

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HEMOFİLİ HASTALARINDA
KANAMA KLİNİĞİ İLE KEMİK SAĞLIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. SERDAR ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MUHLİS CEM AR

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Muhlis Cem AR' a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi DEMİRELLİ' ye

Tezimin yapım aşamasında yardımlarını esirgemeyen DrSevil SADRİ' ye

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman benimle olan aileme,

Her zaman yanımda olan, bütün zorlukları beraber göğüslediğimiz ve hayattaki en büyük şansım sevgili eşim Dr. HümeysraREKALI ŞAHİN'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serdar Şahin

İstanbul 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEMOFİLİ HASTALARINDA KLİNİK, TANI VE TEDAVİ.....	3
2.1.1. Tanı	3
2.1.2. Laboratuvar	4
2.1.3. Klinik Özellikler	5
2.1.4. Farmakolojik Tedavi.....	9
2.1.5. Tedavi Komplikasyonları	10
2.1.6. Erişkin Hemofiliklerde Kanamadan Koruma	13
2.2. OSTEOPOROZ.....	15
2.2.1. Genel Bilgiler.....	15
2.2.2. Sınıflama	16
2.2.3. Klinik Değerlendirme	17
2.2.4. Osteoporoz Açısından Tarama Ne Zaman Yapılmalıdır?	19
2.2.5. Osteoporoz da Kullanılan Tanı Yöntemleri DXA	19
2.2.6. Osteoporozda Kırık Riskinin Belirlenmesi.....	20
2.2.7. Tedavi	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA.....	42
6. KAYNAKLAR.....	49



TABLO LİSTESİ

SayfaNo

Tablo 1. Genel Özellikler	27
Tablo 2. Sayısal Verilerin Ortalamaları.....	28
Tablo 3. Kemik Mineral Yoğunluğu ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki	29
Tablo 4. Kemik Mineral Yoğunluğu ile Laboratuar ve Tedavi Parametreleri Arasındaki İlişki.....	31
Tablo 5. D Vitaminini Düzeyi İle Klinik Parametreler Arasındaki İlişki	33
Tablo 6. Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Değişkenler	35
Tablo 7. Femur ve Lomber Z Skorlarının D Vitaminini Değişkenine Göre Dağılımı	37
Tablo 8. Femur ve Lomber Z Skorlarının D Vitaminini Değişkenine Göre Dağılımı	37
Tablo 9. Femur ve Lomber Z Skorlarının Eklem Dışı Kanama İle İlişkili Komplikasyon Değişkenine Göre Dağılımı	38
Tablo 10. Femur ve Lomber Z Skorlarının Ekleme Herhangi Bir Müdahale Değişkenine Göre Dağılımı.....	38
Tablo 11. Femur ve Lomber Z Skorlarının Geçirilmiş Eklem Cerrahisi Değişkenine Göre Dağılımı.....	39
Tablo 12. Femur ve Lomber Z Skorlarının Radyoaktif Sinoviyektomi Öyküsü Değişkenine Göre Dağılımı.....	39
Tablo 13. Femur ve Lomber Z Skorlarının Kr. Hepatit B Değişkenine Göre Dağılımı.	39
Tablo 14. Femur ve Lomber Z Skorlarının Kr. Hepatit C Değişkenine Göre Dağılımı.....	40
Tablo 15. Femur ve Lomber Z Skorlarının İnhibitor Varlığı Değişkenine Göre Dağılımı.....	40
Tablo 16. Femur ve Lomber Z Skorlarının Son 1 Yılda Kanama Sayısı Değişkenine Göre Dağılımı.....	40
Tablo 17. Femur ve Lomber Z Skorlarının Tedavi Şekli Değişkenine Göre Dağılımı.....	41

KISALTMALAR

HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: Human İmmundefiency Virüs
FVIII	: Faktör VIII
FIX	: Faktör IX
VWF	: Von Willebrand Faktör
APTZ	: Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi
VWF:AG	: Von Willebrand Faktör Antijeni
BÜ	: Bethesda Ünitesi
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
İKH	: İntrakranial Hemoraji
DDAVP	: Desmopressin
İTT	: İmmun Tolerans Testi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
DXA	: Dual-energy X-ray absorptiometry
QTC	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
NTX	: N telopeptidi
CTX	: C terminal telopeptid
PINP	: Prokollajen Tip I N Propeptidi
FRAX	: Fracture Risk Assessment Tool
SERM	: Selektif Östrojen Reseptor Modülatörleri
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi

EH	: Edinsel Hemofili
Ü/KG	: Ünite/kilogram
İL	: İnterlökin
rFVIIa	: Rekombinant aktive faktör VII
APCC	: Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi
BSAP	: Serum Kemik Spesifik Alkalen Fosfatazı
PTH	: Parathormon
ALP	: Alkalen Fosfataz



ÖZET

AMAÇ:

Hemofili hastalarında artmış osteoporoz oranları son yıllarda dikkatiçeken bir durumdur. Hemofili hastalarında görülen düşük kemik mineral yoğunluğu(KMY) nun nedenleri arasında primer profilaktik faktör replasman tedavisi yapılmamış olması, inhibitör gelişimi, immobilizasyon, düşük vücut ağırlığı, viral enfeksiyona bağlı anormal karaciğer fonksiyon bozukluğu gösterilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, hemofili hastalarında kanama kliniği ile kemik sağlığı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD tarafından takip edilen toplam 63 hemofili hastası dahil edilmiştir. Hastaların izlem sırasında kemik sağlığı ile ilişkili yapılan rutin tarama tetkiklerine ait sonuçlar (kalsiyum, parathormon, d vitamini değerleri, kemik mineral yoğunluğu ölçümü) ile aldıkları tedavi şekli (kanadıkça tedavi/profilaksi), inhibitör varlığı, faktör düzeyleri, son 1 yılda kullanılan toplam faktör miktarı, son 1 yıla ait toplam kanama sayısı,geçirdiği eklem cerrahisi, radyoaktif sinoviyektomi, eşlik eden ek hastalık, hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), HIV serolojisi ile ilgili veriler geriye dönük olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Ayrıca mevcut parametrelerden yararlanılarak hastaların kırık riski hesaplanmıştır.

BULGULAR:

Çalışmaya toplamda yaş ortalaması 38 olan 63 erkek hemofili hastası dahil edildi. Hastaların 53'ü (%84,1) Hemofili A, 10'u (%15,9) Hemofili B tanılı olup 51'i (%81,0) ağır, 11'i (%17,5) orta, 1'i (%1,6) hafif hemofilidir. Sadece 2 hastada (%3,2) inhibitör tespit edilmiştir. Hastaların 17'si (%27,0) kanadıkça tedavi alırken, 46'sı (%73,0) profilaksi tedavisi almaktaydı. Onbirer hastada(%17,5) eklem replasman cerrahisi ve radyoaktif sinoviyektomi öyküsü mevcuttu. Kırk dört hastada (%69,8) hiçbir eklem müdahalesi hikayesi bulunmamaktaydı. Hastalar 50 yaş altı ve üstü olarak ayrılarak kemik yoğunluğu ölçümleri< 50 yaş olanlarda z skoruna göre, > 50 yaş olanlarda t skoruna göre değerlendirildi. Buna göre hastaların 31'i (%50,8) KMY normal, 30'u

(%49,2) KMY düşük olarak değerlendirildi. Hastaların 48'inde(%80,0) D vitamin düzeyleri <20ng/ml olarak bulundu.

