Hemostaz mekanizması (4)

I. Başlama

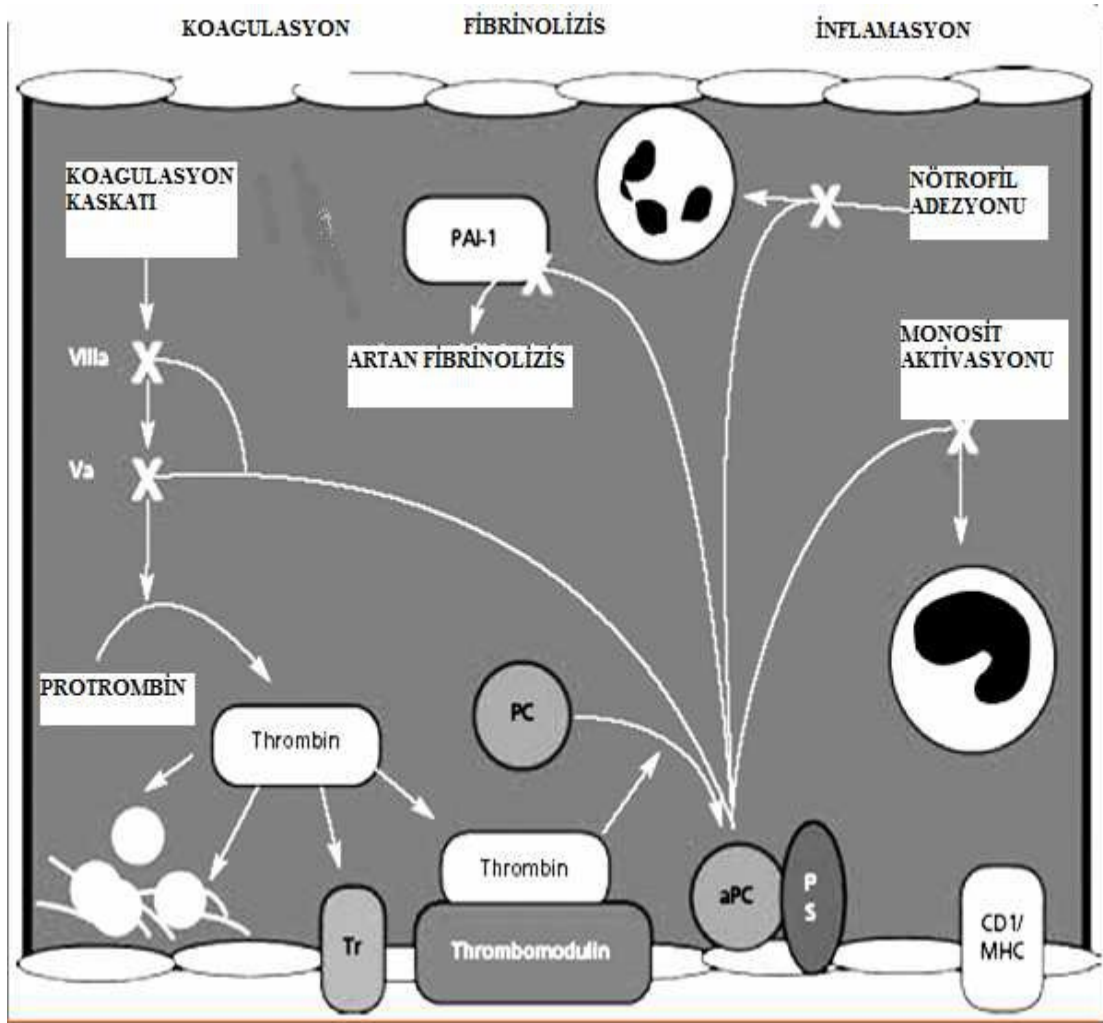


Şekil 2. Hücre temelli koagülasyon modeli (4 , 5)

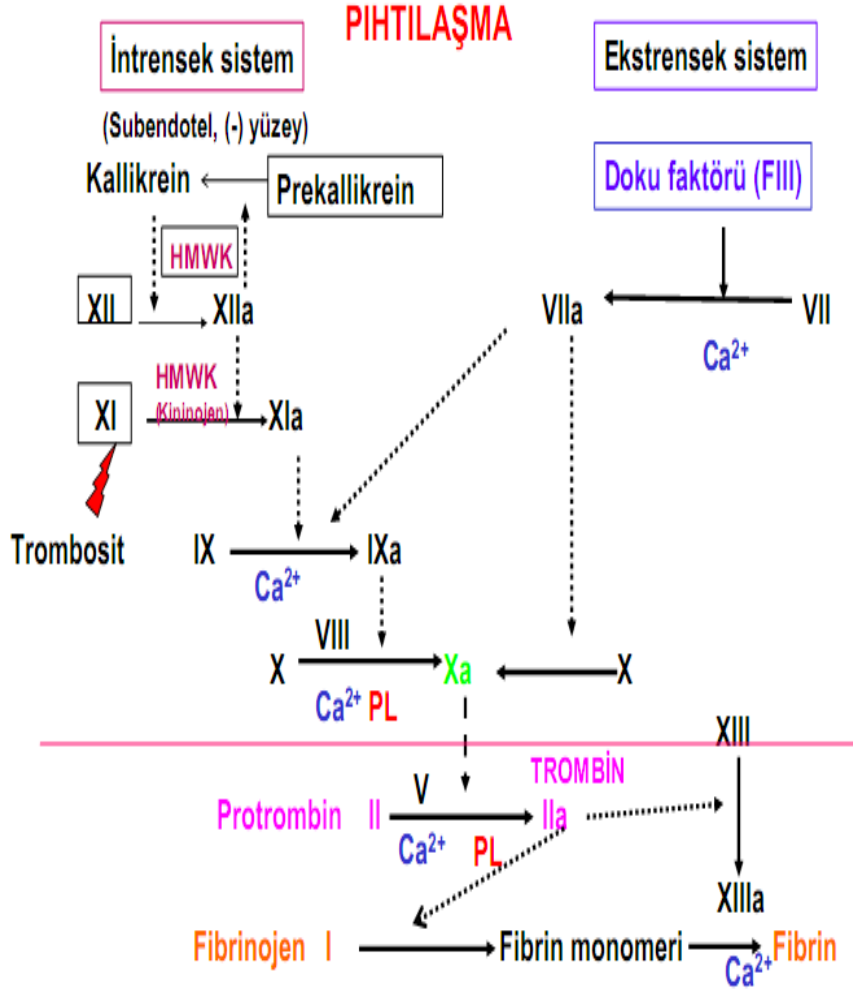
2.1.2. Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu ile Fibrin Oluşumu

Hemostazın fibrin trombüs oluşum componentleri kesişen üç fazdan meydana gelir: başlama, genişleme (büyüme), yayılma (çoğalma) (Şekil 2). Fibrin oluşumunun ilk fazı endotelin hasarı sonrası açığa çıkan doku faktörü (TF) ile başlar. FVII ortaya çıkan TF' ne bağlanır ve hızla aktive olur. FVII / TF kompleksi, FX ve FIX'u aktifleştirir. FXa, FV' i aktive eder. FXa / FVa kompleksi ile az miktarda trombin oluşur. Amplifikasyon (büyüme) fazında; oluşan az miktardaki trombin, trombosit adezyonunu ve aktivasyonunu artırır ayrıca FV, FVIII ve FXI'u aktive eder. Propagasyon (yayılma) fazında, FIXa – FVIIIa kompleksi trombosit yüzeyinde toplanır ve hızlıca Faktör X'u aktifleştirir. Benzer şekilde protrombin kompleksi olan FXa-FVa trombosit yüzeyinde

toplanarak trombin oluşumunu sağlar (Şekil 3). Oluşan trombin, fibrinojenin parçalanmasını sağlar ve fibrin monomerleri açığa çıkar. Aynı zamanda trombin, FXIII aktive eder. Fibrin monomerleri, FXIIIa etkisi altında fibrin polimerlerine dönüşür ve sağlam pıhtı meydana gelir. Sonuç olarak, trombin varlığında agregre olmuş trombositlerle oluşan gevşek trombosit pıhtısı, fibrin bağları aracılığıyla yoğun pıhtıya dönüşür. Meydana gelen bu güçlü pıhtı kan kaybına karşı hemostatik bariyer sağlar (Şekil 4) (4, 5).



Şekil 3. Plazma serin proteazları ve vasküler endotelial faktörlerin rol oynadığı koagulasyon kaskadı ve sınırlayıcı fibrinolitik sistem (4)

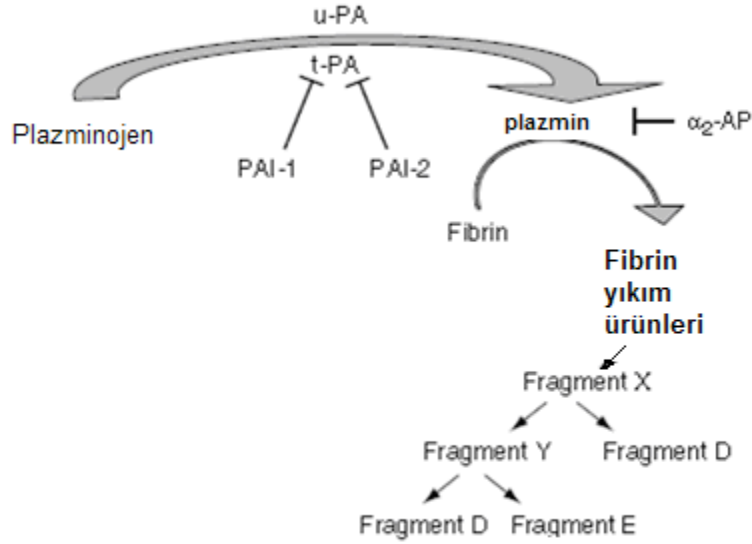


Şekil 4. Koagülasyon kaskadının şematik anlatımı (5)

2.1.3. Fibrinolizis

Doku hasarı koagülasyon sistemini aktive ettiği gibi fibrinolitik sistemi de aktive eder. Fibrinolitik sistem, biriken fibrini fizyolojik olarak ortadan kaldırılmasını sağlayan bir mekanizmadır. Pıhtı erimesi, plazminin fibrin üzerine olan etkisi aracılığıyla gerçekleşir. Fibrinolitik sistem işlevini yerine getirebilmesi için, plazminin fibrine

bağlanması ve trombin tarafından aktive edilmiş plazmin inhibitörlerinden korunmuş olması gereklidir. Fibrinolitik süreç şekil 5’te gösterilmiştir (4).



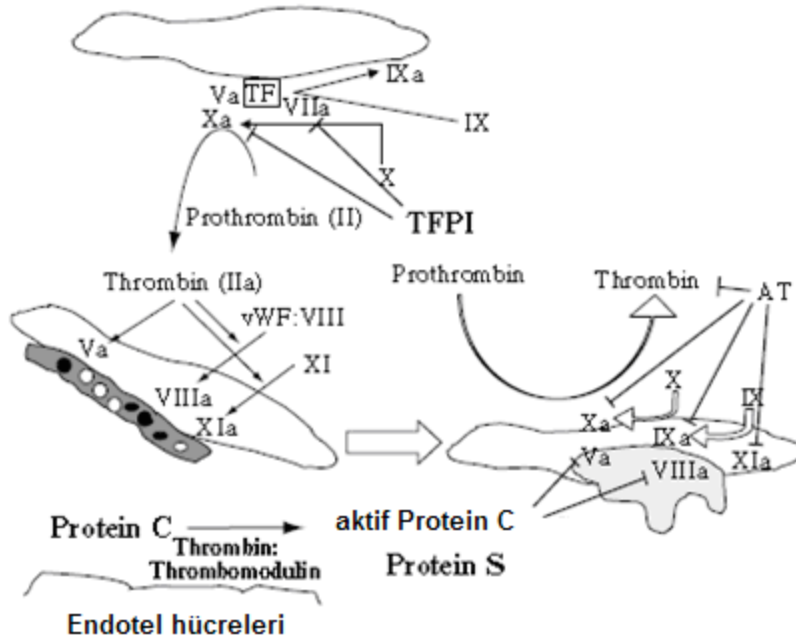
Şekil 5. Fibrinolitik yolak (4)

Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) veya ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) tarafından plazmine dönüştürülür. Plazmin, fibrin ve fibrinojeni fibrin yıkım ürünlerine parçalar. Fibrinolitik sistemin major inhibitörleri olan plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI -1) ve PAI -2, t-PA'yı inhibe eder. Plazmin, α_2 antiplazmin (α_2 AP) tarafından inaktive edilir.

2.1.4.Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörleri

Hemostazın kontrolünde, fibrinolizisin fizyolojik işlevine ek olarak diğer inhibitörler kritik rol oynar. Koagülasyonun doğal inhibitörleri; antitrombin, α_2 antiplazmin, α_2 -

makroglubulin, C1 inhibitör, α 1 antitripsindir. Antitrombin (AT), prokoagulan olan trombin, FIXa, FXa ve FXIa'yı nötralize eder (Şekil 6). Doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI), FXa/FVIIa/doku faktörü kompleksinin inaktivasyonundan sorumludur. K vitaminine bağımlı proteinler olan protein C ve onun kofaktörü protein S, aktive edilmiş FV ve FVIII'i inhibe ederek hemostazın kontrolünde önemli rol oynar (Şekil 6). Trombin, kapiller endotel hücrelerindeki trombomoduline bağlanarak trombinin prokoagulan aktivitesi nötralize edilir ve protein C aktive olur. Aktive protein C, serbest protein S ve fosfolipidlerin katkısıyla çok hızlı bir şekilde FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Böylece trombin oluşumu engellenir (4).



Şekil 6. Koagülasyon sisteminin major inhibitör proteinleri (4)

TFPI; doku faktörü yolağı inhibitörü, AT; antitrombin, $\top$ = inhibisyon.

2.2. Hemofili

2.2.1. Tanım

Hemofili, kanın pıhtılaşma sisteminde rol alan faktör VIII ve IX'un kalıtsal olarak eksikliği, yokluğu veya işlevinin bozuk olması sonucu ortaya çıkan kronik komplike bir hastalık olarak tarif edilebilir. Tüm pıhtılaşma bozukluklarının %80'ini oluşturmaktadır. Hastalık antik çağlardan itibaren bilinir (6,7). M.Ö. 10.000 yıllarından beri nesilden nesile iletilerek bugünlere ulaşmıştır (8). Güncel anlamda hemofili 1920 yılında tanımlanmış, genetik geçişi ve hastalık özellikleri tasvir edilmiştir (9). 1937 yılında, hemofilik hasta kanına normal plazma eklenmesiyle uzamış pıhtılaşma zamanının normale döndüğü görülmüş ve hastalığın patogenezi ancak anlaşılmıştır. Böylece modern tedavi ve profilaksi çağı başlamıştır (10,11). Hemofili X'e bağlı resesif genetik geçişli bir hastalık grubu olup, ülkeler arasında cinsi ve tipleri değişiklik göstermekle beraber sıklığı değişmemekte ve her 10.000 erkek doğumda 1 veya 2 arasında görülmektedir. Ağır tip hemofilinin görülme sıklığı ise 16.000'de 1 olarak kabul edilir. Coğrafik ve etnik farklılık bilinmemektedir (6,12). Vakaların %80'inde ailede hastalık öyküsü mevcuttur. Nadiren gen mutasyonu ile de ortaya çıkabilir. Hastaların bir kısmında yeni mutasyonların söz konusu olması önümüzdeki yıllarda gen tedavisi kalıcı başarılar sağlasa bile hemofilinin sorun olacağını göstermektedir (13,14). Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) verilerine göre dünyada yaklaşık 650.000 hemofili hastası olduğu tahmin edilmekle birlikte, 2006 yılında yapılan anket çalışması sonuçlarına göre tedavi merkezlerine kayıtlı resmi hasta sayısı ancak 137.352'dir (15). Yurdumuzda hasta sayısının belirlenmesinde Sağlık Bakanlığı'nın Kasım 2001'de başlattığı kayda alma zorunluluğu ve Ekim 2004'de Türkiye Hemofili Derneği ile imzalanan protokol çerçevesinde yapılan çalışmalar hasta sayısı, hastaların sağlık durumları, yaşam standartları, tedaviye ulaşabilme olanakları ve ürün kullanımlarının belirlenmesine ait verilerin toplanmasını sağlamaktadır. Ülkemizde Ulusal Hemofili

Konseyi'nin verilerine bakıldığında 4932 hemofili tanılı hastanın kayıtlı olduğu görülmektedir (16).

2.2.2. Hemofili Genetiği

Faktör VIII (FVIII) ve faktör IX (FIX), X kromozomuna bağlı çekinik kalıtsal geçiş göstermektedir. Bu özelliği nedeniyle hemofili taşıyıcısı olan kadınların, sağlıklı bir erkek ile evlenmeleri halinde erkek çocukları %50 ihtimalle hasta olurken, kız çocuklarına da %50 ihtimalle taşıyıcılığı geçirirler (17,18). FVIII geni 186 kb büyüklüğünde olup 26 değişik ekzondan oluşur. X kromozomu üzerinde (Xq28) bulunmaktadır. Genom içerisindeki lokalizasyonun yapıldığı dönemde tanınan en büyük gen olan FVIII geni içerisinde bugüne kadar 600'ün üzerinde mutasyon belirlenmiştir (19). Kanda FVIII oranını düşüren bu mutasyonlar tip itibarıyla büyük değişim göstermektedir. Hastaların %40'ında intron 22 içerisinde inversiyona rastlanırken, %30-35'inde nükleotid değişimlerinden oluşan noktasal mutasyonlara rastlanmaktadır (20,21). Faktör VIII geni ile hemofili A hastalığının bağlantısı açıkça ortaya konulmuş olsa da hemofili A hastalarının yaklaşık %2'sinde X geni mutasyonlarına rastlanmamıştır (22). Bu durum hemofili A hastalarının en azından %2'sinde hastalığa yol açan başka lokusların varlığını gündeme getirmektedir. Bu lokusların FVIII proteininin von Willebrand faktörüne (vWF) bağlantı noktalarını kodlayan sekanslarda yer aldığı değişik araştırmalarda ortaya çıkmıştır (23). Hemofili B hastalarında bozukluk görülen FIX geni yaklaşık 34 kb uzunluğunda olup 8 ekzonik bölgeden oluşmaktadır. Günümüze kadar hemofili B hastalarında geniş moleküler heterojenite saptanan birçok mutasyon saptanmıştır. Nokta mutasyonlar (tek nükleotid değişimleri) en yaygın rastlanan gen defektidir ve hastaların yaklaşık %90'ında görülür. İnversiyonlar ve yeniden düzenlemeler hemofili B hastalarında oldukça nadir görülürken, delesyonlar en yaygın ikinci gen defekti olup hastaların yaklaşık %5-10'unda görülmektedir. Günümüze kadar farklı çalışmalar birçok hastanın FIX geni esansiyel bölgelerinde bir hasara sahip olduğunu göstermiştir (24). Moleküler

çalışmalarda PCR ve denaturing gel elektroforez yöntemleri kullanılarak taşıyıcılığın saptanması ve inhibitör oluşumunun tanımlanması mümkün olmaktadır (12).

2.2.3. Hemofili Tipleri

Hemofili, eksik olan faktörün cinsine ve miktarına bağılı olarak sınıflandırılmaktadır. Faktör VIII eksikliği Hemofili A, Faktör IX eksikliği Hemofili B (Christmas hastalığı) olarak adlandırılır (10). Görölme sıklığı açısından Hemofili A ve B arasındaki oran 5/1'dir (24,25). En sık görölven tipi olan Hemofili A, tüm olguların yaklaşık %85'ini oluşturur. Her ikisi de X'e bağılı resesif geçişli olduğundan sadece erkekleri etkiler, kadınlar taşıyıcıdır. Ancak olguların %25-30'unda hastalığın yeni mutasyonlara bağılı olduğu görölmüştür (26, 27). Hemofilik hastalarda klinik tablo plazmada bulunan faktör miktarına ve bu faktörün biyolojik etkinliğine bağılı olarak değışir. Sağılıklı kişilerde faktör düzeyi %50-150 ünite arasında değışmektedir (%1, 0,01Ü/ml'ye karşılık gelmektedir). Plazma faktör düzeyinin azalması semptomların ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı bir etki yapacağından, hemofili hastalarının sınıflandırılmasında plazma faktör seviyesinin tespiti önemli kriterlerden birisi olmuştur. Hemofilik hastalarda spontan veya çeşitli etkenler sonucu meydana gelen kanamaların sıklığı ve plazma faktör düzeylerine bağılı olarak hemofili ağır, orta ve hafif tip hemofili olarak sınıflandırılır (12, 28).

1. Ağır tip hemofili: Kanda faktör düzeyi normalin %1'inin altındadır. Hastaneye başvuru sıklığı en fazla olan gruptur. Yaşamın erken dönemlerinden itibaren, tekrarlayıcı ve spontan kanamalar ortaya çıkar. Minör travmalar sonrası deri altında geniş kanamalar ve derin kas içi hematomları gelişebilir. Enjeksiyon ve sünnet sonrası aşırı kanamalar görülebilir. Hastaların %90'ına 3-4 yaşlarına kadar tanı konmuş olur.

2. **Orta tip hemofili:** Kanda faktör düzeyi normalin %1-5'i arasındadır. Nadiren spontan kanamalar görülür. Minör travmalardan sonra önemli ölçüde kanamalar görülür. 1-2 yaş arasında semptomlar başlar. Çocukluk döneminde tanı konulur.

3. **Hafif tip hemofili:** Kanda faktör düzeyi normalin %6-40'ı arasındadır. Ağır travma ve cerrahi girişim sonrası kanama olur. Diş eti ve burun kanamalarına eğilim vardır. Bu tip hemofili, adölesan çağa kadar tanı almayabilir (28,29).

2.2.4. Klinik Bulgular

Hemofilik hastalarda klinik tabloyu kanamalar ve buna bağlı gelişen geç dönem komplikasyonlar oluşturur. Kanamalar gastrointestinal, genitoüriner, intrakraniyal, yumuşak doku, kas ya da eklem içine kanamalar şeklinde hemofili klinik tablosu içinde değişen oranlarda gözlenir (30). Travmalardan (yaralanma) ve cerrahi girişimlerden (diş çekimi, sünnet vb.) sonra çoğu zaman geç kanama tipinde aşırı kanamalar ortaya çıkar. Bu hastalarda primer hemostaz normal olduğu için kanama travmadan saatler hatta günler sonra başlar ve tedavi edilmediği zaman günler yada haftalar boyu sürebilir (13). Sıyrıklar ve kesikler nispeten hafif geçerken, eklemler başta olmak üzere doku içi kanamalar ağır tablolarla sonuçlanır (8, 12). Spontan kanamalar vücuttaki her dokuda oluşabilmektedir. Tüm bu gelişmeler içerisinde bir hemofili A olgusu senede ortalama 35 kez kanarken; hemofili B olguları daha az kanarlar (12).

a. Hemartroz

Ağır ve orta tip hemofili hastalarında en önemli ve en sık izlenen komplikasyon kas iskelet sistemine ait kanamalardır. Çoğunlukla hemartroz şeklinde olan bu kanamalar

zamanla eklem içinde dejeneratif değişikliklere neden olarak hemofilik artropatinin gelişmesine sebep olurlar. Hemartrozun ağır hemofili hastalarında görülme sıklığı %75-90 civarındadır. En sık olarak diz eklemi tutulur, bunu sırasıyla dirsek, ayak bilekleri, kalça ve omuz izler. Büyük eklemler diğerlerine göre daha sık tutulmaktadır. Bilateral tutulum seyrek değildir (31). Eklem içi kanamalar alt ekstremitelerde üst ekstremitelere nazaran daha sık görülür (2). Kanama sıklığı açısından değerlendirildiğinde, 5 yaşın altındaki çocuklarda en sık ayak bileği, 5 yaşın üzerinde ise diz ve dirsek eklemının daha sık etkilendiği belirtilmektedir. Hemartrozların görülmesi, çocukların yürümeye geçtiği 12-18 aylar arasında başlar. Kanama ataklarının sıklığı çocuğun okula başlaması, fiziksel olarak aktif hale gelmesi ve sosyal yönden gelişmesi ile artar (14). Hemofili hastalarında hemartrozu izleyen dönemde ortaya çıkan ilk komplikasyon sinovittir. Tekrarlayan kanamalar eklem içinde inflamatuvar yolağı aktive etmekte sonrasında da sinovyal membranda hipertrofiye neden olmaktadır. Kanamaların zarar verdiği sinoviyum, bir arteriyovenöz fistül gibi çalışarak epifiz plaklarına bol miktarda kan geçmesine neden olur. Böylece osifikasyon hızlanır ve kemiklerde hipertrofi oluşur. Çocukların gelişmekte olan iskelet sisteminde meydana gelen bu değişiklikler kemikler arası uzunluk farkı, eklemlerde açılanma ve duruş bozuklukları gibi yapısal deformitelere neden olur (32). Uzun süreli sinovit ataklarının bir sonucu olarak eklem fonksiyonları bozulmaya başlar; eklem şiş ve deforme hale gelir (33). Bu hastalarda tekrarlayan hemartroz atakları bir yandan ağrıya neden olmakta bir yandan da ağrı nedeni ile eklemın daha az kullanımına yol açmaktadır. Eklemın kullanılmaması kas dokusunda atrofiye yol açacak önemli fizyolojik ya da fizyopatolojik sürecin başlamasına neden olur. İzleyen dönemde kaslarda meydana gelen atrofi eklemi travmalar karşısında savunmasız bırakmakta, devamında ise hemartroz oluşma riskini arttırmaktadır. Yıllar içerisinde eklemlerde tam hareket kaybı ve ankiloz oluşmaktadır. Bu tablo, ilerleyen zamanlarda hemofili hastasını özürlü hale getirebilmektedir (14, 33, 34). Hemartroz tablosu, akut dönem tedavide aktivite kısıtlamasına gidilmesini gerektirir. Ancak olabildiğince erken dönemde, uygun egzersizlerle aktiviteye dönülmesi teşvik edilmelidir. Bu hastalıkta kanama epizotları sonrası aktivitenin azalması kuvvet ve denge kaybına neden olabilecektir. Eklem hareketinin azalması, aktiviteye dönüşü de daha zorlaştırır. Hemofili hastalığının tartışılmaya başlandığı ilk yıllarda bu patoloji, normal süreç içinde kabul edilen bir kader olarak algılanmaktaydı.

Kanama riskini arttıracak endişesiyle fiziksel aktiviteden vazgeçilmişti. Hemofili hastası çocukların yaşlarına göre kuvvetsiz ve zayıf olması normal kabul ediliyordu. Günümüzde ise, tam tersine bu çocuklar uygun fiziksel aktivitelere katılım yönünde teşvik edilmektedir. Hasta çocukların izlenmesi sürecinde hareketsizliğe bağlı yaşanan sorunların önüne geçme çabası bu köklü değişimin felsefesini oluşturmaktadır. Özellikle pubertenin başlangıcında düzenli yapılan egzersiz, yağsız vücut kitlesinin, kuvvet ve dayanıklılığın artırılması yönünden önemlidir (35-40). Kas kuvvetindeki artış ise teorik olarak eklemlerin korunmasını sağlayarak kısır döngünün önüne geçilmesi anlamında önem taşır. Egzersiz sonrası dolaşımdaki faktör seviyelerinde artış tespit edilmesi egzersizin hemofili açısından ayrı bir önemi olabileceğini düşündürmektedir (37, 41, 42). Nitekim faktör düzeyindeki değişimle beraber hastalarda kanama epizotları ve kanama şiddetinde de azalmanın olduğu tespit edilmiştir (37, 41)

b. Hematom ve psödotümör

Hematom, deri altı ve kas içine olan kanamalardır. Kanamalar sıklıkla fleksör kaslarda gelişir ve ağrıya neden olur. Erken dönemde müdahale edilmezse kaslarda kasılma, nedbeleşme ve psödotümör oluşumuna yol açar, sinir ve damarlara baskı yapar, eklemlerin hareketlerini kısıtlar. Psödotümör ise kemikler üzerinde lokalize olan ve kitle bulgusu veren kanamalardır. Hematomun büyük olması, tekrarlaması ve tedavinin yetersiz olması sonucu gelişir.

c. Periferik sinir kanamaları

Sıklıkla femoral ve ulnar sinirlerde görülen zedelenmelerdir. Kas, eklem ve perinöral yumuşak doku kanamaları periferik sinirlerde hasara yol açar. İntranöral kanamalar

nadiren sinir felçlerine neden olabilir. Dıştan belirti ve şişlik görülmemesine rağmen, sinir trajesi boyunca şiddetli ağrı, his kusuru ve his kaybı olabilir. Tanı koymak zordur.

d. Merkezi sinir sistemi kanamaları

Subdural hematomlar ve diğer kanamalar sık görülmemesine karşın mortalitenin önemli bir nedenidir. İlk kanamalar genellikle travmatiktir. Ancak tekrarlamalar spontan olabilir. Kanamaların sıklığı %2-13 arasında değişir. Hemofiliklerde ayrıca hipertansiyona, serebrovasküler olaylara ve enfeksiyonlara bağlı kafa içi kanamalar da görülebilir.

e. Hematüri

Hemofilide sık görülmeyen bir kanama şeklidir. Ağrısız ve pıhtı oluşumuna bağlı üretral kolik ile birlikte olabilir ve tıkanmalara yol açabilir.

f. Retrofarengeal kanama

Hemofiliklerde hayati önemi olan kanama bölgelerinden biri de retrofarengeal bölgedir. Hastada yutma güçlüğü ilk haberci bulgudur. Kanama, hava yoluna bası yaparak obstrüksiyona yol açabilir.

g. Retroperitoneal kanama

İliopsoas kaslarının içine olan kanamalar şiddetli ağrı ve akut batın tablosu ile kliniğe yansır. Hastalarda kalça, eklem içi kanamalarda görülen içe rotasyonun aksine ekstansiyon pozisyonunda olup, patella refleksinde de azalmaya neden olur.

h. Cerrahi girişimler

Hemofili takibinde en önemli sorunlardan biri de acil ve elektif cerrahi girişimlerdir. Her bireyde olabilen sorunların yanında, hemofilide yüzeysel ve derin dokulara olan kanamaların yol açtığı sorunları gidermeye yönelik cerrahi girişimler bir seri farklı uygulamayı gerektirir. Gerek büyük cerrahi operasyonlar; gerek diş çekimi, sünnet, böbrek taşlarının kırılması gibi küçük girişimlerde iyi bir hemostaz sağlanmalıdır. Faktör kullanımının esas olduğu bu uygulamalarda faktör düzeyinin hızlı yükseltilmesi yerine devamlı replasman yapılarak yüksek oranda plazma faktör aktivitesi sağlanılmaya çalışılır (12).

i. Ağız içi kanamalar

Vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi ağız-diş bölgesi ve bu bölgedeki kanamalar hemofili olgularında ayrı bir önem taşır. Dişlerin bakımı sık ve düzenli dişhekimi kontrolü gerektirmektedir. Diş ve dişeti sağlığı hemofili hastaları için iki sebepten dolayı önemlidir. Sağlıksız dişeti spontan olarak kanamaya müsaittir. Ayrıca periodontitis gibi dişeti hastalıkları diş kaybına sebep olan etkenlerdendir (43). Pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar kanama korkusu nedeni ile ağız bakımlarını ihmal

ettikleri sürece dişetlerindeki spontan kanamalar artmakta ve sonuçta bu durum kısır bir döngü haline gelmektedir.

2.2.5. Tanı

Hemofili tanısı ya bilinen aile hikayesi nedeniyle ya da kanama kliniği sonrası konulur. Sıyrık ve kesilerin uzun süre kanaması, eklem ve kaslar başta olmak üzere derin doku içi kanamalar, doğumda gelişen göbek kordonu kanamaları hemofiliyi düşündürmelidir. Çoğu çocukta emeklemeyi ve yürümeyi öğreninceye kadar semptomlar görülmeyebilir (10). Ağır hemofiliklerin çoğu 4 yaşına kadar ilk eklem içi kanamasını geçirmiş olur (44). Hastalık X'e bağlı resesif geçiş gösterdiğinden olguların 2/3'ünden daha fazlasında aile anamnezi pozitif olarak bulunur. Soy ağacında birden fazla hemofili olan vakalar **“familyal”**, ilk defa kendisi hemofili olan vakalar ise **“sporadik”** olarak adlandırılır (10, 45). Ailelerde özellikle ağır tip hemofili olgusu varsa taşıyıcı olan kadının belirlenmesi gereklidir. Hastalığın kesin tanısı laboratuvar tetkikleri ile konulur. Klinik bulguları olan vakalarda bakılan aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) uzun iken, protrombin zamanı (PZ) normaldir. Kanama zamanı, trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları, trombin zamanı ve fibrinojen normal bulunur. Faktör VIII ve IX düzeylerinin tayini ve en az iki kez tekrarlanması ile kesin tanı konulur (1). Hemofililerde faktör düzeyleri yaşla birlikte önemli bir değişiklik göstermez. Yalnızca hemofili B'de faktör IX Leiden mutasyonu olan hastalarda ergenlik döneminde hormonal değişikliklerle birlikte faktör konsantrasyonlarının artabileceği bildirilmiştir. Ağır hemofiliden hafife, hafiften ise normal faktör düzeylerine dönüş olabilir. Bu nedenle bu mutasyonu taşıyan ailelerin tanımlanması önemlidir (46-48). Riskli ailelerde hemofilinin önlenmesi ve kontrol altına alınması açısından günümüzde prenatal tanı yöntemleri kullanılmaktadır. 1970'lerin başında hemofilinin prenatal tanısında fetal cinsiyet tayini amacıyla 15-16. gebelik haftalarında amniyosentez uygulamaları başlamıştır. 1970'lerin sonlarında 18-20. Gebelik haftalarında fetal kan örneklemelerine gidilmiştir. 1980'lerin ortalarından bu yana ise genetik ve moleküler

analiz konusundaki gelişmeler ve PCR teknolojisi sayesinde gebeliğin 8-10. haftasında koryon villüs örneklemesiyle DNA analizleri yapılabilmekte ve kesin tanıya ulaşılabilmektedir (49, 50). Son yıllarda gelişen preimplantasyon genetik tanı ise hem taşıyıcıların saptanması, hem de sağlıklı çocuk sahibi olma şansı vermesi açısından yüz güldürücü olarak görülmektedir.

2.2.6. Tedavi

Hemofili, nesilden nesile aktarılan ve hayat boyu süren bir kanama bozukluğu olup günümüzde tam şifa sağlanamamaktadır. Ancak uygun tedavi yaklaşımlarıyla hayatı tehdit edici kanamalar ve sakatlık oluşumu önlenebilmekte, hemofili hastalarının sağlıklı akranları gibi normal bir hayat sürmeleri sağlanabilmektedir. Tedavide multidisipliner yaklaşım ana prensip olmalıdır. İdeal bir tedavi ekibi hematolog, deneyimli hemşire, psikolog, fizyoterapist, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, genetik uzmanı, diş hekimi, radyolog, nükleer tıp uzmanı ve ortopedi uzmanından oluşur. Tüm bu kişilerin aynı anda aynı ortamda bulunması gerekmez, ancak ihtiyaç duyulduğunda hasta ve ailesi ile işbirliği içinde olmalıdır. Tedavide amaç kandaki faktör düzeyini arttırarak kanamayı durdurmak ve bunu yaparken kısa sürede ve daha az ürün kullanarak daha az masraflı iyileşme sağlamaktır. Böylece hastada deformite ve sekel gelişmesine engel olmak ve normal bir sosyal hayat yaşamasını sağlamaktır. Kanama durumunda hastalara mümkün olan en kısa sürede, hatta evde faktör konsantreleri verilmeli, kanama bölgesine buz konularak ve kısa süreli bandaj yapılarak istirahate alınmalıdır (10). Ağır hemofilik çocuklar en az 6 ayda bir, erişkinler ise en geç yılda bir kez hemofili deneyimi olan doktora muayene olmalıdır. Hastalar kanamalarını ve aldıkları tedaviyi kendi tuttukları bir takvim üzerinde işaretlemelidirler. Tedavi; kanama epizodlarında ve cerrahi müdahalelerde yerine koyma tedavisi, desmopressin uygulanması, profilaktik tedavi ve gelecekte uygulanabilecek gen tedavisi şeklinde özetlenebilir. Sağlıklı donörlerden alınarak kan işleme tesislerinde ayrıştırılıp, saflaştırılan ve virüs arındırma işlemleri uygulanarak kullanıma hazır hale getirilen kan

ürünleri, eksik olan pıhtılaşma faktörlerinin plazma düzeyini yükselterek kanamaların durmasını sağlarlar. Tedavide 1950’lerde sadece plazma kullanılırken, bu tarihten sonra önce kriyopresipitat, 1970’lerde ise faktör konsantreleri satışa sunulmuştur (51). Başlangıçta bilinmeyen ancak daha sonra transfüzyona bağlı olarak geliştiği bilinen hepatit B ve C, 1980’den sonra ise HIV virüsü geçişi bilim adamlarını bu alanda yeni arayışlara yöneltmiştir (52, 53). Rekombinan ürünler 1990’larda üretilerek virüslerden arındırılmış faktörler kullanıma sunulmuştur. Gen nakli üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Yerine koyma tedavisinde kullanılan ilaçlar “kan ürünleri” ve “sentetik ilaçlar” olmak üzere ikiye ayrılır.