Yapılan istatistiksel analize göre çalışmaya alınan hastalarda hemofilinin şiddeti ile kemik yoğunluğu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=1,259$; $p=0,533>0.05$). Buna göre kemik yoğunluğu normal olanların 26'sı (%83,9) ağır hemofili, 5'i (%16,1) orta hemofili, düşük kemik mineral yoğunluğu olanların 23'ü (%76,7) ağır hemofili, 6'sı (%20,0) orta hemofili, 1'i (%3,3) hafif hemofiliydi.

Ekleme herhangi bir müdahale görmüş hastalarda D vitamin düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur($X^2=3,774$; $p=0,049<0.05$). Son 1 yılda kanama öyküsü ile kemik sağlığı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=0,131$; $p=0,463>0.05$). Benzer şekilde tedavi şekli ile kemik sağlığı arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=0,256$; $p=0,416>0.05$).

Kemik yoğunluğu normal bulunan hastaların vücut kütle indeksi (VKİ) ortalaması (26,046), düşük kemik mineral yoğunluğu olan hastaların VKİ ortalamasından (23,970) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Mann Whitney U=247,000; $p=0,042<0,05$).

Aynı şekilde kemik yoğunluğu normal olan hastalarda serum fosfor ortalaması (3,217), kemik mineral yoğunluğu düşük bulunan hastalardan (2,869) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(Mann Whitney U=80,500; $p=0,027<0,05$).

Çalışmaya alınan hastalardan femur ve lomber bölgede düşük kemik mineral yoğunluğu saptananların kilo başına kullandıkları ünite bazında yıllık faktör miktarı ortalamaları ($3\ 396,372 \pm 543,597$), kemik mineral yoğunluğu normal, sadece femurda veya sadece lomber bölgede düşük olanlara göre ($1\ 689,584 \pm 852,285$) yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ:

Hemofili hastalarında kemik sağlığı ile kanama kliniği ve faktör kullanım gereksinimini araştırdığımız çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğunda D vitamin düzeylerinin düşük olduğu yarisında ise kemik mineral yoğunluğunun düşük olduğunu tespit ettik. Bu bulgular mevcut literatür ile kısmen uyumlu bulunmuştur.Hasta grubunun genç erkeklerden (yaş ortalaması 38) oluştuğu düşünüldüğünde söz konusu yaş grubu için düşük kemik mineral yoğunluğu oranı yüksek olarak değerlendirilmiştir. Daha sedanter yaşam süren ve daha az faktör

kullanımı olan hastalarda kemik yoğunluğunun daha düşük çıkması ve daha fazla hareket eden ve daha fazla faktör kullanan hastalarda kemik yoğunluk değerlerinin daha yüksek bulunması profilaktik faktör replasman tedavisinin erişkin hemofili hastalarında da etkin bir tedavi yöntemi olduğunu düşündürmüştür.



ABSTRACT

OBJECTIVES

Increased osteoporosis draws attention in hemophilia patients in the recent years. Reasons for low bone mineral density in hemophilia patients include absence of primary prophylactic factor replacement therapy, development of inhibitors, immobilisation, low body weight and abnormal liver functions due to viral infections. This study aims to analyze the relationship between clinical features of bleeding and bone health.

MATERIALS AND METHODS:

There have been 63 hemophiliac patients of Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Internal Medicine Department Hematology Clinic included in this study. Patient records were checked retrospectively to indicate the results of routine screening procedures for bone health (Calcium, parathormone, vitamin D levels and bone mineral density measurements) and treatment approaches (treating bleedings or prophylactic treatment) in addition to presence of inhibitors, level of inhibitors, total amount of factors used in the last year, total bleeding episodes in the last year, surgical interventions for joints, radioactive synovectomy, co-morbid conditions and serological markers for hepatitis B, hepatitis C and HIV viruses. Fracture risk of patients were also calculated by using the present parameters.

RESULTS:

63 male patients with an average age of 38 were included in the study. 53 patients (84,1%) had hemophilia A and 10 patients (15,9%) had hemophilia B where 51 (81%) had severe, 11 (17,5%) had moderate and 1 (1,6%) had mild hemophilia. Inhibitors were present in only 2 (3,2%) patients. 17 patients (27%) were treated on purpose while 46 (73%) of them were receiving prophylactic treatment. 11 patients (17,5%) passed through joint replacement surgery in addition to another 11 who had radioactive synovectomy. 44 patients (69%) had received no joint interventions at all. Patients were separated into 2 groups according to being younger or older than 50 years and bone density measurements were evaluated with z scores in the group younger and with t scores in the group older than 50. 31 patients (50,8 %) had normal bone density and 30 patients (49,2%) had low mineral density. Vitamin D levels were below 20 ng/ml in 48 patients (80%)

There were no significant relationship between severity of hemophilia and bone density. ($X^2=1,259$; $p=0,533$). Among patients who had normal bone density, 26 of them (83,9%) had severe hemophilia, and 5 of them (16,1%) had moderate hemophilia. On the otherhand, 23 patients (76,7%) with low bone density had severe hemophilia, while 6 patients (20%) in this group had moderate and 1 patient (3,3%) had mild hemophilia.

Vitamine D levels in the patients who had interventions towards joints were significantly lower. ($X^2=3,774$; $p=0,049$). There were no significant relations between bone health and bleeding history in the last year ($X^2=0,131$; $p=0,463$). Similarly, there were also no significant relations between treatment approaches and bone health ($X^2=0,256$; $p=0,416$).

Body mass indexes of patients who had normal bone densities (26,046) were significantly higher than those patients with low bone densities (23,970) (Mann Whitney U=247,000; $p=0,042$).

Similarly, mean serum phosphorus levels (3,217) were significantly higher in patients with normal bone densities than patients with low mineral densities (2,869) (Mann Whitney U=80,500; $p=0,027$).

Yearly average factor units per kg ($3\ 396,372 \pm 543,597$) used by patients who had low bone mineral densities both in femoral and lumbar regions were higher than those patients who had normal bone densities or who had low densities only in the femoral or only in the lumbar region ($1\ 689,584 \pm 852,285$).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In this study where bone health of hemophilia patients with clinical features of bleeding and factor requirements were investigated, it is found that majority of patients had low vitamine D levels and almost half of them had low mineral densities. This findings are partly consistent with the current literature. With the fact that, the patient population in this study is composed of young males (meanage: 38), proportion of patients with low bone mineral density is evaluated as high. The findings which show that patients who have more sedentary life styles and whouse less factors have low bone densities and more mobile patients with those whouse more factors have higher bone

densities give rise to thoughts that prophylactic factor replacement therapy is an effective treatment approach in adult hemophilia patients.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili X'e bağı resesif geçiş gösteren, pıhtılaşma faktörlerinden faktör VIII (FVIII) veya faktör IX (FIX) eksikliğine bağı kanamalarla giden bir hastalıktır. Kanama kliniğı hemofili hastalarında faktör düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Buna göre hemofili hastaları kanama şiddeti açısından üçe ayrılır: faktör aktivite düzeyleri <%1 olanlar ağır hemofili, %1-5 arasında olanlar orta hemofili, >%5 olan hastalar hafif hemofili olarak adlandırılır (1). Hemofilinin klinik bulguları arasında spontan eklem ve kas kanamaları vardır. Yetişkin ağır hemofili hastalarının %60'ında eklemler etkilenir ve hemofili hastalarının morbiditesinden en çok sorumlu olan klinik durumdur (2).