2.2.6.1. Kan Ürünleri

a. Taze Dondurulmuş Plazma (TDP) :

Vericiden alınan bir ünite taze kandan şekilli elemanların uzaklaştırılması ile elde edilir. Dondurularak saklanır ve kullanılacağı zaman eritilir. Paketler yaklaşık 100 ünite FVIII, FIX, vWF ve plazmadaki diğer pıhtılaşma faktörlerini kapsar. 1ml’de 1Ü FVIII bulunur. TDP ile istenen faktör düzeyine ulaşmak için aşırı miktarda ürüne ihtiyaç duyulur. Bu durum alıcıda volüm yükselmesine neden olacağı için cerrahi girişimlerde ve ağır tip hemofilililerin tüm kanamalarında kullanışsızdır. Ancak minör kanamalarda ve hafif tip hemofilililerde faydalı olmaktadır (12)

b. Kriyopresipitat :

Soğuk ortamda (4-6°C) yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin çöktürülmesi ile elde edilir. -18°C veya daha soğuk ortamda 1 yıla kadar saklanabilir. FVIII, von

Willebrand faktör (vWF), fibrinojen, FXIII ve diğer bazı çökebilir proteinleri içerir. Tek bir vericiden elde edilen kriyopresipitat 80-100Ü FVIII içerir. 1ml kriyopresipitat 5-10Ü FVIII içerdiğinden TDP'ye oranla daha az volümde daha çok faktör aktivitesi sağlayabilmektedir. Ancak faktör IX içermemektedir. Bu nedenle hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edici iken hemofili B hastalarında etkisizdir. Kriyopresipitat saf olmadığı için ciddi kanamalarda yeterli olmayabilir (54, 55).

c. Plazma Kaynaklı Faktör Konsantreleri :

Faktör konsantrelerinin geliştirilmesiyle hemofili tedavisinde gerçek anlamda başarıya ulaşılmış; hemofili hastaları sağlıklı bireylerle eşit seviyede yaşam süresine ve hayat kalitesine ulaşabilmişlerdir (56). Plazma kaynaklı faktör VIII konsantreleri dünyada 1970'li yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır (57). Ülkemizde faktör konsantrelerinin piyasaya çıkması ve hemofili hastalarında kullanılabilmesi 1980'li yılların başlarında başlamıştır (12). Sosyal güvenlik kurumlarınca bedellerinin ödenmesi ve serbest ithalatı ise ancak 1993'ten sonra mümkün olmuştur. Faktör konsantreleri donörlerden direkt olarak toplanabilir. Ancak günümüzde en sık kullanılan yöntem plazmaferezle 2000 ile 20.000 donörden toplanan plazmanın ortak varillerde biriktirilerek sterilize edilmesi, saflaştırılması, stabilize edildikten sonra ambalajlanarak saklanması yöntemidir. Faktör konsantrelerinin hemofiliklerin tedavisinde ve dolayısıyla sosyal hayatlarında pek çok olumlu etki sağlamalarına rağmen sebep olabilecekleri komplikasyonlar açısından son derece dikkatli olmak gerekmektedir. Son yıllarda sterilizasyon işlemlerinin oldukça gelişmesine rağmen özellikle viral bulaşıcılık konusunda tedbirli olmakta yarar vardır. Bu nedenle faktör konsantreleri hazırlamak amacıyla plazma toplanacak olan donörler sifilis, tetanoz ve viral hastalıklar (HIV, hepatit A, B, C, Parvovirüs, sitomegalovirus vb.) yönünden 3. jenerasyon serolojik testlerle taranmalıdır. Ayrıca emin olunması için donörlerde serum transaminaz (ALT) düzeyi, Anti HBc IgM titresi ve uyuşturucu ilaçların dozajı tayin edilmelidir. Toplanan plazma bir süre kullanılmadan bekletilmelidir (58). Günümüzde vericiden plazma

hazırlanması sırasında virüs taraması ve virüs inaktivasyon metodları gelişmiş olup plazma kaynaklı ürünlerin güvenliği belirgin olarak artmıştır (59). Kan ürünlerinin sterilizasyonu, içinde bulunması muhtemel virüslerin ve prionların inaktive edilmelerine yönelik olduğundan ürünün güvenliği olarak adlandırılır (60). Son 14 yılda, plazma kaynaklı faktör VIII ürünlerinin kullanımıyla ilişkili olarak, hepatit virüsleri veya HIV virüsünün kan yoluyla bulaştığının kanıtlandığı vaka bildirilmemiştir (61).

d. Rekombinant Faktörler :

Plazma kaynaklı faktör konsantrelerinde viral kontaminasyonunun anlaşılmasının etkisiyle 1980’li yıllarda rekombinant faktörler hızla geliştirilmiş ve ticarileştirilmiştir. İnsanda faktör VIII geninin tanımlanması, DNA’sının moleküler olarak klonlanması ve memeli hücreleri arasında transfeksiyon yapılabilmesi sayesinde rekombinant faktör preparatları üretilenmiş ve hemofili tedavisinde kullanıma girmiştir (62-65). Bu ürünler insan kanı veya plazmasına gereksinimi ortadan kaldırmış, viral bulaşma riskinden kurtulmayı sağlamıştır. Birinci ve ikinci jenerasyon rekombinant faktör VIII (rFVIII) ürünlerinde stabilizör olarak sığır veya insan albumini kullanılmasına rağmen, kullanım dekadları boyunca viral bulaşma rapor edilmemiştir. Üçüncü jenerasyon ürünler ise ilk sentezden son basamağa kadar yabancı hayvan veya insan proteini kullanılmadan imal edilmektedir (66). Değişik saflık derecelerinde rekombinan ve plazma kaynaklı FVIII konsantreleri in vitro olarak benzer davranışlar göstermiş, kanama kontrolü ve profilakside klinik etkinliği eşdeğer bulunmuştur. Birinci ve ikinci jenerasyon rFVIII ürünleriyle, ikinci ve üçüncü jenerasyon ürünlerin kendi içinde karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (67, 68). Yirmi yıla yakındır klinik kullanımda olan bu ürünlerin en önemli avantajı antijenik özelliğinin ve virüs bulaşmasının olmamasının yanında, istenilen miktarda ürün elde edilmesi ve içinde bulunan antikorlar, inhibitörler, protein C, vWF ayıklandığı için saf olmasıdır (69). Avrupa ülkeleri, Japonya ve Amerika Birleşik Devleti başta olmak üzere rekombinant ürünlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İnhibitör gelişme şansı

plazma kaynaklı ürünlerden farklı bulunmamıştır. Günümüzde rekombinant yolla üretilen faktör VII, VIII ve IX kullanılmaktadır (70-72). İnhibitörü olmayan hastalarda kilo başına verilen her FVIII ünitesi plazma faktör düzeylerini %2 artırır. Kanamanın durdurulması için yeterli faktör düzeyi kanamanın yerine ve şiddetine göre değişkenlik gösterir. İntraartiküler, kas içi veya mukozal kanamalarda uygun düzeyler %30-50 iken, santral sinir sistemi kanamalarında %100'dür. Profilaksi amaçlandığında ise %1-5 faktör düzeyleri uygundur (73).

e. Gen Nakli :

Gen tedavisi için hemofili hastaları uygun bir hedef olarak görülmektedir. Faktör düzeylerinde normalin %1-2'si gibi küçük bir artış bile düzenli faktör infüzyonları olmadan profilaksi hedeflerine ulaşmayı sağlayacak ve hastaların yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlayacaktır (10). Hemofililerde beklenen nihai gen tedavisi mutasyonlu gendeki moleküler defektin direkt olarak düzeltilmesinin sağlanmasıdır. Bu gen modifikasyonları gösterilmiş olsa da gelecekte hemofilik hastalarda kullanımı için katedilmesi gereken uzun bir yol olduğu bilinmektedir (74, 75). Bu nedenle günümüzde gen tedavisi çalışmaları normal FVIII veya FIX geninin eklenmesi esasına dayanmaktadır. Mevcut teknolojiyle gen tedavisi hayvan modellerinde iyileşme olasılığını sunuyor olsa da insanlarda halen gerçekleştirilebilir değildir (10, 76)

2.2.6.2. Sentetik İlaçlar

a. Lokal Hemostatikler :

Sistemik etkilere yol açmadan bölgesel kanama kontrolüne yardımcı olan ürünlerdir. Lokal yüzeysel kanamalar, sünnet, yara temizliği gibi küçük cerrahi girişimler, ağız içi kanamalar, diş çekimleri, diş tedavileri ve burun kanamalarında sunulan bu ürünlerin başında kollajen hemostat, fibrin yapıştırıcılar gelir. Fibrin yapıştırıcı (glue) jel köpüklü traneksamik asit emdirilmiş, kriyopresipitat türevidir. İçinde trombin, fibrinojen, faktör XIII, aprotinin, kalsiyum bulunmaktadır (77). Kullanılacağı zaman hazırlanır. Sünnetlerde kesim yerine sıkılır, diş çekimlerinde ise çekim yuvasına konulur (78, 79) Ankaferd (Ankaferd Blood Stopper) ise, geleneksel olarak Türk tıbbında kullanılan beş bitkisel içeriğin çeşitli oranlarda karıştırılması suretiyle hazırlanan hemostatik bir ajandır. Aynı zamanda, damar endoteli, kan hücreleri, angiogenez ve hücre proliferasyonu üzerine etkileri olan bir karışımdır. İçeriğinde, *Glycyrrhiza glabra* (meyan), *Vitis vinifera* (koruk) ve *Alphina officinarum* (havlıcan)'un kurutulmuş yaprak ekstreleri, *Urtica dioica* (ısırgan)'nın kurutulmuş kök ekstresi ve *Thymus vulgaris* (kekik)'in kurutulmuş ot ekstresi bulunmaktadır. Standardize edilmiş karışımın 100 ml'si; 5 mg *Thymus vulgaris*, 9 mg *Glycyrrhiza glabra*, 8 mg *Vitis vinifera*, 7 mg *Alphina officinarum* ve 6 mg *Urtica dioica* içermektedir (80, 81). Ankaferd blood stopper ile yapılan ilk in vivo çalışmada, deney hayvanı olarak kedi ve köpek kullanılmış ve Ankaferd'in kedi ve köpeklerin insizyonel yaralarında, kanamanın kontrolü ve durdurulmasında etkili olduğu, allerjik reaksiyon, renk değişikliği ve kimyasal reaksiyon gözlenmediği, güvenle kullanılabilecek bir madde olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, topikal Ankaferd kullanımının, warfarin, aspirin ve enoksiparin kullanılarak antikoagülan tedavi uygulanan ratlarda, kanama süresini ve miktarını anlamlı derecede azalttığı, böylelikle in vivo ortamda da etkili olduğu ortaya konmuştur (82, 83). Ankaferd klinikte ilk olarak, hemofili A tanısıyla takip edilen ve sünnet sonrası sızıntı tarzında kanaması olan 16 yaşındaki bir

erkek hastada denenmiştir. Yüksek dozda faktör VIII tedavisine yanıt vermeyen, ilave olarak siklofosamid ile prednizolon verilen ve bu önlemlere rağmen kanaması devam eden olguda, Ankaferd'in kanayan yere yüzeysel olarak sürülmesini takiben, birkaç dakika içinde kanamanın tamamen durduğu bildirilmiştir (84). Yine 10 yaşında primer özefajial adenokarsinom tanılı bir pediatrik hastada kemoterapi sonrası DIC (yaygın damar içi koagülasyon) tablosuna bağlı rekürren özefajial kanama gelişmiş, cerrahi ve endoskopik tedaviye cevap vermemiş, anjiyografi ve embolizasyon denemeleri başarısız olmuş ve son aşamada topikal özefajial Ankaferd uygulamasıyla kısa sürede kanamanın tamamen kontrol altına alındığı bildirilmiştir (85). Ülkemizde dental uygulamalarda Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmakla birlikte, üst gastrointestinal sistem kanamalarında endoskopik olarak biyopsi alınan bir olguda, biyopsi bölgesine topikal Ankaferd uygulamasıyla da ani kanama kontrolü sağlandığı bildirilmiştir (81). Diş hekimlerinin kanamayı kontrol amacı ile kullanımları sırasında, yaraların da hızla iyileştiği gözlenmiştir.

b. Antienflamatuar İlaçlar :

Hemofili olgularında kanamanın neden olduğu enflamasyon, hastalarda morbiditeyi arttıran en önemli nedendir. Kanama kontrolü yapılırken, enflamasyonun yol açtığı şişlik ve ağrı da tedavi edilmelidir. Günümüzde kanama bölgesindeki enflamasyonu azaltmak ve ağrıyı gidermek amacıyla siklooksijenaz (cox2) türevi ilaçlar (rofekoksib) veya nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (ibuprofen, indometasin gibi) kullanılmakta ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadırlar.

c. Antifibrinolitikler :

Doğal plazminojen aktivatörlerini inhibe edip, plazmin (fibrinolizin) oluşumunu azaltarak ve ayrıca plazmini antagonize ederek kanamaları durduran ilaçlardır. Hemofili olgularında sık görülen mukoza (ağız içi, GIS) kanamaları çoğu kez antifibrinolitik ilaçlarla durdurulabilir. Bu ilaçlar zamanında uygulandığı takdirde hafif ve orta tip hemofililerde diş çekimleri, sünnet ve diğer minör cerrahi işlemler faktör konsantresi replasmanına gerek kalmadan yapılabilir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar traneksamik asit ve epsilon amino kaproik asit (EACA)'tir. Traneksamik asit ağız içi kanamaları ve diş çekimlerinde ağızda oluşan pıhtı düşene kadar kullanılır. Burun kanamalarında buruna traneksamik asit emdirilmiş tampon konur ve oral traneksamik asit kullanılır. Üriner sistem kanamalarında ise traneksamik asit kullanımı böbrek tübülüsleri içinde kan akımını engelleyerek pıhtı oluşumuna neden olacağından kontrendikedir (86). EACA fibrinolitik aktivitenin artmasına bağlı olarak gelişen şiddetli kanamalarda kullanılır. Sadece damar yoluyla (IV) uygulandığı için genellikle tercih edilmemektedir (87).

d. Desmopressin (DDAVP):

Desmopressin faktör sentezi yapmayan, ancak damar endotelinde depolanmış olan FVIII, vWF bileşikleri ve plazminojen aktivatör salınımını uyarak plazmaya geçmelerini sağlayan ve plazma düzeyini arttıran sentetik bir hormondur. Faktör VIII üretiminin yapıldığı ancak yeterli olmadığı orta ve hafif tip hemofili A olgularında kullanılır (87, 88). vWF ve FVIII düzeylerini 3-5 kat arttırabilir.

2.2.7. Profilaksi

Hemofili tedavisinde kanamanın durdurulması, etkilenen eklemde birikmiş olan kanın sinovyal dokulardaki zararlı etkisini geri döndürmeyi sağlamaz. Bu yüzden akut eklem kanamalarını oluşmadan önlemek ve böylece normal eklem fizyolojisini korumak önemlidir. Genel olarak profilakside amaç; hemartropati ve doku hasarı oluşmasını önlemek, hastayı fonksiyonel ve verimli kılmak, okul veya iş hayatında devamlılığını sağlamak ve hayat kalitesini arttırmaktır. Profilaksi hiç bitmeyecek olan hemofili hastalığının bir ölçüde kontrol altına alınmasıdır. Kas ve iskelet sistemi başta olmak üzere dokularda gelişecek olan hasarın önlenmesi, plazmada sürekli yüksek düzeyde faktör aktivitesinin sağlanmasıyla mümkündür (28, 73). Profilaksi ilk kez İsveç'te uygulanmaya başlanmış ve günümüzde ağır hemofilili çocuklar için önerilen bir strateji olmuştur (89). Düzenli olarak ve yeterli dozda tedavi (hemofili A'da haftada 3 kez veya günde bir, hemofili B'de haftada 2 kez) uygulanmasının yararlı olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu yaklaşım eklem kanamalarını ve buna bağlı uzun dönem etkileri önlemiştir (90-96). Ağır hemofilik çocuklarda yaşitlarına göre kemik yoğunluğu daha düşüktür (97). Ancak erken çocuklukta profilaksi başlanması ile birlikte normal kemik yoğunluğunun korunması, dejeneratif kemik hastalığı riskinin, patolojik kırıkların ve bu problemlere bağlı ekonomik yükün azaltılması sağlanabilir (98). Profilaksi küçük çocuklar ve aileleri için oldukça zahmetlidir. Ancak 2 yaşında, en geç 4 yaşında (ki bu yaşta çoğu çocuk ilk eklem içine kanama deneyimini yaşamış olur) başlanması önerilmiştir (99). 12-18 aydan itibaren periferik venlerden haftalık infüzyon uygulanması ise tedaviye adım adım başlama açısından kabul edilebilir, gerçekçi bir yaklaşımdır ve çoğunlukla çocuk ve ailenin toleransına göre uygulanır (100). Santral venöz katater takılması infüzyon kolaylığı açısından denenebilir, ancak özellikle enfeksiyon (%25-30) ve santral venöz tromboz gelişmesi gibi komplikasyonlara neden olabilir (101-106). Profilaksi, primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Sekonder profilaksi hemartroz oluşuktan sonra tedaviye başlamak anlamına gelirken primer, kanama ortaya çıkmadan başlanan profilaksidir. European Paediatric Network for Haemophilia Management (PEDNET)'a göre günümüzde primer profilaksinin 2 tanımı

kullanılmaktadır. Primer profilaksi A, 2 yaşından önce ve ilk eklem kanaması oluşuktan sonra; primer profilaksi B ise 2 yaşından önce ve hemartroz oluşmadan önce faktör infüzyonu başlanması olarak tanımlanmıştır (107).

2.2.8. Komplikasyonlar

Hemofili, mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Hastalığın kendine veya tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar hemofili takibinde önemli bir yer almaktadır (Tablo 2.1).

<i>Hastalığa bağlı komplikasyonlar</i>	<i>Tedaviye bağlı komplikasyonlar</i>
☐ Kanamalar, ölüm	☐ Alerjik reaksiyonlar
☐ Deformite ve sekeller	☐ Hepatitler
☐ Büyüme-gelişme geriliği	☐ AIDS
☐ Psiko-sosyal sorunlar	☐ Creutzfeld-Jacob hastalığı
☐ İmmun sistem bozukluklar	☐ İnhibitör gelişimi

Tablo 1. Hemofili komplikasyonları

2.2.8.1. Hastalığa Bağlı Komplikasyonlar

Hemofilide komplikasyonlar kanamalar ile başlayıp birbirine bağlı olarak ve birbirini takip eden bir süreç içerisinde gelişmektedir. Hastalarda en küçük travmalarda bile ciddi kanamalar meydana gelmektedir. Tekrarlayan ve tedavisi iyi yapılmayan kas içi kanamalar kas kontraktürlerine, eklem içi kanamalar ise kronik hemartropatilere, artroza, ekstremitelerde kısalığa, fonksiyon kaybına ve hatta uzun kemiklerde malignitelerin gelişmesine yol açabilir. Yıllar içinde deformite ve sekeller oluşur (10). Merkezi sinir sistemi kanamaları da ölüme yol açabileceği gibi yaşayanlarda %40-50 arasında hafiften ağıra kadar değişen nörolojik sekellere (felçler, West sendromu, epilepsi, işitme bozuklukları) neden olabilir (108). Aynı süreçteki kronik hastalık hali büyüme-gelişme geriliklerinin de nedeni olarak gösterilebilir. Geri dönüşümü olmayan ve ömür boyu kısır bir döngü halinde devam eden bu rahatsızlıklar ve özürlülük hali hemofiliklerin psikolojik yapılarını olumsuz yönde etkilemektedir. Hastaların sorunları oyun çağıyla birlikte kendini hissettirmeye başlar. Yaşlılarıyla aynı hareketleri yapamama, travma riski ve buna bağlı sorunlar nedeniyle ortak oyunlar oynamamayacak, böylelikle çocuğun sosyalleşmesi bozulacak, agresif veya içine kapanık psikolojik sorunları olan biri haline alacaktır. Bunun önlenmesinde ailelere önemli görevler düşmektedir. En önemlisi bu çocukları diğerlerinden ayırmamaktır. Aşırı koruma çocukları yalnızlığa, beceriksizliğe itecektir. Oysaki hastaların faktör VIII veya IX düzeyini yükselterek bu çocukların sosyal hayatlarının kısıtlanmaması, kendi becerilerini göstermelerine fırsat tanınması sorunların çözümü için yeterlidir (109, 110). Daha ileriki yaşlarda ise fiziksel rahatsızlıklar sonucunda okul devamlılığında bozulma olması, arkadaşları arasında handikaplı ve tedaviye bağımlı olma durumu, gençlik döneminde askere gidememe oldukça rahatsızlık verici bir hal oluşturacaktır. Bu dönemde düzenli ve çok iyi programlanmış psikoterapi yapılması bireyin gelişimi için ciddi bir önem taşımaktadır.

2.2.8.2. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

Hemofiliklerde kanamaların oluşmaması veya durdurulması için kullanılan ürünler beraberinde ilaçlara bağlı olarak gelişen alerji, hepatit, AIDS gibi bulaşıcı hastalıklar ve inhibitör gelişimi gibi komplikasyonları getirmektedir. Kan ve kan ürünü transfüzyonlarıyla geçen birçok virüs karaciğerde enfeksiyonlara neden olmaktadır. 1970'lerden itibaren oldukça geniş plazma havuzlarından toplanarak hazırlanan plazma kaynaklı faktör konsantrelerinin bir komplikasyonu olarak iki tip hepatit (B ve C) ayırt edilmiştir (111-114). Hepatit B sık görülmesine rağmen çoğu vakada vücuttan temizlenebilir. Non-A non-B hepatitin (Hepatit C) başlangıçta çok önemli olmadığı düşünülse de ciddi geç komplikasyonlarının ortaya çıktığı görülmüştür (115,116). Hastaların küçük bir kısmı (yaklaşık %10, özellikle çocuklar) virüsü temizleyebilirken çoğu erişkinde karaciğer sirozuna ve hatta bazılarında malign hastalıklara kadar ilerleyen kronik enfeksiyon görülür (117) . HIV koenfeksiyonu olan, hepatit B antijenemisi olan ve daha yaşlı hastalarda son dönem karaciğer hastalığı görülme riski daha fazladır (118). Bazı hastalarda interferon ve ribavirin kombinasyonu kullanımıyla hepatit C virüsü temizlenebilmektedir (119). Günümüzde hepatit B, C ve HIV virüsü gibi zarflı virüsler plazma kaynaklı faktör konsantreleriyle artık bulaşmamakla birlikte, hepatit A ve parvovirüs gibi zarfsız virüslerin bulaşma riski tamamen yok edilememiştir (120). Bu nedenle koagülasyon bozukluğu olan tüm hastalar hepatit A ve B virüslerine karşı aşılanmalıdır. Parvovirüs aşısı olmadığından halen plazma kaynaklı ürünlerle bulaşma riski mevcuttur (121). Bu virüsün klinikte çok önemi olmadığı düşünülse de hafif hemofili A hastası immunkompetan bir hastada ciddi hastalığa yol açtığı, ayrıca çocuk doğurma yaşındaki bi kadına bulaştığı tespit edilmiştir (122). Parvovirüs enfeksiyonu fetüste ciddi sonuçlar doğurabilmekte, ağır anemi ve hidrops fetalise neden olabilmektedir. Hemofiliklerde ilk HIV enfeksiyonu 1981'de rapor edilmiştir. 1986'dan itibaren ise virüslerin inaktive edildiği kan ürünlerinden bulaşan HIV vakası bulunmamıştır. Enfeksiyonun tedavisi kompleks olmakla birlikte ilaç kombinasyon tedavileri etkilidir. Ancak bazı proteaz inhibitörlerinin kullanımı, sebebi net olmamakla birlikte, artmış kanama riskiyle ilişkili bulunmuştur (123-125). Hemofiliklerde en sık

ölüm nedeni etkili tedavilerin bulunmasından önce intrakranyal kanama iken, 1980 ve 1990’larda başlıca HIV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığıyla ilişkili tedaviye bağlı ölümler olarak değişmiştir (126). Plazma kaynaklı ürünlere uygulanan virüs arındırma metodları ve kullanımı yaygınlaşan rekombinant faktör konsantreleri hemofiliklerin AIDS olma korkusunu ortadan kaldırmıştır. Son zamanlarda varyant Creutzfeld-Jacob hastalığının plazma kaynaklı ürünlerle bulaşabileceğine dair endişeler doğmuştur. Ancak bununla ilgili kesin bir kanıt olmamakla birlikte, imalatın protein arındırma basamağında prionların etkili biçimde ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (120).

Inhibitör oluşumu; Enfeksiyon bulaşma riskini minimize eden rekombinan faktörler kullanıma girdikten sonra, hemofili tedavisine bağlı en ciddi komplikasyon inhibitör gelişimi olmuştur. İnhibitör, FVIII veya FIX’a karşı antikor gelişmesidir (127). Özellikle ağır tip hemofiliklerde dışarıdan verilen FVIII, yabancı protein gibi algılanır ve olguların %30-50’sinde bunlara karşı inhibitör oluşarak FVIII’i nötralize eder. Faktör IX’a karşı inhibitör gelişmesi ise olgularının %1.5-3’ü gibi daha azında gerçekleşmektedir (128). İnhibitör gelişiminin hasta ile ilişkili en önemli belirleyicileri etnik köken, aile öyküsü ve en önemlisi hastanın FVIII gen mutasyonlarıdır (129). Plazma kaynaklı faktörlerden rekombinan faktörlere geçişle inhibitör gelişme ihtimalinde artış olabileceğinden korkulmuş ancak bu düşünce kanıtlanamamıştır (130). Antikor gelişme riski ilk 20 tedavide en yüksektir. Bu yüzden çoğu inhibitör vakası çocukluk yaşlarında ortaya çıkar ve genç hemofiliklerin inhibitör gelişimi açısından düzenli olarak izlenmesini gerektirir (131, 132). İnhibitör varlığı; faktör konsantreleri verilmesine rağmen hastalarda yeterli cevabın alınamaması veya değişik operasyonlardan önce rutin testlerde saptanır. Bu durumlarda plazmada bulunan inhibitör titresi saptanmalıdır. Faktör aktivitesini 2 saat 37°C’de bekletilen kanda %100’dan %50’ye düşüren (%50 oranında azaltan) inhibitör aktivitesine 1 Bethesda Ünitesi (BU) denir. İnhibitör titresi 0,6 ile 5BU arasında olanlar düşük titreli, 6BU’nin üzerinde olanlar ise yüksek titreli olgu olarak adlandırılır. Klinik olarak kullanılan ürünlere cevapsızlık veya ürün verilmesine rağmen plazmada faktör saptanamaması gibi ciddi problemler ancak yüksek titreli inhibitör varlığında mümkün olmaktadır (133).

İnhibitörler, uygulanmakta olan normal tedaviyi etkisiz hale getirirler. İnhibitör varlığında hemofiliklerde daha fazla kanama gelişmez, ancak her türlü kanamanın durdurulması oldukça zorlaşır. Bu nedenle hem tedavi giderlerinin hem de mortalite ve morbiditenin artmasına neden olurlar. Faktör VIII konsantresi kullanımı arttırılarak ve sürekli tedavi uygulanarak düşük titreli inhibitörlerin üstesinden gelinebilir, ancak yüksek titreli inhibitörlerin faktör konsantresi kullanarak üstesinden gelmek imkansızdır. Akut kanama ataklarında pıhtılaşma sistemini farklı yoldan (FVIII ve FIX'a gerek kalmadan) etkileyen aktifleşmiş protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) veya aktifleşmiş rekombinant faktör VII (rFVIIa) kullanılabilir. rFVIIa (Novoseven) daha pahalı olmakla birlikte, plazma havuzlarından hazırlanmış olmadığından aPCC'ye (FEIBA) göre daha avantajlıdır (134, 135). Şiddetli ve kontrol altına alınamayan kanamalarda her 2 ilacın ardışık veya kombine kullanımı da önerilmektedir (136). FIX inhibitörü olan çocuklarda da akut kanamalarda en iyi tedavi rFVIIa'dır (137). İnhibitörlerin ayıklanmasını hedefleyen uzun döneme yönelik immün tolerans yöntemleri, kandaki inhibitörleri temizlemek ve yenisinin çıkmasını önlemek amacıyla denenmektedir. Bu tedavi pahalı, uzun süreli ve sabır isteyen bir süreçtir. Çoğu vakada santral venöz kateter kullanımı gerekebilir. Hastaya uzun bir süre düzenli olarak faktör konsantresi infüzyonları ve bazı vakalarda buna ek olarak immünsüpresyon yapılır (138). Tedavinin başarılı olması; başlangıçta inhibitör titresinin düşük olması, inhibitör tanısı ile immün tolerans tedavisinin başlangıcı arasındaki sürenin 2 yıldan az olması, tedavinin kesintisiz ve yüksek dozlarda uygulanmasıyla ilişkilidir (139, 140)

2.3. Yaşam kalitesi:

DSÖ tanımına göre sağlık “yalnızca sakatlık ya da hastalığın olmayışı değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir.” Bu tanıma göre sağlık bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmeli, hastanın tedavi sürecindeki düzenlemeler buna göre yapılmalıdır (142, 143). “Kalite” iyiliğin derecesini tanımlamak için kullanılan bir kavram olup bir işin ne kadar iyi yapıldığının göstergesidir. SİYK (Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi), hastalığın ve tedavisinin kişinin günlük yaşamı ve iyilik hali üzerine etkisinin hasta tarafından algılanmasıdır (141). Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, hastayı sorgulamanın merkezinde tutar ve onun düşüncelerini değerlendirir. Yaşam kalitesini ölçmek için kullanılan ölçekler ile yaşam kalitesi standardize edilmekte ve verilerin karşılaştırılabilmesi sağlanmaktadır.

2.3.1. Yaşam Kalitesi İle İlgili Kavramlar

a. Sağlık durumu, sağlık algılaması: Sağlık durumu biyolojik, fizyolojik veya işlevsel bozuklukları ve belirtileri dikkate alarak bireyin göreceli iyilik veya hastalık halidir. Sağlık algılaması (veya algılanan sağlık) bireyin sağlık durumundan etkilenen öznel değerlendirmedir (144,145). Bazı insanlar bir veya daha çok kronik hastalık nedeniyle sıkıntı çekerken kendilerini sağlıklı saymakta, bazıları ise nesnel bir hastalık belirtisi yokken kendilerini hasta algılamaktadırlar.

b. İşlevsel durum (Functional status): Bireyin temel gereksinimlerini karşılamak, her zamanki rolünü, sağlık ve iyilik halini sürdürmek için günlük işlevlerini yerine getirmedeki yeterliliğidir (144,146). İşlevsel kapasite, bireyin fiziksel, psikolojik, sosyal ve ruhsal alanlardaki günlük işlevleri yerine getirmedeki en yüksek kapasitesini yansıtırken, işlevsel performans günlük yaşam akışı içindeki işlevleri içermektedir (145). Herkes tarafından iyi olarak değerlendirilen ancak kendisini hasta olarak gören

bir kişinin kapasitesinden daha düşük işlevsel performansa sahip olabileceği üzerinde durulmaktadır (147).

c. Ruhsal durum (Mood): Ruhsal durum uzun ve kısa süreli streslere (örneğin sağlık durumundaki değişiklikler) verilen duygusal yanıttır. Bireyin dünyaya karşı gösterdiği yüzü olarak tanımlanabilir. Depresyon, anksiyete veya kızgınlık, fiziksel hastalıklar ile birlikte olabilen ve bireyin işlevsel performansını, sağlık algılarını ve yaşam kalitesini etkileyen duygusal durumlardır (147-150).

d. Sağlıkla ilişkili Yaşam Kalitesi: SİYK bireyin sağlığını etkileyen veya sağlığından etkilenen yaşam alanlarındaki doyum ve mutluluğudur. SİYK sağlık hizmet durumunun alanına giren etkenlerle doğrudan ilişkisi nedeniyle yaşam kalitesinden ayrılmaktadır (147). Genel olarak SİYK değerlendirilmesi sağlıkla ilgili değişkenlerin (örneğin hastalık veya tedavi), genelde (genel SİYK) veya belli bir hastalığı olanlarda (duruma özel SİYK) önemli olan yaşam olaylarıyla ilişkisini yansıtmaya çalışmaktadır (151-153).

Fitzpatric ve arkadaşları birçok yaşam kalitesi ölçeğini inceleyerek bunların içerik ve yapılarını karşılaştırarak, bu ölçeklerin çoğunda ortak olarak bulunan yaşam kalitesi boyutlarını şöyle sıralamışlardır:

- a) Fiziksel fonksiyon; örneğin hareket kabiliyeti, özbakım
- b) Emosyonel fonksiyon; örneğin depresyon, anksiyete
- c) Sosyal fonksiyon; örneğin cinsel hayat, sosyal destek, sosyal ilişki
- d) Rol performans; örneğin iş hayatında ve günlük ev işlerinde

e) Ağrı

f) Diğer semptomlar; örneğin yorgunluk, bulantı, hastalığa özgün farklı semptomlar

Yaşam kalitesinin ölçümlerinin tıpta kullanım alanları Fitzpatric ve arkadaşları tarafından şöyle sıralanmıştır;

- a. Bireysel hasta takibinde psiko -sosyal problemlerin kişisel düzeyde araştırılması ve takibi amacı ile,
- b. Sağlık hizmetlerinin veya tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi çalışmalarında,
- c. Klinik çalışmalarda,
- d. Sağlık planlayıcılarının ve sağlık ekonomistlerinin fiyat-fayda analizlerinde (154).

Her bir yaşam kalitesi alanındaki doyum, kişiden kişiye değişir, her bir alanın önemi de kişiden kişiye değişir ve yaşam kalitesini eşit olarak etkilemez. Bireyin yaşamını etkileyen boyutlardan her biri değerlendirmede yer almalıdır. Bugün dünyada kullanılan genel amaçlı ya da hastalığa öznel olarak geliştirilmiş çok sayıda anket bulunmaktadır. Bunlar işlevsel beceriyi, psikososyal iyilik halini, sosyal desteği, yaşamdan memnuniyeti ve moral durumunu ölçen ve daha geniş anlamda sağlamlık durumunu belirleyen anketler olarak sınıflandırılabilir (155).

SİYK ölçüm araçlarını genel ve özel yaşam kalitesi ölçekleri olarak iki sınıfa ayırmak mümkündür (156-158).

a.Genel Yaşam Kalitesi Ölçekleri (YKÖ): Genel iyilik halini ölçen ölçeklerdir. Hem hastalığı olan hem de sağlıklı olan çocuk ve ergenlerde kullanılabilirler. Bu

durum sağlıklı ve hasta olan grupların karşılaştırılabilmelerine olanak sağlar. Genel olarak uzun olmaları, çocuklarda hastalıkla ilgili değişiklikleri daha az göstermeleri ve duyarlılıklarının daha düşük olması olumsuz yönlerini oluşturmaktadır (156, 158, 159).

b. Özel Yaşam Kalitesi Ölçekleri (YKÖ): Belirli bir durum, işlev veya hastalığa özel olarak geliştirilen ölçeklerdir. Hastalığa özgü YKÖ'leri sadece geliştirilmiş oldukları hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadırlar. Bu özellik ölçeklerin duyarlılık, özgüllük ve iç tutarlılıklarını yükseltmektedir. Değişik tedavi yöntemlerinin etkinlik ve yan etkileri açısından karşılaştırılması, yeni tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi için kullanılmaları önerilmektedir. Kişiyi bir bütün olarak ele almamaları, birden fazla hastalığa sahip çocuk ve ergende kullanılamaması ve her hastalık için hastalığa özgü bir ölçeğin olmaması olumsuz yönleridir. Bu tür durumlarda genel YKÖ'leri kullanılmaktadır (156-158).

2.3.2. Çocuklarda Yaşam Kalitesi

Çocuklarda yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi erişkinlerden bazı farklılıklar içermektedir. Çocukların gelişim dönemleri ile ilgili olan bu farklılıkların bilinmesi YKÖ'ni geliştiren ve kullanan araştırmacılar açısından önem taşımaktadır. Erişkinlerde yaşam kalitesini değerlendirirken kullanılan alanlardan bir tanesi olan fiziksel işlevselliği değerlendirebilmek için iş yaşamı, öz bakım, aile içindeki görevler, merdiven çıkabilme, evi süpürebilme gibi aktiviteler değerlendirilirken, çocuklarda yemek yiyebilme, kendi başına tuvalete gidebilme, banyo yapabilme, ufak gündelik işleri yerine getirebilme ve oyun oynama gibi aktiviteler değerlendirilmektedir. Erişkinlerde sosyal işlevsellik değerlendirilirken okul alanı ya da arkadaş ilişkisi çok önemli değildir. Ancak çocuklarda yapılan sosyal işlevsellik değerlendirmesinde arkadaşları ile görüşme, onlarla oyun oynama, okula uyum düzeyi önemli bir yer tutmaktadır. Duygusal ve bilişsel işlevsellik, beden imgesi, özerklik, aile içi ilişkiler, gelecekte beklenenler gibi alanların da erişkin, ergen ve çocuk yaş grubu içinde farklı

ele alınması gerektiği, tüm bu nedenlerle erişkinlerde kullanılan ölçeklerin ergenlerde, ergenler için geliştirilen ölçeklerin de çocuklarda kullanılması uygun olmadığı belirtilmektedir (160-163). Bununla birlikte erişkinler için geliştirilmiş yaşam kalitesi ölçekleri, ergenlere ve çocuklara göre dil ve bilişsel yetiler açısından düzenlenip madde ya da yanıt seçeneği sayısının azaltılması, sözcük seçiminde basit sözcüklerin seçilmesi, sorgulanan sürenin azaltılması, sorgulanan yaşam alanlarının değiştirilmesi gibi değişiklikler yapıldıktan sonra kullanılabilir (160). Çocukların yaşam kalitesi değerlendirmelerinin ebeveynlerinin mi, yoksa kendilerinin mi yapması gerektiği sorusu halen tartışılmalı da son yıllarda çocukların yaşam kalitelerini olabildiğince kendilerinin değerlendirmesi gerektiği düşüncesi daha hâkimdir (160,165,166). Bazı araştırmacılar çocuğun durumu ile ilgili kendi algısını yansıtmakta olduğu için öznel değerlendirmenin daha değerli olduğunu ileri sürmektedir (167). Kimi araştırmacılar ise nesnel sonuçlar verdiği için ebeveyn formlarının geçerliğinin daha fazla olduğunu düşünmektedir (168). Ebeveynlerin ve çocukların paralel olarak doldurabilecekleri ölçekler bu tartışmaya en uygun çözüm gibi gözükmemektedir. Ancak bu ölçekler az sayıdadır ve ebeveyn-çocuk formları sonuçlarının her zaman birbiri ile çok uyumlu olması beklenmemektedir (161,164). Bu duruma çocukların hastalıklarını algılamaları ya da tedavi etkinliğini değerlendirmelerinin ebeveynlerinden farklı olması yol açıyor olabilir. Paralel formlarda ebeveyn ve çocuklar arasında fiziksel işlevsellik değerlendirmesinde yüksek bir uyumun olduğu, ancak sosyal ve duygusal işlevsellik alanında daha düşük bir uyumun olduğu görülmüştür (169). Ebeveyn ve çocuk formları eş zamanlı olarak değerlendirildiğinde, genellikle çocukların ebeveynlerinden farklı olarak hastalığın sebebi ve tedavisi ile ilgilenmediği, hastalıklarına daha iyimser baktıkları saptanmıştır. Çocuklar için arkadaşlarının olması, koşup oynayabilmeleri, sahip olmaları gereken temel yeti ve becerilerinden daha ön plana çıkarken, çocuğun bilişsel gelişim düzeyinin ölçekleri doldurma yetilerini etkilediği belirtilmektedir (165). Çocuk hastaların yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik geliştirilen genel amaçlı yaşam kalitesi ölçeklerinin sayısı kısıtlıdır. Çocuklarda kullanılan bazı yaşam kalitesi ölçekleri; Ergen Sağlık ve Hastalık Profili (CHIP), Çocuk Sağlığı Anketi (CHQ), Çocuk Yaşam Kalitesi Anketi (CQOL), Exter Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği, Pediatrik Yaşam Kalitesi Anketi (PEDSQL), Sağlık Yararlanım İndeksi (HUI2 ve HUI3), Çocuk Sağlığı ve Morbidite Profili (WCHMP) ve Yaşam Kalitesi Çocuk Anketidir (KINDL) (159). Ülkemizde,