Hemofili hastalarında artmış osteoporoz oranları son yıllarda dikkati çeken bir durumdur. Hemofili hastalarında görülen düşük kemik mineral yoğunluğunun nedenleri arasında primer profilaktik faktör replasman tedavisi yapılmamış olması, inhibitör gelişimi, immobilizasyon, düşük vücut ağırlığı, viral enfeksiyona bağı anormal karaciğer fonksiyon bozukluğu gösterilmektedir (3).

Hemofilik çocuklar aynı yaş sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında doruk kemik kütlesine ulaşmada daha geri kalmakta çünkü doruk kemik kütlesine ulaşmada yük bindirici aktiviteler çok önemlidir (4,5). Ayrıca kronik artropati pro-inflamatuar sitokinler ve osteoklastogenezis aktive edici faktörlerin salınması kemik yapımını azaltmaktadır (6,7).

Hemofili hastalığında tedavinin temelini faktör replasman tedavisi oluşturmaktadır. Faktör replasman tedavisi düzenli faktör replasman tedavisi ve kanadıkça faktör replasman tedavisi şeklinde ikiye ayrılır (8). Düzenli tedavi alamayan hemofili hastalarında tekrarlayan eklem kanamaları sonucu hareket kabiliyetinde azalma, ciddi ağrılarla giden hemofilik artropati tablosu oluşur. Ama çocukluktan itibaren düzenli faktör replasman tedavisi alan hastalarda hemofilik artropati gelişme olasılığı düşük olduğu için bu hastalar daha aktif ve üretken olmaktadır (8). Hemofilik artropati zemininde gelişen hareket kısıtlılığı kemik sağlığında bozulma için önemli bir etkenlerden biri olarak ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, hemofili hastalarında kanama kliniğı ve faktör gereksinimi ile kemik sağlığı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Bu çalışma da İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD tarafından

takip edilen 63 hastanın genel özellikleri, aldıkları tedavi şekli, inhibitör varlığı, son 1 yılda eklem içi ve/veya eklem dışı kanama sıklığı, son 1 yıldaki toplam alınan faktör düzeyleri ve kilo başına düşen faktör miktarı, hepatit B, hepatit C ve HIV serolojisi, kalsiyum, magnezyum, fosfor, D vitamini, parathormon düzeyi, kemik mineral yoğunluğu, kırık riski, geçirdiği eklem cerrahisi yada radyoaktif sinoviyektomi açısından incelenmiştir. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01/03/2016 tarihinde ve 83045809/604.01/02-88399 sayılı karar ile uygun bulunmuştur.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOFİLİ HASTALARINDA KLİNİK, TANI VE TEDAVİ

Hemofili X'e bağılı resesif bir geçiş gösterir ve erkeklerde görülen bir hastalıktır ve kızlarda çok nadir görülür. Olguların yaklaşık 1/3'ünde hastalık de-novo mutasyonlar ile ortaya çıkabilir (1). Hemofili A'da görülen faktör eksikliği FVIII, hemofili B'de görülen faktör eksikliği ise FIX'dur. Hemofili A 5000 canlı doğumda 1 görülür ve hemofili olgularının yaklaşık %80 - %85'ini oluşturur. Hemofili B daha nadir olup 30.000 canlı erkek doğumda 1 görülür (9). Yaş ilerledikçe hastalığın tanısı artmakta. Bebekler özellikle emeklemeye veya yürümeye başladığında kanama bulguları ortaya çıkmaktadır. Ağır hastalığı olanlarda tanı daha erken yaşta koyulabilmektedir. Bunun aksine hafif hemofili hastalarındaki kanamaların genellikle daha ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişmesi nedeniyle tanı ancak ileri yaşlarda koyulmaktadır (8).

Hastalık taşıyıcı kadınlardan erkek çocuklara aktarılır. Kız çocuklarında nadir de olsa hemofili görülebilir. Taşıyıcı bir kadın ile hasta bir erkekten doğan veya Turner Sendromu gibi hastalıklarda kız çocuklarında hemofili ortaya çıkabilir. Hastalığın yaklaşık %10'unda mutasyon belirlenmemektedir. Ağır hemofili A olgularının en az %45'inden sorumlu en sık görülen mutasyon FVIII genindedir. En yaygın mutasyon intron 22 inversiyonu şeklindedir (10). Hemofili A hastalarının %5 kadarında intron 1 inversiyonu bildirilmiştir (11). Orta ve hafif hemofili A, genelde yanlış anlam mutasyonlarının sonucu oluşur; hafif veya orta derecede hemofili durumu olan hastalarda ise birçok farklı nokta mutasyonları ve delesyonlar saptanmıştır (12). Hemofili B hastalarında altta yatan mutasyonlar genellikle nokta mutasyonu ve delesyonlar şeklindedir. Bunlar sıklıkla hatalı, fonksiyonu olmayan ama immunolojik olarak saptanabilen FIX proteininin plazmada üretilmesiyle sonuçlanır. (13).

2.1.1. Tanı

Aile bireylerinde hemofili olduğu bilindiğinde hemofili tanısı konulması kolaylaşır. Hemofilinin şiddeti genelde aile içinde hemofili hastalarında benzerlik gösterir. Hemofililerin yaklaşık %30'unda ailelerde herhangi bir koagülasyon

anormalliği bulunmaz; hastalık spontan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar (14). Tanı için faktör düzeylerinin tayini gereklidir. Eğer herhangi bir klinik endikasyon varsa Hemofili A, von Willebrand faktörü (VWF) antijeni ve ristosetin kofaktör aktivitesi ölçülerek ve vWF proteininin SDS jel kromatografisi ile multimerik içeriği incelenerek von Willebrand hastalığından (vWH) ayırt edilmelidir.(9)

Faktör aktivitesinin düzeyine göre hemofili hastaları 3'e ayrılır. Faktör aktivitesi < %1 olan hastalar ağır hemofili, %1-5 olan hastalar orta hemofili, > %5 olan hastalar ise hafif hemofili olarak sınıflandırılır. Hafif hemofili hastaları hastaların %50 sini, orta hemofili hastaları hastaların %10 nu, ağır hemofili hastaları ise hastaların %30-40'nı oluşturur.(15,16)

2.1.2. Laboratuvar

Hemofili hastaları aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTZ) uzaması ile karakterizedir, ancak daha hafif hemofili hastalarında örneğin faktör aktivite düzeyi >%15-20 olan hastalarda Aptz düzeyi normal aralıkta bulunabilir (17), diğer pıhtılaşma ve kanama testleri ise normaldir, aPTZ'si uzun saptanan bir hastada ikinci basamakta yapılması gereken tetkik karışım testidir. Karışım testinde aPTZ'nin düzelmesi alloantikör inhibitörü ve lupus benzeri antikoagulanı dışlar (17). Hemofili hastalarında plazma von Willebrand faktör antijen (VWF:Ag) düzeyi ise normaldir, eğer VWF:Ag düzeyi düşük ise akla von Willebrand hastalığı (vWH) gelmelidir (17), özellikle kadın hastalarda tip 2 Normandy öncelikle düşünülmelidir; genetik geçişi otozomaldır (9).