sağlıklı ve kronik hastalığı olan çocuklarda kullanılmak üzere Türkçeye çevirimi yapıp geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, çok az sayıda ölçek mevcuttur (156, 159). “Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)” Türkçeye Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) adıyla çevrilmiştir. ÇİYKÖ genel bir YK ölçeğidir. Ölçeğin kolay uygulanabilirliği, farklı yaş grupları ve ebeveyn için ayrı formlarının olması olumlu özellikleridir. 5-7 yaş çocuk formunun geçerliğinin düşük olması bu yaş grubunda kullanımını kısıtlayabilir. Varni ve ark. tarafından 1999 yılında geliştirilen ölçek (PedsQL), 2-18 yaş grubunda genel sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçmeyi amaçlamaktadır (159). Bu ölçek dört farklı yaş grubu için hazırlanmıştır. 2-4 yaş grubu için hazırlanmış ölçeğin, yalnızca ebeveyn formu bulunmaktadır. Bu formun okul ile ilgili alt bölümü diğer formlardan farklı olarak beş yerine üç maddeden oluşmaktadır. 5-7 yaş grubu için geliştirilmiş olan ölçeğin ebeveyn ve çocuk formu bulunmaktadır. Çocuk formu araştırmacı tarafından çocukla birlikte mutlu, nötr, üzgün yüz ifadelerini simgeleyen bir şema yardımıyla doldurulmaktadır. Diğer yaş gruplarından farklı olarak çocuk formunun yanıt skalası üç seçeneklidir. 8-12 yaş grubu için hazırlanmış ölçeğin ebeveyn ve çocuk formu bulunmaktadır. Ebeveyn formu bakım veren kişi, çocuk formu ise çalışmaya alınan çocuk tarafından birbirlerinden ayrı ve eş zamanlı olarak doldurulmaktadır. 13-18 yaş grubu için geliştirilmiş olan ölçeğin ebeveyn ve ergen formu bulunmaktadır. Ebeveyn formu bakım veren kişi, ergen formu ise çalışmaya alınan ergen tarafından, birbirlerinden ayrı ve eş zamanlı olarak doldurulmaktadır. Ölçeğin puanlaması 27 maddeden oluşmakta olup, 8 alanda yapılmaktadır: İlk olarak ölçek toplam puanı (ÖTP), ikinci olarak fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), üçüncü olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren madde puanlarının hesaplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) hesaplanmaktadır (156, 159). Maddeler 0-100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanına “hiçbir zaman” olarak işaretlenmişse 0=100, “nadiren” olarak işaretlenmişse 1=75, “bazen” olarak işaretlenmişse 2=50, “sıklıkla” olarak işaretlenmişse 3=25, “hemen her zaman” olarak işaretlenmişse 4=0 puan almaktadır. Puanlar toplanıp doldurulan madde sayısına bölünerek toplam puan elde edilmektedir. Ölçeğin %50'sinden fazlası doldurulmamış ise ölçek değerlendirmeye alınmamaktadır. PedsQL (Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği- ÇİYKÖ) toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin kısa olması, yaklaşık

5-10 dakikalık bir sürede doldurulabiliyor olması, araştırmacı tarafından uygulanmasının ve puanlamasının kolay olması en önemli özelliklerindendir (156, 159). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığından temel amaç profilaksi alan ve almayan hemofili hastalarının yaşam kalitesi ölçeği puanlamalarının kendi içinde değerlendirilmesidir. Diğer taraftan bu hastaların ebeveynlerinin de yaşam kalitesi ölçeği puanlamaları arasında anlamlı bir fark olup olmadığının saptanmasıdır. Bu testin uygulanması sırasında hastalara gerekli açıklamalar sorumlu araştırmacı tarafından yapılmış, ancak yönlendirici olunmamıştır. Bu ölçeğin sadece 8-12 yaş arası için olan çocuk formları ve ebeveyn formları uygulanmıştır.



3- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 2014- Eylül 2014 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniğinden hemofili tanısı ile takip edilen 8-12 yaş grubunda toplam 40 hemofili hastası ve 40 tane ebeveyni çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma, 8-12 yaş arası hemofili tanısı almış çocukların annelerinde, Varni ve arkadaşlarınca geliştirilmiş PedsQL Sağlık Bakım Memnuniyeti Hematoloji/Onkoloji Modülünün geçerlilik ve güvenilirliğinin saptanması ve ebeveynlerin bakım memnuniyetini etkileyebileceği düşünülen sosyo-demografik özellikleri belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalara ve ailelerine yapılacak anket hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Araştırma kesitsel olarak planlanmış ve uygulanmıştır. Çalışma grubunun istatistiksel değerlendirmeler sonucunda belirlenen yeterli sayıda bireyden oluşması, yapılan bu kesitsel araştırma sonuçlarının çalışma evrenine genellendirilebilmesini de sağlamaktadır.

Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

- 8-12 yaş arasında olma
- Araştırmaya katılmaya istekli olması
- Görme, işitme ve algılama sorunu olmaması
- Tedavi başlangıcında bilinen nörolojik ve psikiyatrik bir patoloji olmaması
- Hastaların değerlendirmelerinin yapılacağı gün aktif şikayetinin olmaması
- Hastaların değerlendirmelerinin yapılacağı gün fizik muayene ve laboratuvar bulgularının normal olması
- Hastanın ve ailesinin anketi kabul etmiş olması.

Çalışmaya hafif, orta ve ağır tip hemofili A , B ve C tanılı 40 erkek hasta ve ebeveynleri alındı. Ölçülen en düşük faktör düzeyi <%1 olanlar ağır, %1-5 olanlar orta,

%6-40 olanlar ise hafif tip hemofili olarak sınıflandırıldı (27). Bunlardan bir kısmı gerektiğinde faktör tedavisi alırken, bir kısmı da düzenli olarak profilaksi almaktaydı. Güncel bilgiler yüzyüze görüşme sırasında hastadan alındı. Hastaların yaşları, yıllık spontan veya travmatik kanama sayısı, hedef eklemlerinin olup olmadığı, profilaksi alımları ve faktör düzeyleri sorgulandı.

Veri toplama formunun hazırlanması

Veriler araştırmacılar tarafından geliştirilen Sosyo-Demografik Soru Formu ve PedsQL Sağlık Bakım Memnuniyeti Hematoloji/Onkoloji Modülü aracılığı ile toplanmıştır. *Sosyo-Demografik Soru Formu*; çalışmaya katılan ebeveynleri tanıtıcı bilgi formu, güncel literatürden yararlanarak araştırmacı tarafından hazırlanmış olup (Hockenberry ve Wilson, 2007), formda ebeveynlerin sosyo-demografik özelliklerini kapsayan 27 soruya yer verilmiştir.

PedsQL Sağlık Bakım Memnuniyeti Hematoloji/Onkoloji Modülü; ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarına başlamadan önce, ölçek sahibi James Varni ile iletişim kurularak orijinal ölçeğin ülkemizde kullanım izni alınmıştır. PedsQL Sağlık Bakım Memnuniyeti Hematoloji/Onkoloji Modülü Varni ve arkadaşları (2000) tarafından geliştirilip geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır. PedsQL Sağlık Bakım Memnuniyeti Hematoloji/Onkoloji Modülü;

1) ağrı ve acı (2 madde), 2) bulantı (5 madde), 3) işlemsel kaygı (3 madde), 4) tedavi kaygısı (3 madde), 5) endişe (3 madde), 6) bilişsel sorunlar (5 madde) 7) algılanan fiziksel görünüm (3 madde) 8) iletişim (3 madde) ‘yi kapsayan toplam 27 maddelik çok yönlü bir envanterdir. Envanterin Çocuk ve Ebeveyn formları bulunmaktadır. Beşli likert sistemine göre hazırlanan envanterde 0→Hiçbir zaman sorun değil, 1→ Nadiren sorun, 2→ Bazen sorun, 3→ Sıklıkla sorun ve 5→ Her zaman sorun olarak belirtmektedir. Maddeler 0–100 arasında puanlanmaktadır. Orijinal ölçekte ebeveyn formunun iç tutarlılık güvenilirliği 0.96 bulunmuştur. Bu iç tutarlılık katsayısı çocuk

kanser araştırmalarına ve klinik deneyimlere temellendirilerek geliştirilen ölçeğin güvenilir olduğu ve klinik uygulamalarda kullanılabileceğini göstermektedir (Erefe, 2002). Bu aşamadan sonra PedsQL Sağlık Bakım Memnuniyeti Hematoloji/Onkoloji Modülünün pilot uygulaması toplam 10 ebeveyne yapılmıştır. Pilot uygulama ve uzman görüşü alındıktan sonra anlaşılmayan, ifade eksikliği olduğu bildirilen sorular tekrar gözden geçirme ve düzeltmeler yapıldıktan sonra ölçek bastırılarak çalışmaya başlanmıştır.

Etik Yaklaşım

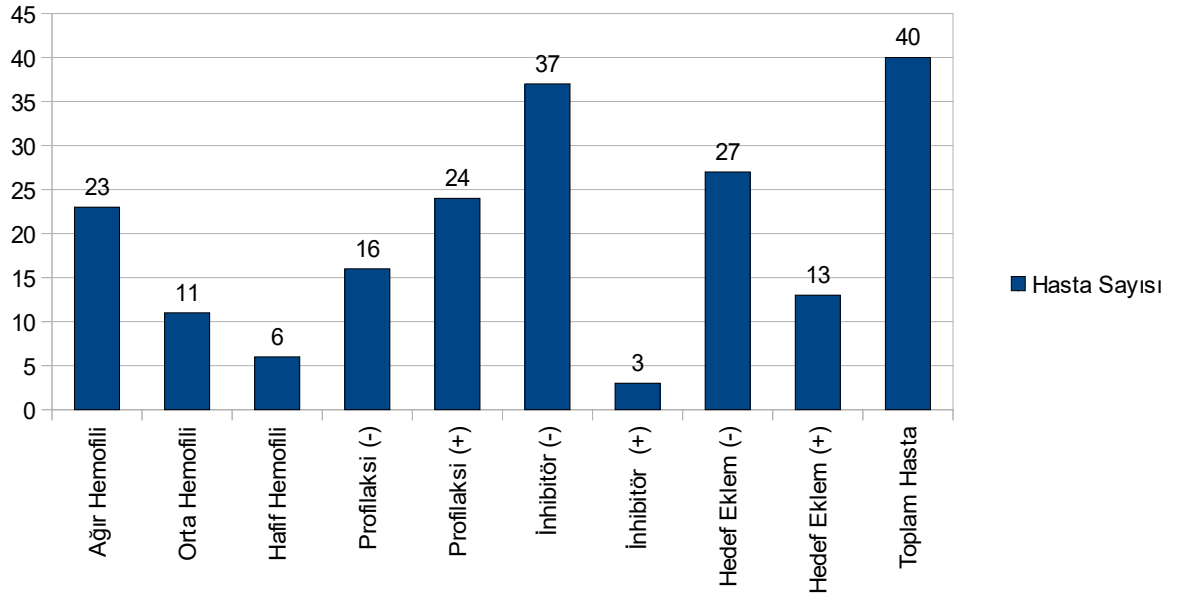
Araştırmanın yürütüleceği hastanemizin etik kurulundan etik kurul ve ocuk hematoloji polikliniğinden uygulama izni alınmıştır. Ebeveynlere araştırmanın amacı, planı ve yararları açıklanmıştır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Ölçeğin güvenilirliği ölçek ve alt boyutlarının iç tutarlılığı ile değerlendirilmiş olup, ölçek ve alt boyutlarının iç tutarlılığı Cronbach Alpha Güvenirlik Katsayısı kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p \leq 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4- BULGULAR

Çalışmamıza katılan 8-12 yaş grubunda toplam 40 hemofili hastası bulunmaktadır. Bunlardan 23 tanesi ağır, 11 tanesi orta ve 6 tanesi de hafif tip hemofili nedeni ile takip edilmektedir. 16 tanesi profilaksi almakta, 24 tanesi ise profilaksi almamaktadır. 3 tanesi inhibitör (+), 37 tanesi ise inhibitör (-) tir. 13 hastanın hedef eklem hasarı mevcutken, 27 hastanın ise hedef eklem hasarı yoktur. Sayısal veriler tablo-2’de gösterilmiştir.



Tablo 2: Çalışmaya katılan 8-12 yaş grubundaki hemofili hastalarının dağılımları

		Profilaksi (-) n:16	Profilaksi (+) n:24	p
Çocuk	Ağrı ve Acı	69,53±18,8	57,29±16,86	0,038
	Bulantı	82,81±12,64	89,79±11,56	0,079
	İşlemsel Kaygı	70,31±25,81	81,25±20	0,140
	Tedavi Kaygısı	86,46±19,21	93,4±12,03	0,167
	Endişe	71,35±19,95	79,51±14,53	0,142
	Bilişsel Sorunlar	64,38±25,16	68,33±21,25	0,595
	Algılanan Fiziksel Görünüm	60,94±22,09	69,79±19,94	0,195
	İletişim	61,98±23,17	84,72±19,14	0,002

Tablo 3: 8-12 yaş grubu profilaksi alan ve almayan hasta gruplarının yaşam kalite parametrelerinin karşılaştırılması

* Çocuk grubunun Profilaksi (+) grubunun Ağrı ve Acı puanı ortalalamaları Profilaksi (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,038)

*Profilaksi (+) grubunun İletişim puanı ortalalamaları Profilaksi (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,002)

*Profilaksi (-) ve Profilaksi (+) gruplarının Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm puan ortalalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05)

Haftada 2 ila 3 kez hemofili nedeni ile profilaksi alan ve bu tedavilere alışan profilaksi (+) grup; profilaksi (-) gruba göre daha az Ağrı ve acı duyduğunu belirtmişlerdir. Buna nazaran profilaksi (+) grup; profilaksi (-) gruba göre daha fazla hastaneye başvurdıkları için hastanede daha fazla problemlerle karşılaşabilmekte ve iletişim sorunları profilaksi (-) gruba göre daha fazla olmaktadır. Profilaksi (-) ve Profilaksi (+) gruplarının Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm açısından aralarında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

	Profilaksi (-) n:16	Profilaksi (+) n:24	p
Ağrı ve Acı	58,59±26,11	45,83±20,08	0,089
Bulantı	81,88±17,69	88,54±13,47	0,184
İşlemsel Kaygı	53,65±15,21	59,03±35,18	0,568
Tedavi Kaygısı	55,21±29,17	67,71±39,42	0,285
Endişe	61,46±31,6	66,32±31,32	0,635
Bilişsel Sorunlar	51,56±32,59	64,79±24,78	0,153
Algılanan Fiziksel Görünüm	66,67±22,57	73,61±23,14	0,354
Ebeveyn İletişim	58,85±23,86	75,35±25,36	0,046

Tablo 4: Profilaksi alan ve almayan hasta gruplarının ebeveynleri tarafından yaşam kalite parametrelerinin değerlendirilmesi

*Ebeveyn grubunun Profilaksi (-) ve Profilaksi (+) gruplarının Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm puan ortalalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

*Profilaksi (+) grubunun İletişim puanı ortalalamaları Profilaksi (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,046$)

Profilaksi alan veya almayan hastaların ebeveyn grubu ise Ağrı ve Acı ile ilgili parametrelerde profilaksi (-) hastalar problem yaşadıklarını belirtirler de ebeveynleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Profilaksi alan veya almayan hastaların ebeveyn grubu; İletişim parametrelerinde çocuklara benzer şekilde profilaksi alan grup hastalarda daha fazla iletişim sorunları olduğunu belirtmektedirler. Profilaksi (-) ve Profilaksi (+) gruplarının Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm açısından aralarında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

		İnhibitör (-)	İnhibitör	
		n:37	(+) n:3	p
Çocuk	Ağrı ve Acı	63,18±18,15	50±21,65	0,239
	Bulantı	87,3±12,28	83,33±15,28	0,599
	İşlemsel Kaygı	77,25±23,29	72,22±19,25	0,719
	Tedavi Kaygısı	90,09±15,94	97,22±4,81	0,450
	Endişe	76,8±17,03	69,44±20,97	0,482
	Bilişsel Sorunlar	67,3±22,04	60±34,64	0,598
	Algılanan Fiziksel Görünüm	66,67±21,7	61,11±9,62	0,665
	İletişim	73,65±23,28	98,96±8,65	0,096

Tablo 5: 8-12 yaş grubu inhibitör (-) ve (+) hasta gruplarının yaşam kalite parametrelerinin karşılaştırılması

*Çocuk grubunun İnhibitör (-) ve İnhibitör (+) gruplarının Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim puanı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

Çalışmamıza alınan hemofili hastalarından sadece 3 tanesi inhibitör (+) hemofili nedeni ile takip edilmekteydi. Bu hastalar da bilinen faktör 8 veya 9 deriveleri yerine faktör 7 tedavisi uygulanmakta olup düzenli hastaneye geldikleri için diğer inhibitör (-) grupla aralarında Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel

Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim puanı parametrelerinde bir farklılık gözlenmemiştir.

	İnhibitör (-) n:37	İnhibitör (+) n:3	p
Ağrı ve Acı	51,35±24,08	45,83±7,22	0,698
Bulantı	86,08±15,28	83,33±20,82	0,771
İşlemsel Kaygı	58,56±28,29	36,11±31,55	0,197
Tedavi Kaygısı	63,29±35,38	55,56±48,83	0,724
Endişe	64,19±31,97	66,67±22,05	0,897
Bilişsel Sorunlar	60,54±28,55	46,67±30,55	0,425
Algılanan Fiziksel Görünüm	72,97±21,64	44,44±25,46	0,036
Ebeveyn İletişim	66,44±25,42	97,22±4,81	0,045

Tablo 6: İnhibitör (-) ve (+) hasta gruplarının ebeveynleri tarafından yaşam kalite parametrelerinin değerlendirilmesi

*Ebeveyn grubunun İnhibitör (-) ve İnhibitör (+) gruplarının Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe ve Bilişsel Sorunlar puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

*İnhibitör (+) grubunun Algılanan Fiziksel Görünüm puanı ortalamaları İnhibitör (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,036$)

*İnhibitör (+) grubunun İletişim puanı ortalamaları İnhibitör (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,045)

İnhibitör (-) ve (+) hemofilik hasta ebeveynlerinde Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe ve Bilişsel Sorunlar açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Fakat inhibitör (+) grubun ebeveynleri çocuklarının kendi fiziksel görünüm problemlerinin inhibitör (-) gruba göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca inhibitör (+) grubun ebeveynleri çocuklarının iletişim sorunlarının inhibitör (-) grup çocuklarına göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

		Hedef	Hedef	
		Eklem (-) n:27	Eklem (+) n:13	p
	Ağrı ve Acı	52,88±16,26	66,67±18,01	0,025
	Bulantı	87,59±10,32	85,77±16,18	0,667
	İşlemsel Kaygı	73,77±22,01	83,33±24,06	0,219
	Tedavi Kaygısı	90,12±16,02	91,67±14,83	0,772
	Endişe	78,09±17,62	72,44±16,1	0,335
	Bilişsel Sorunlar	66,3±26	67,69±14,23	0,858
	Algılanan Fiziksel Görünüm	55,04±22,57	75±14,43	0,019
Çocuk	İletişim	75±23,8	76,92±23,61	0,812

Tablo 7: 8-12 yaş grubu hedef eklem (-) ve (+) hasta gruplarının yaşam kalite parametrelerinin karşılaştırılması

*Çocuk grubunun Hedef Eklem (-) grubunun Ağrı ve Acı puanı ortalamaları Hedef Eklem (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,025$)

*Çocuk grubunun Hedef Eklem (-) grubunun Algılanan Fiziksel Görünüm puanı ortalamaları Hedef Eklem (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,019$)

*Hedef Eklem (-) ve Hedef Eklem (+) gruplarının Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve İletişim puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

Hedef eklem (-) grubun Ağrı ve Acı hissi hedef eklem (+) gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Eklem hasarının bu hastalarda ağrı ve acının önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir. Hedef eklem (+) grubun; hedef eklem (-) gruba göre kendi fiziksel görünümünü daha kötü hissettikleri anlaşılmıştır. Bunun sebebinin eklem hasarı olan çocuklarda ciddi yürüme problemlerinin sosyal yaşamda kendilerini etkilemesi, spor yapmakta zorlanma ve hareketsizlik nedeni ile kilo alımı ve kas yapısında zayıflama olması nedeni ile vücut şeklinde bozulma olmasına bağlanmaktadır.

	Hedef	Hedef	
	Eklem (-) n:27	Eklem (+) n:13	p
Ağrı ve Acı	37,5±19,09	57,41±22,54	0,009
Bulantı	83,7±16,38	90,38±12,66	0,204
İşlemsel Kaygı	48,15±27,38	75±23,07	0,004
Tedavi Kaygısı	52,47±37,54	83,97±19,68	0,007
Endişe	67,28±28,77	58,33±36	0,401
Bilişsel Sorunlar	60,74±31,25	56,92±22,78	0,697
Algılanan Fiziksel Görünüm	68,83±19,42	75±29,27	0,431
Ebeveyn İletişim	67,9±26,02	70,51±26,27	0,768

Tablo 8: Hedef eklem (-) ve (+) hasta gruplarının ebeveynleri tarafından yaşam kalite parametrelerinin değerlendirilmesi

*Ebeveyn grubunun Hedef Eklem (-) grubunun Ağrı ve Acı puanı ortalamaları Hedef Eklem (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,009)

*Ebeveyn grubunun Hedef Eklem (+) grubunun İşlemsel Kaygı puanı ortalamaları Hedef Eklem (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,004)

*Ebeveyn grubunun Hedef Eklem (+) grubunun Tedavi Kaygısı puanı ortalalamaları Hedef Eklem (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,007$)

*Hedef Eklem (-) ve Hedef Eklem (+) gruplarının Bulantı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim puan ortalalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

Ebeveynler açısından her iki grup arasında Bulantı, Endişe, Bilişsel Sorunlar, Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim puan ortalalamaları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Hedef eklem (+) olan grubun ebeveynleri kendi çocuklarının hedef eklem (-) gruba göre daha fazla Ağrı ve Acı duyduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde hedef eklem (+) grup ebeveynleri kendi çocuklarının hedef eklem (-) grup çocuklara göre girişimsel işlemlerden ve tedavi sürecinden daha fazla kaygı duyduklarını belirtmişlerdir.

	Hafif n:6	Orta n:11	Ağır n:23	p
Ağrı ve Acı	54,89±17,16	63,64±10,39	87,5±11,18	0,0001
Bulanti	86,67±5,16	82,73±16,79	89,13±11,04	0,376
İşlemsel Kaygı	70,83±24,58	74,24±28,98	79,71±19,6	0,643
Tedavi Kaygısı	88,89±17,21	87,12±16,82	92,75±14,72	0,596
Endişe	81,94±13,35	62,88±12,56	81,16±16,9	0,007
Bilişsel Sorunlar	80±18,17	50,91±18,68	70,87±22,04	0,013
Algılanan Fiziksel Görünüm	63,89±22,15	54,55±17,23	72,46±20,63	0,06
Çocuk İletişim	52,78±19,48	62,12±24,82	88,04±14,61	0,0001

		Bilişsel		
Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	Ağrı ve Acı	Endişe	Sorunlar	İletişim
Hafif / Orta	0,257	0,049	0,023	0,587
Hafif / Ağır	0,0001	0,993	0,604	0,001
Orta / Ağır	0,009	0,007	0,032	0,001

Tablo 9: 8-12 yaş grubu hafif, orta ve ağır hemofili hasta gruplarının yaşam kalite parametrelerinin karşılaştırılması

*Hafif seyirli hemofili hastalarının; orta hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre; Ağrı ve Acı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p=0.257$)

*Hafif seyirli hemofili hastalarının; ağır hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre; Ağrı ve Acı açısından daha az problem yaşadıkları saptanmıştır. ($p=0.0001$)

*Ağır seyirli hemofili hastalarının; orta hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre; Ağrı ve Acı açısından daha fazla problem yaşadıkları saptanmıştır. ($p=0.009$)

*Hafif seyirli hemofili hastaları ile ağır seyirli hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalar arasında Endişe duyulması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0.049$)

*Hem hafif hem de ağır seyirli hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastaların ise orta seyirli hemofili hastalarına göre daha fazla Endişe duydukları saptanmıştır. ($p=0.007$)

*Hafif seyirli hemofili hastalarının; orta hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre; Bilişsel Sorunlar açısından daha fazla problem yaşadıkları saptanmıştır. ($p=0.023$)

*Orta hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastaların ise, ağır hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre Bilişsel Sorunlar açısından daha az problem yaşadıkları saptanmıştır. ($p=0.032$)

*Ağır seyirli hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hasta grubunun İletişim parametreleri açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmasında diğer iki gruba göre anlamlı derecede iletişim sorunu yaşadıkları saptanmıştır. ($p=0.001$) Hafif ve orta seyirli hemofili hasta gruplarında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$)

Ağrı ve Acı duyma problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında; ağır tip hemofili hastalarının, orta ve hafif tip hemofili hastalarına göre daha fazla ağrı ve acı duyduğu sonucu çıkmaktadır. Endişe duyma problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında; hafif ve ağır hemofili grubun, orta tip hemofili grubuna göre daha endişeli olduğu sonucu çıkmaktadır. Bilişsel Sorunlar açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında; en fazla bilişsel sorunlar ile karşılaşılacak grubun hafif tip hemofili olduğu, en az karşılaşılacak grubun ise orta tip hemofili grubu olduğu sonucu çıkmaktadır. İletişim problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında ise; en çok iletişim sorunu yaşayan grup; ağır tip hemofili grubu olup, en az yaşayan grup ise hafif tip hemofili grubudur. Diğer taraftan Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı ve Algılanan Fiziksel Görünüm parametreleri açısından; gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.

	Hafif n:6	Orta n:11	Ağır n:23	p
Ağrı ve Acı	64,58±27,86	48,86±29,29	48,37±18,19	0,303
Bulantı	85,83±12,81	84,09±20,83	86,74±13,62	0,901
İşlemsel Kaygı	48,61±3,4	57,58±23,7	58,7±34,4	0,752
Tedavi Kaygısı	44,44±10,09	62,12±40,03	67,75±37,46	0,374
Endişe	73,61±19,31	51,52±44,54	68,12±24,7	0,260
Bilişsel Sorunlar	55±30,17	48,18±34,37	66,09±24,17	0,215
Algılanan Fiziksel Görünüm	62,5±11,49	81,82±21,02	67,75±24,66	0,154
Ebeveyn İletişim	55,56±22,15	66,67±26,87	73,19±25,86	0,321

Tablo 10: Hafif, orta ve ağır hemofili hasta gruplarının ebeveynleri tarafından yaşam kalite parametrelerinin değerlendirilmesi

*Ebeveyn grubunda; Faktör düzeyleri gruplarının Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p>0,05$)

Ebeveyn gruplarında; çocuklarının aksine; hafif, orta veya ağır hemofili nedeni ile takip edilmekte olmaları ile ilişkili olarak Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim parametrelerinde belirgin bir fark gözlemlenmemiştir.

5- TARTIŞMA

Hemofili hastalarının en önemli sorunu tekrarlayan kanama ataklarıdır. Çocukluk dönemlerinden itibaren kanama korkusu ve kanamaların neden olduğu eklem problemleri bu hastaların sedanter bir yaşam sürmesine neden olmaktadır. Sıklıkla alt ekstremitte eklemlerinde oluşan ve tekrarlayan kanamaların, ağrı ve şişlik oluşumuna, bunun sonucunda da eklemi hareketsiz tutma zorunluluğuna yol açması (2), hastaların bu dönemlerini büyük oranda istirahat ederek geçirmesinin en önemli nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde, hemofilikler çok nadir spor yapmakta, özellikle hemofilik artropatisi olan hastalar daha da nadir spor aktivitelerine katılmaktadırlar (3). Sedanter yaşam biçimi, kanamalara bağlı sürekli hastalık durumu ve tedavi alma zorunluluğu çocukluk yaşlarında kaslarda atrofi, büyüme gelişme geriliği gibi sorunlara yol açabilirse de ileriki yaşlarda obezite ve metabolik durumda bozuklukla sonuçlanabilmektedir. Bu fiziksel problemlerin sebep olduğu spordan kaçınma, sedanter yaşam, sık hastaneye gitmek zorunda kalmak, okul hayatında aksama, tekrarlayan ilaç kullanımı gibi nedenler psikososyal sorunlar meydana getirebilmekte, hastalarda ağrı ve acı nedeni ile endişe, tedavinin yararlılığı konusunda kaygı, okul derslerinden geri kalma ve sosyal ortamlardan uzaklaşma nedeni ile bilişsel sorunlar, tedavi süreci ve hastalığın yan etkileri nedeni ile algılanan fiziksel görünüm problemleri hastaların başlıca sorunları olabilmektedir. Son yıllarda virüs bulaşma riski açısından daha güvenilir kan ürünlerinin kullanılması, profilaktik olarak faktör konsantrelerinin kullanımıyla kanamaların önlenmesi ve kas eklem sorunlarının çözümü için daha etkin tedavi yöntemlerinin bulunması sonucunda hemofiliklerde yaşam beklentisi genel popülasyonunkine yaklaşmaktadır (170). Hemofilideki eğilimler dünya popülasyonu tarafından takip edilirse, 2050 yılı itibarıyla hemofiliklerin %20'si 60 yaşın üzerinde olacaktır (171). Bu nedenle yaş ortalaması artmakta olan bu hasta grubunun, yaşam kalite standartlarını belirlemek önem kazanmaktadır. Bu düşünceden yola çıkarak araştırmamızda 8-12 yaş grubundaki hemofilik hastaların ve ebeveynlerinin uluslararası geçerliliği olan yaşam kalite ölçeğini kullanarak yaşam kalite standartları değerlendirilmiştir.

Daha öncesinde hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalarla ilgili bir çok çalışma mevcuttur fakat yaşam kalite standartlarını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda ise; haftada 2 ila 3 kez hemofili nedeni ile profilaksi alan ve bu tedavilere alışan profilaksi (+) grup; profilaksi (-) gruba göre daha az ağrı ve acı duyduğunu belirtmişlerdir. Buna nazaran profilaksi (+) grup; profilaksi (-) gruba göre daha fazla hastaneye başvurdıkları için hastanede daha fazla problemlerle karşılaşabilmekte ve iletişim sorunları profilaksi (-) gruba göre daha fazla olmaktadır. Bu nedenle belirlenecek yeni profilaksi tedavi ve protokolleri ile hastaların hastaneye daha az başvurmaları sağlanabilir. Yeni yeni kullanıma girmekte olan uzun etkili faktör preparatları bu konuda olumlu etki yaratmaktadır. Profilaksi (-) ve profilaksi (+) gruplarının bulantı, işlemsel kaygı, tedavi kaygısı, endişe, bilişsel sorunlar ve algılanan fiziksel görünüm açısından aralarında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Profilaksi alan veya almayan hastaların ebeveyn grubu ise ağrı ve acı ile ilgili parametrelerde profilaksi (-) hastalar problem yaşadıklarını belirtse de ebeveynleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Profilaksi alan veya almayan hastaların ebeveyn grubu ise iletişim parametrelerinde çocuklara benzer şekilde profilaksi alan grup hastalarda daha fazla iletişim sorunları olduğunu belirtmektedirler. Profilaksi (-) ve profilaksi (+) gruplarının bulantı, işlemsel kaygı, tedavi kaygısı, endişe, bilişsel sorunlar ve algılanan fiziksel görünüm açısından aralarında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmamıza alınan hemofili hastalarından sadece 3 tanesi inhibitör (+) hemofili nedeni ile takip edilmekteydi. Bu hastalar da bilinen faktör 8 veya 9 deriveleri yerine faktör 7 tedavisi uygulanmakta olup düzenli hastaneye geldikleri için diğer inhibitör (-) grupla aralarında ağrı ve acı, bulantı, işlemsel kaygı, tedavi kaygısı, endişe, bilişsel sorunlar ve algılanan fiziksel görünüm ve iletişim puanı parametrelerinde bir farklılık gözlenmemiştir.

İnhibitör (-) ve (+) hemofilik hasta ebeveynlerinde ağrı ve acı, bulantı, işlemsel kaygı, tedavi kaygısı, endişe ve bilişsel sorunlar açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Fakat inhibitör (+) grubun ebeveynleri çocuklarının kendi fiziksel görünüm problemlerinin inhibitör (-) gruba göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca inhibitör (+) grubun ebeveynleri çocuklarının iletişim sorunlarının inhibitör (-) grup çocuklarına göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bunda inhibitör (+) grubun hastalığın komplikasyonlarından ve tedavinin zorluğundan daha fazla etkilendiğini çıkartabiliriz.

Hedef eklem (-) grubun ağrı ve acı hissi hedef eklem (+) gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Eklem hasarının bu hastalarda ağrı ve acının önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir. Hastaların tedavisindeki en önemli hedeflerden olan eklem hasarını önleme konusunun ön planda tutulması gerekmekte olup, erken tanı, tedavi ve düzenli profilaksi kullanımı ile bu durum engellenebilecektir. Hedef eklem (+) grubun; hedef eklem (-) gruba göre kendi fiziksel görünümelerini daha kötü hissettikleri anlaşılmıştır. Bunun sebebinin eklem hasarı olan çocuklarda ciddi yürüme problemlerinin sosyal yaşamda kendilerini etkilemesi, spor yapmakta zorlanma ve hareketsizlik nedeni ile kilo alımı ve kas yapısında zayıflama olması nedeni ile vücut şeklinde bozulma olmasına bağlanmaktadır. Çocukların bu fiziksel problemlerini düzeltebilmek için hastalıklarının imkan verdiği ölçüde profesyonel ekiplerle beraber çalışarak spora yönlendirilmesi gerektiği, hastaların sedanter yaşamdan uzaklaştırmak amacı ile gün içinde hafif egzersizlerin önerilebileceği ön plana çıkmıştır.

Ağrı ve acı duyma problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında; ağır tip hemofili hastalarının, orta ve hafif tip hemofili hastalarına göre daha fazla ağrı ve acı duyduğu sonucu çıkmaktadır. Endişe duyma problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında; hafif ve ağır hemofili grubun, orta tip hemofili grubuna göre daha endişeli olduğu sonucu çıkmaktadır. Bunun sebebinin diğer gruplara göre daha fazla hastaneye başvurmaları, hastanede kalış sürelerinin daha uzun oluşu, daha fazla tedaviye ihtiyaç duymaları olarak sıralanabilir. Bilişsel sorunlar açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında; en fazla bilişsel sorunlar ile karşılaşılacak grubun hafif tip hemofili olduğu, en az karşılaşılacak grubun ise orta tip hemofili grubu olduğu sonucu çıkmaktadır. Buradan çıkan sonuç neticesinde

hemofililerdeki bilişsel sorunların hastalık derecesi ile anlamlı ilişkisi gösterilememiştir. İletişim problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında ise; en çok iletişim sorunu yaşayan grup; ağır tip hemofili grubu olup, en az yaşayan grup ise hafif tip hemofili grubudur. Daha önce de belirttiğimiz gibi; belirlenecek yeni profilaksi tedavi ve protokolleri ile hastaların hastaneye başvuru sayıları, kalış süreleri, tedavi ihtiyaç ve komplikasyonlarının azalması sağlanabilir. Diğer taraftan bulantı, işlemsel kaygı, tedavi kaygısı ve algılanan fiziksel görünüm parametreleri açısından; gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.



6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Profilaksi alan ve almayan hemofili hastalarının yaşam kalite standartlarının değerlendirildiği çalışmamızda şu sonuçlara vardık:

1. Çocuk grubunun Profilaksi (+) grubunun Ağrı ve Acı puanı ortalalamaları Profilaksi (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,038$)
2. Profilaksi (+) grubunun İletişim puanı ortalalamaları Profilaksi (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,002$)
3. Profilaksi (-) ve Profilaksi (+) gruplarının Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm puan ortalalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)
4. Ebeveyn grubunun Profilaksi (-) ve Profilaksi (+) gruplarının Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm puan ortalalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)
5. Profilaksi (+) grubunun İletişim puanı ortalalamaları Profilaksi (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,046$)

6. Çocuk grubunun İnhibitör (-) ve İnhibitör (+) gruplarının Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim puanı puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

7. Ebeveyn grubunun İnhibitör (-) ve İnhibitör (+) gruplarının Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe ve Bilişsel Sorunlar puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

8. İnhibitör (+) grubunun Algılanan Fiziksel Görünüm puanı ortalamaları İnhibitör (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,036$)

9. İnhibitör (+) grubunun İletişim puanı ortalamaları İnhibitör (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,045$)

10. Çocuk grubunun Hedef Eklem (-) grubunun Ağrı ve Acı puanı ortalamaları Hedef Eklem (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,025$)

11. Çocuk grubunun Hedef Eklem (-) grubunun Algılanan Fiziksel Görünüm puanı ortalamaları Hedef Eklem (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,019$)

12. Hedef Eklem (-) ve Hedef Eklem (+) gruplarının Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve İletişim puan ortalalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

13. Ebeveyn grubunun Hedef Eklem (-) grubunun Ağrı ve Acı puanı ortalalamaları Hedef Eklem (+) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,009$)

14. Ebeveyn grubunun Hedef Eklem (+) grubunun İşlemsel Kaygı puanı ortalalamaları Hedef Eklem (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$)

15. Ebeveyn grubunun Hedef Eklem (+) grubunun Tedavi Kaygısı puanı ortalalamaları Hedef Eklem (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,007$)

16. Hedef Eklem (-) ve Hedef Eklem (+) gruplarının Bulantı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim puan ortalalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$)

17. Hafif seyirli hemofili hastalarının; orta hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre; Ağrı ve Acı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p=0.257$)

18. Hafif seyirli hemofili hastalarının; ağır hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre; Ağrı ve Acı açısından daha az problem yaşadıkları saptanmıştır. (p=0.0001)

19. Ağır seyirli hemofili hastalarının; orta hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre; Ağrı ve Acı açısından daha fazla problem yaşadıkları saptanmıştır. (p=0.009)

20. Hafif seyirli hemofili hastaları ile ağır seyirli hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalar arasında Endişe duyulması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p=0.049)

21. Hem hafif hem de ağır seyirli hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastaların ise orta seyirli hemofili hastalarına göre daha fazla Endişe duydukları saptanmıştır. (p=0.007)

22. Hafif seyirli hemofili hastalarının; orta hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre; Bilişsel Sorunlar açısından daha fazla problem yaşadıkları saptanmıştır. (p=0.023)

23. Orta hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastaların ise, ağır hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hastalara göre Bilişsel Sorunlar açısından daha az problem yaşadıkları saptanmıştır. (p=0.032)

24. Ağır seyirli hemofili nedeni ile takip edilmekte olan hasta grubunun İletişim parametreleri açısından yapılan istatistiksel karşılaştırmasında diğer iki gruba göre anlamlı derecede iletişim sorunu yaşadıkları saptanmıştır. ($p=0.001$) Hafif ve orta seyirli hemofili hasta gruplarında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p>0.05$)

25. Ebeveyn grubunda; Faktör düzeyleri gruplarının Ağrı ve Acı, Bulantı, İşlemsel Kaygı, Tedavi Kaygısı, Endişe, Bilişsel Sorunlar ve Algılanan Fiziksel Görünüm ve İletişim puan ortalalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p>0,05$)

Hemofili nedeni ile profilaksi alan ve almayan hastaların ve ebeveynlerinin yaşam kalite standartlarını değerlendirdiğimizde;

Profilaksi (+) grup; profilaksi (-) gruba göre daha fazla hastaneye başvurdukları için hastanede daha fazla problemlerle karşılaşabilmekte ve iletişim sorunları profilaksi (-) gruba göre daha fazla olmaktadır. Bu nedenle belirlenecek yeni profilaksi tedavi ve protokolleri ile hastaların hastaneye daha az başvurmaları sağlanabilir.