Faktör tedavisi alan ağır hemofili A hastalarında %35, hemofili B hastalarında %1-4 oranında alloantikör tipi inhibitör gelişmektedir. Pıhtılaşma faktör tedavisi tamamlandıktan sonra aPTZ'de ve/veya kanama kliniğinde beklenen düzelme olmaz ise akla inhibitör gelişimi gelmelidir (9). İnhibitör düzeyi hesaplanırken Bethesda testinden yararlanılır (18). Bir Bethesda ünitesi (BÜ), hastanın plazmasında 37°C'de 2 saat PNP ile inkübasyondan sonra FVIII aktivitesinde %50 azalmaya neden olan antikör düzeyi bir BÜ olarak kabul edilir.(9)

Daha önce kanama kliniği olmayan, aile öyküsü olmayan ve koagülasyon sistemi normal olan bireylerde aPTZ uzamasına eşlik eden kanama kliniği görülmesi spesifik olarak FVIII'e karşı veya daha az sıklıkla FIX'a karşı antikör geliştiği düşünülür, oluşan bu duruma edinsel hemofili (EH) denilir. Edinsel hemofilide oluşan antikör otoantikör

tipindedir ve tip 2 farmakokinetik prensibinde çalışır. Bu antikorların farmakokinetiği doğrusal olmadığı için kanama eğilimini gerçek anlamda göstermeyebilir (6,19).

Hastalar inhibitör düzeylerine göre ikiye ayrılır, $<5B\ddot{U}$ olanlara düşük titreli, $\geq 5B\ddot{U}$ üzerinde olanlara ise yüksek titreli inhibitör denir. Nijmegen modifikasyonu düşük titreli inhibitörlerin tespitinde önemlidir(9).

2.1.3. Klinik Özellikler

Hemofili hastalarında kliniği kanama, kanama ile ilişkili komplikasyonlar ve faktör tedavisine bağlı komplikasyonlar belirler(17). Hastaların kanama kliniğinde hastalığın şiddetine göre değişir. Ağır hemofili hastalarında kanamalar spontan ve şiddetli olup, ve tanı ilk dekatta konulabilirken, orta dereceli hemofili hastalarında ise kanamalar minör travmalar da ve invaziv işlemler de olmakta, kanama kliniği ağır hemofili hastalarına göre daha az şiddetli olmakta, hafif hemofili hastalarında ise spontan kanama görülmez, kanama travma ve ameliyatlarda görülmekte ve doğal olarak hafif hemofili hastalarının tanısı diğer hemofili hastalarına göre daha geç konulmaktadır.(16,20)

Kanama Yerlerine Göre Klinik Özellikler

Eklemler Kanamaları

Ağır hemofili hastalarında spontan kanama en sık eklem ve kaslar da görülür. Hemofili hastalarında eklem içi kanama genelde sinoviyal damarlardan kaynaklanmakta ve kanamalar daha çok ağırlık taşıyan eklemler de görülmektedir. Hemofili hastalarında kanamanın en sık görüldüğü eklemler sırası ile diz, dirsek ve ayak bileğidir(21). Kanayan eklemlerde hareket kısıtlılığı, ısı artışı ve şişlik bulunur.

Hemofili hastalarında eklem kanamasının tanısı klinik temelli bir tanıdır, görüntüleme eğer herhangi bir komplikasyon gelişti ise istenir, ve hastaya rutinde eklem aspirasyonu yapılmaz (3).

Görüntülemelerde genelde direkt grafik kullanılır ama direkt grafler erken lezyonların görüntülenmesinde yetersizdir; MR (manyetik rezonans) görüntüleme erken lezyonları göstermede daha başarılıdır.(22)

Kanama ataklarının erken tanınması ve tedavisi eklem aralığında oluşacak deformiteyi en aza indirmek yönünden önemlidir. Akut kanamayı tedavi etmek için

hedef düzeyi%30-50 civarındadır. Hemofili hastalarında en sık görülen komplikasyon kronik hemofilik artropatidir, gerekli ve yeterli önlemler alınmaz ise ankiloza kadar gidebilir. Kronik hemofilik artropatinin oluşumunda birçok etken var. Bu etkenler tekrarlayan sinovitler, kıkırdak kaybı, subkondral kistler, eklem dokusuna demirin çökmesi ve kemik kistlerinden oluşmaktadır(23,24).

Yapılan çalışmalarda hemofili hastaları ile osteopeni/osteoporoz arasında sıkı bir ilişki gösterilmiştir. Bu durumun altında farklı sebebler yatmaktadır. Bu sebebler; hemofili hastalarındaki kronik hemofilik artropatiye bağlı görülen immobilizasyon, hemofili hastalarında yük bindirici egzersizin azalması, viral enfeksiyonlara bağlı kronik karaciğer hastalığı şeklinde sıralanabilir (3,4,5), ayrıca güneşe maruziyetin azalmasına bağlı olarak D vitaminin düşmesi de sebebler arasında gösterilmektedir (25). Hemofilik çocuklar aynı yaş grubu sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında doruk kemik kütlelerine ulaşmada daha geri planda kalmaktadır; bu durum kemiklere yük bindiren aktivitelerin hemofililerde daha az yapıyor olmasına bağlanmıştır (4,5).

Eklem kanamalarında semptomlar yeterli tedaviye rağmen gerilemiyorsa inhibitör varlığı, septik artrit ya da kırık düşünülmelidir. Bu durumda özellikle septik artriti dışlamak için eklem aspirasyonu yapılmalıdır. Eğer hastanın alloantikör inhibitörleri var ise yüksek kanama riski nedeniyle aspirasyon yapılmaması daha uygun olur. Kalça eklemi ya da asetabular kanamalarda aseptik nekroz açısından dikkatli olmak gerekir ve tedavi derhal yapılmalıdır(9).

Eklem ağrıları da ayrı bir klinik sorundur, ağrının kontrolü için kimi zaman narkotik analjeziklerin kullanılması gerekebilir. Ayrıca eklem soğuk uygulama enflamasyon ve ağrıyı azaltır. Bu gibi klinik sorunlarda kanama kontrol altına alındıktan sonra kas atrofisine izin vermemek için kısa süre içinde fizik tedavi planlanmalıdır. Hedef eklem gelişmesi durumunda ikincil koruma tedavisi (profilaktik düzenli faktör tedavisi) başlanması gereklidir(26).

Hastanın eklem bozukluğu gelişmeden faktör infüzyonlarının başlanmasına birincil koruma tedavisi (primer profilaksi) adı verilir. Bu tedavi türü daha çok çocuklarda başlanmakta ve haftada 1-3 kez verilmektedir. Birincil korumanın kısa vadede daha maliyetli, ama hemofilik artropatiye bağlı oluşabilecek komplikasyonları önlemede daha etkili olduğu için ve dolayısıyla komplikasyonlar için yapılacak yüksek

maliyetli tedavileri azalttığı için uzun vadede daha maliyet etkin bir tedavidir(27).Ağır hemofili hastalarında önerilen seçkin tedavi birincil koruma tedavisidir

Medikal tedaviye refrakter sinovitlerde kanama ve ağrıyı azaltmak için cerrahi debridman ve sinoviyektomi düşünülmelidir. Cerrahi tedavinin dışında radyoaktif ve kimyasal sinoviyektomi alternatif tedavi seçenekleridir. Kimyasal sinoviyektomide ozmik asit ve rifampisin kullanılmaktadır. Kimyasal sinoviyektomide akut ve ağrılı inflamatuvar reaksiyonlara neden olabildiğinden radyonüklid sinoviyektomi daha sık tercih edilmektedir(9).

İntramüsküler Kanama

Hemofili hastalarında klinikte ikinci sırada kas içi kanama gelmektedir. Kanamalar daha çok alt ve üst ekstremitelerde kaslarında görülür (28).Fasyal alanda olan kanamalar kompartman sendromuna kadar gidebilir. İntramüsküler hematomlarda ağrı,ateş, serum LDHve CKyüksekliğine neden olabilirler. Kompartman sendromu gelişen hastalarda femoral sinir sıkışmasına kalıcı sakatlıklar açısından dikkat etmek gerekebilir. Tanıda ultrasonografi(USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir (29).Bu bölgeye olan kanamalarda hedef pıhtılaşma faktörü aktivitesini %80-100 düzeyine yükseltilmesi gerekir. Ayrıca cerrahi müdahalelerden kaçınılması gerekir.

Hematüri

Ağır hemofili hastalarında gros hematüri görülme sıklığı yüksektir. Bu tür kanamaların iyi tarafı selim olmaları ve böbrek fonksiyonlarında bir bozukluğa neden olmamalarıdır(30,31). Hematüri gelişen hastalarda ağrı gelişir ise pıhtı nedeni ile gelişen üreteral obstrüksiyon akla gelmelidir.Hemofili hastalarında hematüri ayırıcı tanısında ayrıca enfeksiyon, neoplazm ve ürolitiazisi de düşünmek gereklidir.HIV ile enfekte hemofili hastalarında en sık görülen taş proteaz inhibitörü indinavir (Crixivan) alan hastalarda bozulmamış ilacın kristalüri ve taş oluşturması ile meydana gelir (32).

Hematüri tedavisinin temelini hidrasyon oluşturur, birkaç gün geçmesine rağmen hematüri devam ederse hedef faktör düzeyini %50 tutacak şekilde faktör replasmanı yapmak gerekir, ayrıca tedavide intraüreteral pıhtı oluşumuna neden olduğu için antifibrinolitik tedaviden kaçınmak gereklidir(9).

İntrakraniyal Kanama

Hemofili hastalarında görülen intrakraniyal hemoraji (İKH) diğer bölgeler de görülen kanamalara göre daha nadir ama mortalitesi en yüksek olan kanamadır (33). İKH spontan, veya travma sonrası gelişebilir ve her yaşta görülebilir. Bir takım risk faktörleri mevcuttur, bu risk faktörleri arasında inhibitör varlığı, travma, faktör düzeyinin <%1 olması, yaşın > 50, HIV ile enfekte olunması sıralanabilir. Profilaksi İKH riskini azaltmıştır (34,35). İntrakraniyal kanamalı hastalar başağrısı, bulantı, kusma, epileptik nöbetler ile karşımıza çıkabilir. Genelde kalıcı nörolojik sekel İKH geçiren hemofili hastalarında görülmektedir. Hemofili hastalarında intrakraniyal kanamadan şüphe edildiğinde tedavi için herhangi bir tanısal testin sonucunu beklemeye gerek kalmadan tedavi başlanması gerekir ve tedavide faktör düzeyi %100 olarak hedeflenmelidir. Hafif hemofilisi olan hastalarada şiddetli kafa travması sonrası faktör yerine koyma tedavisi yapılmalıdır, çünkü intrakraniyal kanama ihmal edilirse geri dönüşü olmayan komplikasyonlar gelişebilir. (9)

Gastrointestinal ve Orofarinjeal Kanama

Hemofili hastalarında gastrointestinal kanama sıklığı %10-15 civarındadır. Bu hastalarda peptik ülser kanaması, gastrit ve varislerden olan kanama odakları araştırılmalıdır. Akut kanamaların önde gelen nedeni kronik hepatit C ve sirozlu bireylerde görülen portal hipertansiyona bağlı varis kanamasıdır.

Orofarenks vasküler bir bölge olduğu için büyük kanamaların görülme ihtimali mevcuttur, özellikle öksürük ve kusma kanamaları başlatabilir ve bunun sonucu üst hava yolu tıkanıklığına yol açabilecek retrofarenjeal kanamalar olabilir(36), bu açıdan bu hastalarda hedef faktör düzeyi %80-100 olarak alınmalıdır. Minör kanamalarda ise antifibrinolitik tedavi ve fibrin yapıştırıcılar kullanılabilir (2). Karın duvarında olan kanamalar akut batın ile karışabilir, bu açıdan bilgisayar tomografi kullanılması önerilmektedir. Ayrıca barsak duvarına olan kanamalar akut apandisit taklit edebilir (17).

Hemofilide Psödotümör Oluşumu

Psödotümörler eski pıhtı, nekrotik dokular ve kapsülden oluşmaktadır. Genellikle yetersiz tedavi sonrası düzelmeyen hematomlar psödotümöre yol açar. Ağır hemofililerin %1-2'sinde oluşur. Psödotümörlerle ilgili semptomlar kapsüllü kitlenin

büyüklüğü ve invazyon gösterdikleri yapıların etkilenmesi sonucu oluşur. Psödotümörlerin tanısında MR, ultrasonografi ve BT gibi görüntüleme tekniklerinden faydalanılmaktadır. Pıhtılaşma faktörü konsantreleri yeterli miktarda verilse de biyopsi ve eksizyonlar %20 civarında mortalite riski taşır. Cerrahi tedavilerin daha etkili olması için psödotümörün boşaltılması ve kavitenin fibrin yapıştırıcı ile doldurulması gerekir (37).

2.1.4. Farmakolojik Tedavi

Yerine Koyma Tedavisi

Hemofili hastalarında ana tedavi faktör replasmanıdır. Kanama başladıktan sonra en kısa zamanda faktör replasmanın yapılması çok önemlidir. Yerine koyma tedavisi ayrıca intraoperatif kanama komplikasyonlarını ve cerrahi girişim öncesinde veya koruma amaçlı olarak hemofilik artropatiyi önlemek için de kullanılmalıdır.(9)

Yerine koyma tedavisinde **FIX dozu= ağırlık(kg) x faktör düzeyinde istenen değişiklik.**

Rekombinant faktör IX ürünü kullanılıyorsa sonuç 1.2 ile çarpılmalıdır.