İnhibitör (+) grubun ebeveynleri çocuklarının kendi fiziksel görünüm problemlerinin inhibitör (-) gruba göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca inhibitör (+) grubun ebeveynleri çocuklarının iletişim sorunlarının inhibitör (-) grup çocuklarına göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bunda inhibitör (+) grubun hastalığın komplikasyonlarından ve tedavinin zorluğundan daha fazla etkilendiğini çıkartabiliriz.

Hedef eklem (-) grubun ağrı ve acı hissi hedef eklem (+) gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Eklem hasarının bu hastalarda ağrı ve acının önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir. Hastaların tedavisindeki en önemli hedeflerden olan eklem hasarını önleme konusunun ön planda tutulması gerekmekte olup, erken tanı, tedavi ve düzenli profilaksi kullanımı ile bu durum engellenebilecektir. Hedef eklem (+) grubun; hedef eklem (-) gruba göre kendi fiziksel görünümünü daha kötü hissettikleri anlaşılmıştır. Bunun sebebinin eklem hasarı olan çocuklarda ciddi yürüme

problemlerinin sosyal yaşamda kendilerini etkilemesi, spor yapmakta zorlanma ve hareketsizlik nedeni ile kilo alımı ve kas yapısında zayıflama olması nedeni ile vücut şeklinde bozulma olmasına bağlanmaktadır. Çocukların bu fiziksel problemlerini düzeltebilmek için hastalıklarının imkan verdiği ölçüde profesyonel ekiplerle beraber çalışılarak spora yönlendirilmesi gerektiği, hastaların sedanter yaşamdan uzaklaştırmak amacı ile gün içinde hafif egzersizlerin önerilebileceği ön plana çıkmıştır.

Endişe duyma problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında; hafif ve ağır hemofili grubun, orta tip hemofili grubuna göre daha endişeli olduğu sonucu çıkmaktadır. Bunun sebebinin diğer gruplara göre daha fazla hastaneye başvurmaları, hastanede kalış sürelerinin daha uzun oluşu, daha fazla tedaviye ihtiyaç duymaları olarak sıralanabilir.

İletişim problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında ise; en çok iletişim sorunu yaşayan grup; ağır tip hemofili grubu olup, en az yaşayan grup ise hafif tip hemofili grubudur. Daha önce de belirttiğimiz gibi; belirlenecek yeni profilaksi tedavi ve protokolleri ile hastaların hastaneye başvuru sayıları, kalış süreleri, tedavi ihtiyaç ve komplikasyonlarının azalması sağlanabilir.

Hemofili takibi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Konsültasyonlar nedeniyle çok sayıda uzmanla çalışmak hem hemofilikler hem de yakınları için yılgınlık oluşturmaktadır. Bunun önlenmesi için hemofili merkezleri kurulması, hastaların buralarda düzenli takibi ve tüm sorunlarının giderilmesine yönelik tedavilerinin yapılması fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik halinin sağlanması için gerekli görülmektedir.

7-KAYNAKLAR

1. Roberts HR, Escobar M, White II GC. Hemophilia A and hemophilia B. In: Williams Hematology. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT (eds). 7th ed. McGraw-Hill Medical, 2001: 1867-86.
2. Gamble JG, Bellah J, Rinsky LA, Glader B. Arthropathy of the ankle in hemophilia. J Bone Joint Surg Am. 1991 Aug;73(7):1008-15.
3. Tlacuilo-Parra A, Morales-Zambrano R, Tostado-Rabago N, Esparza-Flores MA, Lopez-Guido B, Orozco-Alcala J. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children. Br J Haematol. 2008 Mar; 140(5):562-7.
4. Philip Lanzkowsky. Disorders of Coagulation. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition, New York, 2005; 295-322.
5. Hoffman MH, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Hemost 2001; 85: 958 -65.
6. Müftüoğlu M. Klinik Hematoloji. 4. Baskı. Şahin Yayıncılık ve Dağıtım Diyarbakır. 1995: 495-573.

7. Corrigan JJ. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: Nelson Textbook of pediatrics, 17 th Ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson Hal B (eds.) Saunders Co, Philadelphia, 2004: 1651-60.
8. Zülfıkar B. Hemofili (Bölüm I). İçinde: Zülfıkar B. Hemofili El Kitabı. İstanbul: Türkiye Hemofili Derneği Yayınları 1997: 1-43.
9. Rosner F. Hemophilia in classic Rabbinic texts. J Hist Med Allied Sci. 1994;49:240–50.
10. Bolton-Maggs PHB and Pasi RJ. Hemophilias A and B. Lancet, 2003; 361: 1801-8.
11. Patek AJ. Hemophilia II: Some properties of a substance obtained from normal plasma effective in accelerating the clotting of hemophilic blood. J Clin Invest. 1937;16:113–24.
12. Patton LL. Bleeding and Clotting (Chapter 17). Greenberg MS, Glick M. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment. 10th ed. Hamilton: BC Decker Inc. 2003: 454-78.
13. Pekçelen Y. Hemostaz Bozuklukları (21. Bölüm). İçinde: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T. Klinik Hematoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2003: 347-92.

14. Gürçay E, Ekşioğlu E , Çakıcı A. Hemofilik artropati ve rehabilitasyon, Artroplasti artroskopik cerrahi / Journal of artroplasty & arthroscopic surgery 2003;Vol.4 no.3: 188-93.

15. www.wfh.org

16. www.turkhemoder.org

17. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 2.Nobel kitapevi 1990.

18. Ananyeva NM, Kouivskaia D, Shima M, Saenko EL, Catabolism of the Coagulation Factor VIII, Trends Cardiovasc Med 2001;11:251-7.

19. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, Vehar GA, Capon DJ, Lawn RM. Characterisation of the human factor VIII gene. Nature. 1984 Nov 22 28;312(5992):326-30.

20. Becker J, Schwaab R, Möller-Taube A, Schwaab U, Schmidt W, Brackmann HH, et al. 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;58:657–70.

21. Marco Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, Ludwig M, Fregin A, Eigel A, et al. Somatic Mosaicism in Hemophilia A: A Fairly Common Event. *Am. J. Hum. Genet* 2001;69:75-87.
22. El-Maarri O, Kavaklı K, Çağlayan SH. Intron 22 inversions in the Turkish haemophilia A patients: prevalence and haplotype analysis. *Haemophilia* 1999;3:169-73.
23. Schneppenheim R, Budde U, Obser T, Brassard J, Mainusch K, Ruggeri ZM, et al. Expression and characterization of vonWillebrand factor dimerization defects in different types of von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97: 2059-66.
24. Çilingir O, Müslümanoğlu MH, Özdemir M, Kavaklı K, Solak M, Artan S. Türk hemofili B hastalarında faktör IX geni mutasyonları. *The Medical Journal of Kocatepe* 2005; 6: 1-6.
25. York JR. Endocrine and hemoglobin arthropaties, hemophilia. In: Klippel JH, Dieppe PA, ed. *Rheumatology*. Mosby 1994:21.1-21.5.
26. 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 Jan;73(1):22-8.
27. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991 Aug;50(8):588-91.

- 28.** White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001; 85:560.
- 29.** Arkin S. Hemostatic disorders. In. Lansowsky P (eds) *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th ed., New York: Elsevier Academic Press, 2005: 295-328.
- 30.** Di Michele D. Hemophilia 1996: New approach to an old disease. *Ped. Clin North Am*, 1996;43:709-37.
- 31.** Resnick D: Bleeding Disorders. In *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia, WB Saunders, 1989;715-24.
- 32.** Rodriguez-Merchan EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Jul;(328):7-13.
- 33.** Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia* 2007;13 (suppl.3): 1-3.
- 34.** Mortazavi S M J, Asadollahi S, Farzan M, Shahrīan S, Aghılı M, Izadyar S, Lak M, 32P colloid radiosynovectomy in treatment of cronic haemophilic synovitis: İran experience. *Haemophilia* 2007 ; 13:182-8.

- 35.** Harris S, Boggio L N. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. *Haemophilia* 2006 ; 12: 237-40.
- 36.** Riske B. Sports and exercise in haemophilia:benefits and challenges. *Haemophilia* 2007;13 (suppl.2): 29-30.
- 37.** Wittmeier K. Enhancing lifestyle for individuals with haemophilia through physical activity and exercise:physiotherapy *Haemophilia* 2007; 13 (suppl.2):31-7.
- 38.** Hilberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel H.H.W. and Schramm W. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. *Haemophilia* 2003; 9: 86-93.
- 39.** Broderick C.R, Herbert R.D, Latimer J, Curtin J.A, Selvadurai H.C, The effect of an exercise intervention on aerobic fitness , strength and quality of life in children with haemophilia ,*BMC Blood Disorders* 2006;6:21-5.
- 40.** Buzzard B.M, Physiotherapy, rehabilitation and sports in countries with limited replacement coagulation factor supply, *Haemophilia*, 2007 13(suppl. 2): 44-6.
- 41.** EL-Sayed MS, Sale C, Jones WGP, Chester M, Blood hemostasis in exercise and training, *Medicine Science in Sports & Exercise*, 2000; Vol.32, no.5,918-25.

42. Ribeiro J, Almeida-Dias A, Ascens_ o A, Magalh_ es J, Oliveira A.R, Carlson J, Mota J, Appell H.J, Duarte J, Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents, *Journal of Science and Medicine in Sport* , 2007;10:164-9.
43. Ak G. Hemofili hastalarında ağız ve diş sağlığı. *Dişhekimliği Dergisi* 2003; 52: 241-5.
44. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year singlecentre PUP study. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (suppl 3): S166–70.
45. Ljunf RCR. Prenatal diagnosis of hemophilia. *Bailliere's. Clin Haematol* 1996;9:243-57.
46. Briet E, Bertina RM, van Tilburg NH, Veltkamp JJ. Hemophilia B Leyden: a sex-linked hereditary disorder that improves after puberty. *N Engl J Med* 1982; 306: 788–90.
47. Reijnen MJ, Maasdam D, Bertina RM, Reitsma PH. Haemophilia B Leyden: the effect of mutations at position +13 on the liver-specific transcription of the factor IX gene. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: 341–8.
48. Rodriguez-Merchan EC. Common orthopaedic problems in haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5 (suppl 1): 53–60.

- 49.** Gitschier J, Lawn RM, Rotblat F, Goldman E, Tuddenham EGD. Antenatal diagnosis and carrier detection of haemophilia A using factor VIII gene probe. *Lancet* 1985;1:1093-4.
- 50.** Rodeck, C.H., Morsman, J.M.: First trimester chorion biopsy. *Br Med Bull*, 1983; 39: 338-42.
- 51.** Pool JG, Hershtald EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin in precipitate. *Nature* 1964;203:312.
- 52.** Franchini M, Coppola A, Molinari AC, et al. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15: 578-86.
- 53.** Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias-from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1773-9.
- 54.** Lepatan LMP, Hernandez FG, Montoya MM, Ong JB, Rodriguez EV, Chua MN. Cryoprecipitate-removed plasma “cryo-removed plasma” as a source of factor IX in the treatment of hemophilia B. *Haemophilia* 2004;10:254-8.
- 55.** American Association of Blood Banks. Technical Manual. 13th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 1999.

- 56.** Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, et al.; Italian Association of Hemophilia centers. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia* 2010; 16: 437-46.
- 57.** Rotblat F, Goodall AH, O'Brien DP, et al. Monoclonal antibodies to human procoagulant factor VIII. *J Lab Clin Med.* 1983;101:736-46.
- 58.** Farrugia A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. *Haemophilia* 2004;10:334-40.
- 59.** Brettler DB, Levine PH. Factor concentrates for treatment of hemophilia: which one to choose? *Blood* 1989;73:2067-73.
- 60.** Mannucci PM. Clinical evaluation of viral safety coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox Sang* 1993;64:197-203.
- 61.** Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl 3): 10-8.
- 62.** Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature.* 1984;312:326-30.

- 63.** Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, et al. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature*. 1984; 312:342–7.
- 64.** White GC, McMillan CW, Kingdon HS, et al. Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic hemophilia. *N Engl J Med*. 1989;323:166–70.
- 65.** Schwartz RS, Abilgaard CF, Aledort LM, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia. *N Engl J Med*. 1990;323:1800–5.
- 66.** Mitterer A, Kaliwoda M, Kumar HPM, et al. Recombinant FVIII manufactured without the use of animal/human derived substances (rAHF-PFM). [Abstract]. *Blood*. 2002;100:92b.
- 67.** Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, et al. Sucrose formulated recombinant antihemophilia factor FVIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy. *Thromb Haemost*. 2000;83:811–6.
- 68.** Tarantino MD, Navale LM, Bray GL, et al. Clinical evaluation of a new generation recombinant FVIII, plasma/albumin-free method (rAHF-PFM). [Abstract]. *Blood*. 2002;100:493a.
- 69.** Brettler DB. Recombinant coagulation factor products. *Haemophilia* 1995;1:155-8.

70. Gomperts E, Lundblad R, Adamson R. The manufacturing process of recombinant factor VIII, recombinate. *Transfus Med Rev* 1992;6:247-51.

71. White G, Beeba A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost* 2000;78:261-5.

72. Schulman S. A treapeutic alternative for haemophiliacs with inhibitors. *Acta Paediatr.* 1992;81:564 – 5.

73. Rossbach HC. Review of antihemophilic factor injection for the routine prophylaxis of bleeding episodes and risk of joint damage in severe hemophilia

A. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 59-68

74. Kren BT, Parashar B, Bandyopadhyay P, Chowdhury NR, Chowdhury JR, Steer CJ. Correction of the UDP- glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10349–54.

75. Pasi KJ. Gene therapy for haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 115: 744–57.

76. Pipe SW, Saint-Remy JM, Walsh CE. New high-technology products for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 56-63.

- 77.** Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995;74:486-92.
- 78.** Suwannuraks M, Chuansumrit A, Sriudomporn N. The use of fibrin glue as an operative sealant in dental extraction in bleeding disorder patients. *Haemophilia* 1999;5:106-8.
- 79.** Kavaklı K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5:392-6.
- 80.** Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res* 2008;36:163-70.
- 81.** Kurt M, Disibeyaz S, Akdogan M, Sasmaz N, Aksu S, Haznedaroglu C. Endoscopic application of Ankaferd Blood Stopper as a novel experimental treatment modality for upper gastrointestinal bleeding: A case report. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2156-8.
- 82.** Cipil HS, Kosar A, Kaya A, et al. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. *Clin Appl Thromb Hem* 2009;15:270-6.
- 83.** Kosar A, Cipil HS, Kaya A, et al. The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antitrombotic drug induced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat bleeding model. *Blood Coagul Fibrin* 2009;20:185-90.

84. Canatan D, Savaş Ç, Kubulu AE, ve ark. İnhibitörlü hemofili A hastasında RFVIIA ve Ankaferd kullanımı. 34. Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Özet Kitabı, İzmir, 2008;B056.

85. Zulfikar OB, Emiroglu HH, Kebudi R. Nasogastric application of topical Ankaferd Blood Stopper for bleeding from primary esophageal adenocarcinoma in a child with disseminated intravascular coagulation. Dig Liver Dis. 2011;43(3):247-8.

86. Aledort LM. New approaches to management of bleeding disorders. Hospital Praticce 1989; 207-26.

87. Dural Özalp EA: Farmakoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 139-592.

88. Nilsson IM. Desmopressin (DDAVP) treatment. In: Nilson IM, ed. Hemophilia sweeden: Pharmacia products 1994.p.75.

89. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 1992; 232: 25–32.

90. Yee TT, Beeton K, Griffioen A, et al. Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. Haemophilia 2002; 8: 76–82.

- 91.** Van Den Berg HM, Fischer K, Van Der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia* 2002; 8 (suppl 2): 43–6.
- 92.** Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 561–5.
- 93.** 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: 515–22.
- 94.** Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K, et al. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia* 2000; 6: 619–24.
- 95.** Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1996; 92: 973–8.
- 96.** Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 1994; 236: 391–9.

- 97.** Abdelrazik N, Reda M, El-Ziny M, et al. Evaluation of bone mineral density in children with hemophilia: Mansoura University children hospital (MUCH) experience, Mansoura, Egypt. *Hematology*. 2007;12:431–7.
- 98.** Khawaji M, Akesson K, Berntorp E. Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. *Haemophilia*. 2009;15:261–6.
- 99.** Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year singlecentre PUP study. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (suppl 3): S166–70.
- 100.** Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001; 7: 99–102.
- 101.** Babu R, Spicer RD. Implanted vascular access devices (ports) in children: complications and their prevention. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 50–3.
- 102.** Bollard CM, Teague LR, Berry EW, Ockelford PA. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000;6: 66–70.
- 103.** Santagostino E, Gringeri A, Muca-Perja M, Mannucci PM. A prospective clinical trial of implantable central venous access in children with haemophilia. *Br J Haematol* 1998; 102: 1224–8.

- 104.** Collins PW, Khair KS, Liesner R, Hann IM. Complications experienced with central venous catheters in children with congenital bleeding disorders. *Br J Haematol* 1997; 99: 206–8.
- 105.** Blanchette VS, al-Musa A, Stain AM, Filler RM, Ingram J. Central venous access catheters in children with haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7 (suppl 1): 39–44.
- 106.** Journeycake JM, Quinn CT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood* 2001; 98: 1727–31.
- 107.** Donadel-Claeyssens S. Current coordinated activities of the PED-NET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia*. 2006;12:124–7.
- 108.** Gilchirs GS, Piepgras DG, Roskos RR. Neurologic complications in hemophilia. In *Hemophilia in the Child and Adult*. Ed MW Hilgartner, C, Pochedly. Raven Press, New York 1989:56-65.
- 109.** Meyers RD, Adams W, Dardick K, Jeinisch J, Reyn FV, Renna T, McIntyre OR. The social and economic impact of hemophilia- A survey of 70 cases in Vermont and New Hampshire. *AJPH* 1972; 4 (April): 530-5.
- 110.** Öztürk M, Zülfikar B, Sayar K, Uğurad I, Zoroğlu S, Tüzün Ü, Elemek A. Hemofilili çocuklar ve annelerinde emosyonel zorlanma. *Yeni Symposium* 2005; 43(4): 157-62.