Faktör VIII dozu = ağırlık(kg) x faktör düzeyinde istenen değişiklik/2.

HIV ve Hepatit C'si olmayan kişilerde rekombinant ürünler kullanılabilir(9). Tedavi hedefleri yukarıda da bahsettiğimiz gibi kanamanın tipine göre değişir: eklem ve dış için %30-50, genitoüriner kanama için %50, gastrointestinal kanama için %50, intramüsküler kanamalarda >%80, intrakraniyal kanamalar da ise %100 olmalıdır.

FVIII ve FIX ürünleri iki kaynaktan elde edilir, bunlardan bir tanesi plazmadan diğeri ise rekombinant teknolojidir. Plazmadan ve rekombinant teknolojiyle elde edilen tüm koagülasyon faktörü konsantrelerine, viral inaktivasyon, seyreltme veya eliminasyon işlemleri uygulanmıştır. Plazmadan kaynaklı faktör konsantrelerinde Hepatit A ve parvovirüs B19'a benzer lipid zarflı olmayan virüsler bu tekniklerle yok edilemediğinden sporadik salgınlar bildirilmiştir(38,39). Rekombinant faktör konsantrelerinde ise hepatit, HIV veya parvovirüs B19 geçmez.

DDAVP

vWF endotel hücrelerdeki Weibel-Palade cisimciklerinde ve trombositlerin alfa granüllerinde bulunmaktadır, DDAVP (1-deamino-8-d-arjinin-vasopressin) fvWF'ün

ekzositozunu indükler bu şekilde hastanın başlangıç düzeyine göre dolaşan faktör VIII:C ve vWF protein aktivitesini 2 veya 4 kat artırır, bu durum özellikle hafif hemofili A'lı hastaların tedavisinde önemlidir (17).DDAVP'nin yan etkileri arasında vazodilatasyona bağlı olarak gelişen flushing, baş ağrısı, karıncalanma sayılabilir. DDAVP kullanımında hipotansiyon ve hipertansiyon her ikisi de rapor edilmiş, DDAVP kullanımında taşiflaksi özellikle ard arda kullanıma bağlı olarak tükenen depolara bağlıdır, bu nedenle ardarda kullanımda bu açıdan hasta yakın takibe alınmalıdır (17). Yaşlılarda ayrıca arteriyel tromboz riski de mevcut; bu yaş aralığında dikkatli olunmalıdır (9). Bu tedavide dikkat edilecek bir diğer husus ise DDAVP'nin antidiüretik etkisine bağlı gelişen hiponatremidir, DDAVP tedavisinde bu açıdan dikkatli olunması gerekir. (17)

Antifibrinolitik Ajanlar

Antifibrinolitik ilaçlar plazmin üzerinden etkisini göstererek pıhtının devamlılığını sağlayarak kanamayı önleyebilir.Tek başına veya DDAVP ile birlikte kullanılabilir.

2.1.5. Tedavi Komplikasyonları

İnhibitörler

Hemofili tedavisinde kullanılan faktörlere karşı alloantikorlar gelişebilir ve bu antikorlar verilen faktörlerin işlevini olumsuz etkilerler.Antikor oluşması özellikle hemofili A hastalarında en ciddi ve en sık rastlanan yan etkidir ve bu yan etkinin oluşumu tedavi maliyetini artırmaktadır. Ayrıca inhibitör gelişen hasta grubunda eklem morbiditesi ve sakatlık gelişme oranı belirgin olarak yüksektir. İnhibitör gelişen hastalarda hedef eklem gelişme riski artar, bunun da önemli bir nedeni kanama sıklığından ziyade etkili tedavinin yapılamamasıdır (8).

İnhibitör gelişimini artıran faktörler çevresel ve genetik faktörler olarak iki başlık altında ele alınabilir. Faktör VIII geni mutasyonu (intron-22 en yüksek riski getirir), immun yanıt ve inflamasyon genlerinde polimorfizmler (İL-10,TNF genlerinde), henüz saptanamayan genetik riskler (aynı ailede kardeşte inhibitör varsa diğer kardeşte risk yüksek) riski artıran genetik faktörlerdir. İmmun modülatör genlerde (CTLA-4) polimorfizm ise riski azaltan bir genetik faktördür(8).

Bebeklik döneminde FVIII ile erken dönemde tanışma ve kısa süreli yoğun FVIII kullanımı, kanadıkça tedavi almak inhibitör gelişimini artıran çevresel faktörlerdendir(8).

Taramalarda pozitif saptanan hastalarda kesin tanı ve inhibitörün titresi için modifiye Bethesda testi kullanılır , $>0,6$ BÜ/ml olan titreler pozitif olarak kabul edilir. Takip esnasında titre 5 BÜ/ml'yi geçmiyorsa “düşük titreli inhibitör” adı verilir. Düşük titreli hastaların %50'sinde takipte inhibitör tedavisiz kaybolabilir, titre > 5 BÜ/ml ise yüksek titreli inhibitör denir.(9)

İnhibitörlü Hastalarda Akut Kanamanın Tedavisi (8)

a) İnhibitör titresinin bilinmediği hastalar

Bu gibi durumlarda baypas edici ilaçlar kullanılır(rFVIIa veya aPCC).

b) Düşük titreli (<5 BÜ/ml) hastalar

Bu gibi hastalarda yüksek doz FVIII tedavisi kullanılabilir, ama burada dikkat edilecek husus anamnestik reaksiyonun gelişip gelişmemesidir, eğer hastada anamnestik reaksiyon gelişirse bu durumda hastaya baypas edici ilaçlar verilmelidir (rFVIIa veya aPCC).

c) Yüksek titreli (≥ 5 BÜ/ml) hastalar

Bu gibi hastalarda doğrudan baypas edici ilaçlar kullanılmalıdır.

İmmun Tolerans Tedavisi

İnhibitörlü hastalarda bir diğer tedavi seçeneğinde mevcut inhibitörü yok etmeye yönelik tedavidir. İmmun tolerans tedavisinde düzenli ve belli dönemlerde FVIII uygulayarak hasta immün açıdan toleran hale gelir. Yüksek titreli inhibitörü olan hastalarda immün tolerans tedavisinin (İTT) denenmesi kuvvetle önerilir. Düşük titreli inhibitörlerin kendiliğinden veya FVIII tedavisine devam edilse dahi yok olması mümkündür. 6 aylık izlem süresi sonrası dikkatle değerlendirilmelidir. Uygulanan FVIII tedavisiyle hemostaz sağlanamıyorsa ve 6 aylık izlemde inhibitör kaybolmamışsa İTT uygulanması önerilir.(8)

Enfeksiyonlar

Plazma kaynaklı faktör konsantreleriyle özellikle 1970-1980 yıllarda ciddi viral komplikasyonlar gelişmiş;. Birçok hasta HIV ve HCV enfeksiyonlarına yakalanmıştır (40).Ancak donör viral tarama protokolleri kapsamlı donör dışlama programları ile birleştirildiğinde, viral seyreltme yöntemleri ile elde edilen plazma kökenli pıhtılaşma faktörü konsantreleri ile yeni bir HIV veya HCV enfeksiyonu olmadığı gösterilmiştir (8). Rekombinant faktör konsantrelerinde ise böyle komplikasyon beklenmez. Ancak viral seyreltme yöntemleri lipid zarflı virüslere (HIV, HBV, HCV) etkili iken parvovirüs B19, hepatit A virüsü (HAV) veya Creutzfeld-Jakob prionlarına karşı etkisizdir.(9)

HIV (+) hemofili hastaları proteaz inhibitörü ilaçlardan fayda görmüşlerdir. Ancak burada dikkat edilmesi gereken bir konu bu ilacı kullanan hemofili hastaların bir kısmında kanama şiddetinin ve sıklığının arttığı ve atipik lokalizasyonda kanama olduğu görülmüş.Ancak bu durumun patogenezi henüz açıklanamamıştır, ancak kalitatif trombosit fonksiyon bozukluğu rol oynayabilir (32).

Hepatit B aşısından önce ağır hemofili hastalarının %70-%90'ında hepatit B serolojisi pozitif bulunurken 1985 öncesinde plazma kökenli faktör konsantreleriyle tedavi olan hemofili hastalarının %90'ında HCV pozitif saptanırdı. Hemofili hastalarında en sık görülen enfeksiyon HCV genotip 1 ve 3 tür. Hemofili hastalarında aşı çok önemlidir ve seronegatif hastalar HBVve HAV için aşılanmalıdır. Viral seyreltme işleminden sonra faktör konsantrelerinden kaynaklanan HCV epidemisi hiç görülmemiştir (9).

Hemofililerde parvovirüs B19 seropozitifliği %80'dir ve bu oran yaş ve sosyoekonomik durum bakımından benzer normal popülasyondan çok daha yüksektir. Lipid zarflı olmayan bu virüs, hepatit A gibi plazma kökenli pıhtılaşma faktörü konsantrelerinden halen kullanılan viral seyreltme teknikleriyle temizlenemez (41). Rekombinant ürünlerle Parvovirus B19 geçmesi gibi bir sorun yoktur (9).

Viral seyreltme işlemlerinden sonra plazma kökenli FVIII konsantreleri ve FIX konsantreleri ile HIV enfeksiyonu saptanmamıştır. Sporadik HCV olguları bildirilmişse de bu durum normal popülasyonda görülen ile benzer orandadır(42).

2.1.6. Erişkin Hemofiliklerde Kanamadan Koruma

Hemofili hastalarında tedavi eksik olan faktörün yerine koyma esasına dayanır ve tedavinin amacı ağır hemofiliyi orta veya hafif hemofili düzeyine getirmektir. Tedavi kanadıkça tedavi ve koruma tedavisi olarak iki başlık altında incelenebilir (43,44).

Hemofili hastalarındaki en önemli ve önlenebilen komplikasyon kronik hemofilik artropatidir. Bu komplikasyon hastaları iş gücü, yaşam kalitesi ve psikolojik olarak etkilemektedir. Koruma tedavisinin önemi özellikle bu ve buna benzer komplikasyonlar da ortaya çıkmakta, eğer koruma tedavisine herhangi bir komplikasyon olmadan erken dönemde başlanırsa bu tarz komplikasyonlar engellenmektedir (17).

Birincil Koruma Tedavisi (Primer Profilaksi): Kanama ve buna bağlı komplikasyonları önlemek nedeni ile ilk eklem kanamasından sonra başlayan ve en az bir yıl sürdürülen (yılda en az 45 hafta) düzenli faktör tedavisidir.

İkincil Koruma Tedavisi (Sekonder Profilaksi): Birden fazla eklemde veya aynı eklemde ilk kanamayı takiben başlayan ve en az 1 yıl sürdürülen düzenli faktör tedavisidir

Üçüncül Koruma Tedavisi (Tersiyer Profilaksi): Yaşa bakılmaksızın eklem hasarı yerleşmiş hastalarda kanama sıklığının azaltılmasına yönelik yapılan düzenli faktör yerine koyma tedavisine verilen addır.

Erişkinde koruma tedavisi (8) :

- a) Çocukluk döneminde koruyucu tedavi almış hastalarda erişkin yaşa gelince
- b) Kanadıkça tedavi alan erişkinlerde hedef eklem veya yaşamsal kanama gelişince
- c) Tıbbi veya sosyal nedenlerle kanama riskinin arttığı durumlarda verilir.

Erişkin hemofili hastalarında ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan ya da hedef eklemi olan hastalarda üçüncül koruma önerilir, ayrıca aşağıda durumlarda üçüncül koruma önerilir (8) :

- a) Kanama riskinin arttığı (Fiziksel/sosyal aktivite, seyahatler, iş, okul, spor aktiviteleri gibi travmayla karşılaşma olasılığının arttığı durumlar) dönemler de
- b) Kanama riskini arttıran geçici tıbbi bir durum varlığında

c) Majör ve mortalitesi yüksek olan kanama öyküsü varlığında

Erişkinde üçüncül koruma tedavisi ile kanadıkça tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar üçüncül korumanın eklem hasarındaki ilerlemeyi durdurduğu ve yaşam kalitesinde belirgin toparlanma sağladığını göstermiştir(45). Üçüncül korumanın erişkinde kanama sıklığını, iş/işgücü kaybını azalttığına dair çalışmalar mevcut. Ayrıca, bazı çalışmada üçüncül koruma ile ortopedik skorlarda düzelme, eklem hasarının ilerlemesinde gecikme olabileceği gösterilmiştir fakat düzenli faktör tedavisinin bu olumlu etkilerine karşın oluşmuş hasarın ilerlemesini engelleyememektedir. Bundan dolayı erişkinde üçüncül korumanın akılcılığı tartışmalıdır.(8) Bir başka bakış açısı da çocuklukta koruma tedavisi uygulanmayan hastalarda erişkin yaşlara gelmeden eklem fonksiyonlarının kaybı ve kıkırdığın tamamen ortadan kalmasına bağlı olarak kanama sıklığının ve koruma tedavisi gereksiniminin azalmasıdır (8).

Birincil koruma tedavisinin yaygınlaşması ile aktif, üretken erişkin hemofili hastalarının sayısı artmakta. Birincil koruma tedavisinin bırakılma nedenlerinden en sık olanı sık faktör yerine koymanın yaşam tarzı ve kalitesini etkilemesidir.

Bu arada primer profilaksinin bazı olumsuz yönleri mevcut. Bunlar tedavi maliyetinin yüksek olması, santral venöz katetere bağlı yan etkilerin olması, haftalık enjeksiyonlar olarak sıralanabilir (17).