- 111.** Mannucci PM, Capitanio A, Del Ninno E, Colombo M, Pareti F, Ruggeri ZM. Asymptomatic liver disease in haemophiliacs. *J Clin Pathol* 1975;28:620-4.
- 112.** Craske J, Dilling N, Stern D. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. *Lancet* 1975; 2: 221-3.
- 113.** Craske J, Kirk P, Cohen B, Vandervelde EM. Commercial factor VIII associated hepatitis, 1974-75, in the United Kingdom: a retrospective survey. *J Hyg (Lond)* 1978; 80: 327-36.
- 114.** Mannucci PM, Ronchi G, Rota L, Colombo M. A clinicopathological study of liver disease in haemophiliacs. *J Clin Pathol* 1978; 31: 779-83.
- 115.** Hay CR, Preston FE, Triger DR, Underwood JC. Progressive liver disease in haemophilia: an understated problem? *Lancet* 1985; 1: 1495-8.
- 116.** Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JC, Rice KM, Triger DR. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; 94: 746-52.
- 117.** Lee C, Dusheiko G. The natural history and antiviral treatment of hepatitis C in haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 322-9.

118. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002; 100:1584–9.

119. Lethagen S, Widell A, Berntorp E, Verbaan H, Lindgren S. Clinical spectrum of hepatitis C-related liver disease and response to treatment with interferon and ribavirin in haemophilia or von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2001; 113: 87–93.

120. Evatt BL, Farrugia A, Shapiro AD, Wilde JT. Haemophilia 2002: emerging risks of treatment. *Haemophilia* 2002; 8: 221–9.

121. Prowse C, Ludlam CA, Yap PL. Human parvovirus B19 and blood products. *Vox Sang* 1997; 72: 1–10.

122. Yee TT, Cohen BJ, Pasi KJ, Lee CA. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by clotting factor concentrate. *Br J Haematol* 1996; 93:457–9.

123. Racoosin JA, Kessler CM. Bleeding episodes in HIV-positive patients taking HIV protease inhibitors: a case series. *Haemophilia* 1999; 5: 266–9.

124. Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia* 2000; 6:487–90.

- 125.** Wilde JT, Lee CA, Collins P, Giangrande PL, Winter M, Shiach CR. Increased bleeding associated with protease inhibitor therapy in HIV-positive patients with bleeding disorders. *Br J Haematol* 1999; 107: 556–9.
- 126.** Rizza CR, Spooner RJ, Giangrande PL. Treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981–1996. *Haemophilia* 2001; 7: 349–59.
- 127.** Hay CR. Factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 1995;1(suppl 3):14-21.
- 128.** Brettler DB. Inhibitors in congenital haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 319–29.
- 129.** Goodeve AC, Peake IR. The molecular basis of hemophilia A: genotypephenotype relationships and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29:23–30.
- 130.** Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2001;7:346–8.
- 131.** Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systemic review. *Haemophilia*. 2003;9:418–435.
- 132.** Lusher J, Abilgaard C, Arkin S, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia

A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost.* 2004;24:574–83.

133. Nilsson IM, Berntorp E, Zetterval O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988;318:947-50.

134. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 912–8.

135. Brackmann HH, Effenberger E, Hess L, Schwaab R, Oldenburg J. NovoSeven in immune tolerance therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 (suppl 1): S39–44.

136. Schneiderman J, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2004;10:347-51.

137. Petrini P, Klementz G. Treatment of acute bleeds with recombinant activated factor VII during immune tolerance therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (suppl 1): S143–6.

138. Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Kjellberg B, Nilsson IM. Tolerance induction using the Malmo treatment model 1982–1995. *Haemophilia* 1999; 5: 32–9.

139. DiMichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. Haemophilia 2002; 8: 280–7.

140. Damiano ML, Hutter JJ Jr. Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. Haemophilia 2000; 6: 526–32.

141. Fidaner C,(2004) Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kavramı.1.Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu Program ve Özet Kitabı s.1-3

142. Pınar R. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin kullanımı Sağlıkta Birikim; 2006;1(2):71-76

143. Acaray A, Pınar R. Kronik Hemodiyaliz Hastalarının Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi C.Ü.Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2004, 8(1):

144. Muldoon MF, Barger SD, Flory JD et al. What are Quality of Life measurements measuring? BMJ 1998; 316: 542.

145. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health related quality of life. JAMA, 1995; 59.

- 146.** Leidy NK. Functional status and the forward progress of merry go-rounds. Toward a coherent analytical framework. *Nurse Res* 1994; 43: 196.
- 147.** Flanagan JC. A research approach to improving our quality of Life. *Am Psychocol* 1978; 33.
- 148.** 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.
- 149.** Anderson KL. The Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Quality of Life. *Nurse Res Health* 1995; 18: 547.
- 150.** Moody L, McCormick K, Williams A. Disease and symptom severity, functional status and quality of life in chronic bronchitis and emphysem. *J Behav Med* 1990;13: 297.
- 151.** Ware JE. The Status of Health Assessment 1994. *An Rev Pub Health* 1995; 16: 327.
- 152.** Tesla MA, Nackley JF. Methods for Quality of Life Studies. *An Rev Public Health* 1994; 15: 535.

153. Fitzpatrick R. “Quality of Life Measures in Health Care”, Applications and Issues in Assessment BMJ 1992; 305: 1074-1077.

154. Taşçı S. “Kronik Böbrek Yetmezliğindeki Hastaların Yaşam Kaliteleri”, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1998.

155. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. Health Technol Assess 2001;5:1-156.

156. Üneri Ö, Memik NÇ. Çocuklarda Yaşam Kalitesi Kavramı ve Yaşam Kalitesi Ölçeklerinin Gözden Geçirilmesi, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2007 14(1):48-56

157. Eser E. (2004) Yaşam Kalitesinin Sınıflandırılması ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Ölçümü 1.Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu Program ve Özet Kitabı s.4-6

158. NÇ Memik, B Ağaoğlu, A Coşkun, Ög Üneri, I Karakaya Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin 13-18 Yaş Ergen Formunun Geçerlik ve Güvenilirliği Türk Psikiyatri Dergisi 2007;18(4):353-363

159. Eser E, Yüksel H, Baydur H, Erhart M, Saatli G, Özyurt BC Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-KINDL) Türkçe Sürümünün Psikometrik Özellikleri Türk psikiyatri dergisi 2008;19(4) 409-417

- 160.** Harding L. Children's quality of life assessment: A review of generic and health related quality of life measures completed by children and adolescents. *Clin Psychol Psychother* 2001;8:79-96.
- 161.** Eiser C. Children's quality of life measures. *Arch Dis Child* 1997;77:350-4.
- 162.** Fekkes M, Theunissen NCM, Brugman E. Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: A health-related quality of life instrument for 1-5 year old children. *Qual Life Res* 2000;9:961-2.
- 163.** Matza LS, Swensen AR, Flood EM. Assessment of Health-Related Quality of Life in Children: A review of conceptual, methodological and regulatory issues. *Value Health* 2004;7:79-92.
- 164.** Rebok G, Riley A, Forrest C. Elementary school-aged children's reports of their health: a cognitive interviewing study. *Qual Life Res* 2001;10:59-70.
- 165.** Eiser C, Mohay H, Morse R. The measurement of quality of life in young children. *Child Care Health Dev* 2000;26:401-14
- 166.** Wallander JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurement in children and adolescents: Issues, instruments and applications. *J Clin Psychol* 2001;57:571-585.

167. Eiser C, Cotter I, Oades P. Health-related quality of life measures for children. *Int J Cancer* 1999;12:87-90.

168. Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed M-J. Kidscreen group. Generic health related quality of life instruments in children and adolescent: a qualitative analysis of content. *J Adolesc Health* 2004;34:37-45.

169. Theunissen NC, Vogels TG, Koopman HM. The proxy problem: child versus parent report in health-related quality of life research. *Qual Life Res* 1998;7:387-97.

170. Ragni MV. Aging in haemophilia: Getting to the heart of the matter. *Thromb Haemost.* 2011 Jan; 12:105(2).

171. Population Division, DESA, United Nations World Population Ageing 1950–2050: Executive Summary. Available at:
http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/62executivesummary_english.pdf. Accessed November 28, 2010.

8.EK-1

PEDİATRİK YAŞAM KALİTESİ ENVANTERİ

ÇOCUK RAPORU (8-12 YAŞ)

YÖNERGELER

Senin hastalığına sahip olan çocuklar zaman zaman özel sorunlar yaşarlar. Lütfen bize son bir ay içerisinde her bir sorunu ne oranda yaşadığını aşağıdakilerden birini daire içerisine alarak belirleyebilir misin:

0 Hiçbir zaman sorun değil

1 Nadiren sorun

2 Bazen sorun

3 Sıklıkla sorun

4 Her zaman sorun

Doğru veya yanlış cevap yoktur.

Eğer soruyu anlamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıda verilen sorunlar seni ne kadar rahatsız etti?

AĞRI VE ACI (ile ilgili sorunlarım...)	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1.Eklemlerim ve/veya kaslarımda ağrı ve sızı (acı) hissediyorum					
2.Çok şiddetli ağrım var					
BULANTI (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Tıbbi tedavi ile birlikte midemde rahatsızlık oluyor					
2.Yemeklerden çok iyi tat alamıyorum					
3.Tıbbi tedavileri düşündüğümde midemde rahatsızlık oluyor					
4.Yemek yiyemeyecek kadar midem rahatsız oluyor					
5.Bazı yiyecekler ve kokular midemi rahatsız ediyor					
İŞLEMSEL KAYGI (ile ilgili sorunlarım...)					
1.İğne ile yapılan uygulamalarda (örn: enjeksiyonlar, kan testleri, IV uygulama) ağrılarım oluyor					
2.Kan testleri yaptırmam gerektiğinde korkuyorum					
3.İğne ile yapılacak uygulamalardan (örn: enjeksiyon, kan testleri, IV uygulama) korkuyorum					
TEDAVİ KAYGISI (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Doktoru görmek için beklerken korkuyorum					
2.Doktora gitmem gerektiğinde korkuyorum					
3.Hastaneye gitmem gerektiğinde korkuyorum					
ENDİŞE (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Tıbbi tedavinin yan etkileri olacak diye endişe duyuyorum					
2. Tıbbi tedavinin beni iyileştirip iyileştirmeyeceği konusunda endişe duyuyorum					
3.Hastalığımın tekrarlamasından veya belirtilerinin olmasından endişe duyuyorum					
BİLİŞSEL SORUNLAR (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Bazı şeyler bana sıkıntı verdiğinde ne yapacağıma karar vermek benim için çok zor oluyor					

2. Matematik problemleri çözme konusunda sorunlarım var					
3. Okul ödevlerimi veya sınav kağıtlarımı yazma konusunda sorunlarım var					
4. Dikkatimi yoğunlaştırma konusunda sorun yaşıyorum					
5. Okuduğumu hatırlamakta güçlük çekiyorum					
ALGILANAN FİZİKSEL GÖRÜNÜM (ile ilgili sorunlarım...)					
1. Kendimi güzel hissetmiyorum					
2. Diğer insanların yara izlerimi görmesinden hoşlanmıyorum					
3. Diğer insanların vücudumu görmesinden utanıyorum					
İLETİŞİM (ile ilgili sorunlarım...)					
1. Doktorlarıma ve hemşirelerime kendimi nasıl hissettiğimi söylemekte güçlük çekiyorum					
2. Doktorlarıma ve hemşirelerime soru sormakta güçlük çekiyorum					
3. Diğer insanlara hastalığımı anlatmakta güçlük çekiyorum					

PEDİATRİK YAŞAM KALİTESİ ENVANTERİ
ÇOCUKLAR İÇİN EBEVEYN RAPORU (8-12 YAŞ)

YÖNERGELER

Çocuğunuz zaman zaman hastalığına bağlı özel sorunlar yaşar. Takip eden sayfada çocuğunuz için sorun oluşturabilecek durumlar listelenmiştir. Son bir ay içerisinde bu durumlardan her birinin ne kadar sorun oluşturduğunu aşağıdakilerden birini daire içine alarak belirtiniz:

- 0** Hiçbir zaman sorun değil
- 1** Nadiren sorun
- 2** Bazen sorun
- 3** Sıklıkla sorun
- 4** Her zaman sorun

Doğru veya yanlış cevap yoktur.

Eğer soruyu anlamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıda verilen sorunları çocuğunuzda ne kadar yaşadınız?

AĞRI VE ACI (ile ilgili sorunları...)	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1.Eklem ve/veya kaslarında ağrı olur					
2. Çok şiddetli ağrısı olur					
BULANTI (ile ilgili sorunları...)					
1.Tıbbi tedavisi sırasında bulantısı olur					
2.Yiyeceklerden çok iyi tat alamaz					
3.Tıbbi tedaviyi düşünürken bulantısı olur					
4.Yiyeceklere karşı aşırı bulantı hisseder					
5.Bazı tatlar ve kokular bulantıya neden olur					
İŞLEMSEL KAYGI (ile ilgili sorunları...)					
1.İğne ile yapılan uygulamalar onda (örn:enjeksiyonlar, kan testleri, IV uygulamalar) ağrıya neden olur					
2.Kan testleri sırasında kaygı duyar					
3.İğne uygulamaları (örn: enjeksiyonlar, kan testleri, IV uygulamalar) sırasında kaygı duyar					
TEDAVİ KAYGISI (ile ilgili sorunları...)					
1.Doktoru görmek için beklerken kaygı duyar					
2.Doktora gitme konusunda kaygı duyar					
3.Hastaneye gitme konusunda kaygı duyar					
ENDİŞE (ile ilgili sorunları...)					
1.Tıbbi tedavinin yan etkileri konusunda endişe duyar					

2.Tıbbi tedavinin onu iyileştirip iyileştirmeyeceği konusunda endişe duyar					
3.Kanserin tekrarlayacağı veya nüks edeceği konusunda endişe duyar					
BİLİŞSEL SORUNLAR (ile ilgili sorunları...)					
1.Bazı şeyler ona sıkıntı verdiğinde ne yapacağını belirlemek konusunda güçlük çeker					
2.Matematik problemlerini çözmede sorun yaşar					
3.Okul ödevlerini veya sınav kağıtlarını yazma konusunda sorun yaşar					
4.Dikkatini yoğunlaştırmada güçlük çeker					
5.Okuduklarını hatırlamada güçlük çeker					
ALGILANAN FİZİKSEL GÖRÜNÜM (ile ilgili sorunları...)					
1.Kendisinin iyi görünmediğini hisseder					
2. Yara izlerini diğer insanların görmesinden hoşlanmaz					
3. Vücudunu diğer insanların görmesinden utanır					
İLETİŞİM (ile ilgili sorunları...)					
1.Hissettiklerini doktor veya hemşirelere anlatma konusunda güçlük çeker					
2.Doktor ve hemşirelere soru sorma konusunda güçlük çeker					
3.Hastalığını diğer insanlara açıklamakta güçlük çeker					

10.ETİK KURUL ONAYI

T.C.
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul Bakırköy Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

02 ARALIK 2014

Sayı :2014/9 - 74

16439

Konu No: KAEK/2014/9/11

Sn.Dr Merve ÇİL
Pediatri Asistanı

Kurulumuz çoğunluğunun katılımı ile klinik araştırmalar etik kurulu toplantısı yapılmış olup; Yürütücüsü olduğunuz "Hemofili Nedeni ile Profilaksi Alan Ve Almayan Hastaların Yaşam Kalite Standartların Değerlendirilmesi."konulu araştırma dosyası klinik araştırmalar etik kurulunca görüşülüp oy birliği ile uygun olduğuna karar verilmiştir.

Gereği bilgilerinize sunulur.

Doç. Dr. Gökhan YILDIRIM
Etik Kurulu Başkanı

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Turgut Özal cad.no:1 HALKALI/KÜÇÜKÇEKMECE Tel (0212)404 15 00 Fax: (0212)571 59 51

Etik Kurul

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Yapılan çalışmamızda profilaksi alan ve almayan, inhibitör (-) ve (+), hedef eklem tutulumu olan ve olmayan, hafif, orta ve ağır tip hemofili hasta ve ebeveynlerinin yaşam kalitesi değerlendirme envanteri kullanılarak yaşam kalite standartlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmaya Nisan 2014- Eylül 2014 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniğinden hemofili tanısı ile takip edilen 8-12 yaş grubunda toplam 40 hemofili hastası ve 40 tane ebeveyni çalışmaya alınmıştır. Ölçülen en düşük faktör düzeyi <%1 olanlar ağır, %1-5 olanlar orta, %6-40 olanlar ise hafif tip hemofili olarak sınıflandırılmıştır. Bunlardan bir kısmı gerektiğinde faktör tedavisi alırken, bir kısmı da düzenli olarak profilaksi almaktaydı. Veriler araştırmacılar tarafından geliştirilen Sosyo-Demografik Soru Formu ve PedsQL Sağlık Bakım Memnuniyeti Hematoloji/Onkoloji Modülü aracılığı ile toplanmıştır. Formda ebeveynlerin sosyo-demografik özelliklerini kapsayan 27 soruya yer verilmiştir. Soruların içerikleri; ağrı ve acı, bulantı, işlemsel kaygı, tedavi kaygısı, endişe, bilişsel sorunlar, algılanan fiziksel görünüm ve iletişimi kapsamaktadır.

BULGULAR: Çalışmamıza katılan 8-12 yaş grubunda toplam 40 hemofili hastası bulunmaktadır. Bunlardan 23 tanesi ağır, 11 tanesi orta ve 6 tanesi de hafif tip hemofili nedeni ile takip edilmektedir. 16 tanesi profilaksi almakta, 24 tanesi ise profilaksi almamaktadır. 3 tanesi inhibitör (+), 37 tanesi ise inhibitör (-) tir. 13 hastanın hedef eklem hasarı mevcutken, 27 hastanın ise hedef eklem hasarı yoktur. Haftada 2 ila 3 kez hemofili nedeni ile profilaksi alan ve bu tedavilere alışan profilaksi (+) grup; profilaksi (-) gruba göre daha az ağrı ve acı duyduğunu belirtmişlerdir. Buna nazaran profilaksi (+) grup; profilaksi (-) gruba göre daha fazla hastaneye başvurdıkları için hastanede daha fazla problemlerle karşılaşabilmekte ve iletişim sorunları profilaksi (-) gruba göre daha fazla olmaktadır. Hedef eklem (-) grubun ağrı ve acı hissi hedef eklem (+) gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ağrı ve acı duyma problemi açısından hafif, orta ve ağır tip hemofili gruplarının yapılan karşılaştırmasında; ağır tip hemofili hastalarının, orta ve hafif tip hemofili hastalarına göre daha fazla ağrı ve acı duyduğu sonucu çıkmaktadır.

SONUÇ: Çalışma neticesinde hemofili hastalarının yaşam kalitelerini etkileyen en önemli sorunlarının; sık hastaneye başvurma, tekrarlayan tedavi ihtiyaçları, eklem hasarları ve sonucunda ağrı olduğu belirlenmiştir. Bu problemlerin yeni profilaktik tedavi ve protokolleri ile hastaların hastaneye başvuru sayıları, kalış süreleri, tedavi ihtiyaç ve komplikasyonlarının azalması sağlanabilir. Eklem hasarının hastalarda ağrı ve acının önemli bir nedeni olduğu gösterilmiştir. Hastaların eklem hasarlarını önleme konusu ön planda tutulması gerekmekte olup, erken tanı, tedavi ve düzenli profilaksi kullanımı ile bu durum engellenebilecektir. Hemofili takibi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir, hemofili merkezleri kurulması, hastaların buralarda düzenli takibi ve tüm sorunlarının giderilmesine yönelik tedavilerinin yapılması fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik halinin sağlanması için gerekli görülmektedir.