Üçüncül koruma tedavisinin yaygınlaşmamasının en büyük nedeni tedavi maliyetidir. Düzenli yerine koyma tedavisinden dolayıyaşlı hemofili hasta sayısında bir artış mevcuttur.Bu durum hemofili hastalarında hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi hastalıklara rastlanmasına neden olmaktadır. Hatta bazı durumlarda, antiagregan kullanımının gerekli olduğu hastalıklar üçüncül profilaksi yapılmasını mecbur kılmaktadır.(8)

Erişkinde koruma tedavisinin dozu ve uygulama sıklığının belirlenmesi açısından gerektiği kadar veri yoktur. Eldeki protokoller çocuk çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayandırılmıştır. Ancak bu uygulamalardan sonra ortaya çıkan sonuçlar birebir aktarılmanın uygun olmadığını göstermekte. Bu durum ise daha çok erişkinler ve çocuklar arasındaki faktör yarılanma süresi ve faktörün klirensindeki farklılıklara bağlanmaktadır.(8)

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Genel Bilgiler

Osteoporoz, kemik kitlesinin düşüklüğü, kemiğin mikromimarisinin bozulması, kemik frajilitesinin artması ve kemik kırılabilirliğinde artış ile karakterize metabolik kemik hastalığıdır. (46)

Dünya da yaşlı nüfusun artması ile osteoporoz sıklığını artmakta ve önemli bir sağlık problemi haline gelmektedir. 200 milyondan fazla insanda osteoporoz olduğu düşünülmektedir. (47)

Türkiye'de de dünyada ki gibi yaşlı nüfus artmakta ve doğal olarak osteoporoz öne çıkmaktadır. Türkiye'de 2010 yılında FRAKTURK araştırması yapılmış ve bu araştırmaya göre 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni, %25'inde osteoporoz saptanmış. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda % 12,9 ve erkeklerde % 7,5'dur. Kalça kırıklarının 2010 yılında, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam yılda 24.000 olduğu ve bunların %73'unun kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu saptanmıştır.

Osteoporoz hastalığında oluşabilecek en önemli komplikasyon kemik kırıklarıdır, kırıklar birçok sağlık problemi oluşturmakta, hatta ölümcül olabilmektedir. Osteoporoz hastaları kırık oluşuncaya kadar sessiz gidebilen bir hastalıktır. Kırıklar, minimal travmalarla veya bazen travmasız oluşabilmekte, özellikle bu durum yaşlılarda sık görülmekte ve daha ciddi sağlık problemlerine neden olmaktadır. Femoral kırıkların olduğu hastaların %15-20'si bir yıl içinde ölürken yarısı da tek başlarına yaşayamaz hale gelirler.

Osteoporozun en önemli komplikasyonu kalça kırıklarıdır. (48,49). Mortalite oranları erkeklerde daha fazladır (46). Yaşayan hastaların yarısı yardımsız yaşayamazlar ve hastaların çoğu bakıma muhtaç kalırlar (50).

Oluşan yeni kırıklar başka bölgedeki kırıklar için bir haberci niteliği taşır. Multipl kırıklar yaşam kalitesini düşürür ve mortaliteyi artırır (51,52). Menopoz osteoporoz için riski faktörü olduğu için kadınlar daha riskli hasta grubuna girer, fakat osteoporoz tanılı erkek hasta sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Erkekler de hasta yaşı genç ise osteoporoz tanısı çok düşünülmemekte ve tanı da geç kalınabilmekte ve hasta karşımıza kırıklar ile gelebilmektedir.

Kemik devamlı yıkılıp yapıldığı için çok dinamik bir dokudur. Kemik kütlesi, doğumdan ergenliğe kadar şekillenir ve büyür.

Kemik dokusundaki yapım ve yıkım döngüsü hayat boyu sürer. Günlük hayatta fark edilmeyen mikrokırıklar olur ve tamir edilir fakat bu mikrokırıklar tamir edilmezse makrokırıklara dönüşür. Kemik dokusunun yenilenmesi, başta kalsiyum ve fosfor olmak üzere mineral dengesini de sağlar (53).

Doruk kemik kütlesi başta genetik olmak üzere cinsiyet, beslenme, fizik aktivite ve büyüme sırasındaki sağlık durumu ile yakından ilişkilidir. 20-30'lu yaşlardan sonra kayıplar başlamakta menopoza ve yaşlanma kemik kaybında artışa neden olmakta, bunlar ve bunlar gibi yıkımı artıran nedenler yapım ve yıkım arasındaki dengeyi yıkım yönüne kaydırır ve osteoporoz başlar (46).

2.2.2. Sınıflama

Osteoporoz kendi arasında primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. (54).

Primer Osteoporoz ise ikiye ayrılır:

1. Tip I Osteoporoz

Tip 1 osteoporoz da temel de trabeküler kemik kaybı görülür ve bu kayıp ön planda endojen estrogen eksikliğine bağlıdır. Bu tip osteoporoza postmenopozal osteoporoz da denir.

2. Tip II Osteoporoz

Bu osteoporoz tipin de ise hem kortikal hem de trabeküler kayıp görülür. Senil osteoporoz da denilir ve bu kayıplar ön planda yaşa bağlı olarak gelişir.

Primer osteoporoz da erkek kadın oranı 4 / 5,7 dir.(54)

Sekonder osteoporoz çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur. Erkekler de prevalansı daha yüksektir.

Sekonder osteoporoz yapan durumlar (54) :

Yaşam tarzı:

Sigara, immobilizasyon, düşük Ca alımı, vitamin D eksikliği, sık düşmeler, aşırı zayıflık, alkol kullanımı

Genetik:

Kistik fibrozis, Ehler Danlos hastalığı, hemakromatozis, Marfan sendromu, hipofosfatazya

Hipogonadizm:

Androjen yarıtsızlığı, hiperprolaktinemi, panhipoparatiroidizm, erken menopoz, anoreksiya nervosa

Gastrointestinal hastalıklar:

Çölyak hastalığı, gastrointestinal cerrahi, inflamatuvar barsak hastalığı, malabsorpsiyon, pankreatik hastalık, primer biliyer siroz

Romatolojik Hastalıklar:

Ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus ve diğer otoimmün hastalıklar

Endokrin hastalıklar:

Obezite, cushing sendromu, diyabetes mellitus, hiperparatiroidizm, tirotoksikoz

Nörolojik ve Kas-İskelet hastalıkları:

Multipl skleroz, epilepsi, Parkinson hastalığı, spinal kord yaralanmaları, inme

Hematolojik Hastalıklar:

Hemofili, lösemi ve lenfoma, multipl miyeloma, orak hücreli anemi, talasemi

İlaçlar:

Aromataz inhibitörleri, antikonvülzanlar, kemoterapotikler, GnRH agonistleri, glukokortikoidler(>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri >3 ay), barbutiratlar, antikoagülanlar, lityum, siklosporin A ve takrolimus, metotreksat (MTX), parenteral beslenme, proton pompa inhibitörleri, tiyazolindion, tiroid hormonu

2.2.3. Klinik Değerlendirme

Osteoporoz genelde kırık oluşuncaya kadar belirti vermeyen daha çok sessiz giden bir hastalıktır. Osteoporoz olan yada osteoporozdan şüphe duyulan hastaların tam bir hikaye ve fizik muayene ile risk faktörlerini belirlemek önemlidir.

Osteoporoz olan hastaların kliniğinde görülebilecek en önemli olay frajilite kırıklarıdır. Normal şartlarda kırık oluşturmaya kadar düşük enerjili travmalar sonucunda olan kırıklara frajilite kırıkları denir.

Frajilite kırığı oluşan bütün hastalarda osteoporoz düşünülmelidir. Osteoporoza bağlı frajilite kırığı başlıca vertebral kolon, kalça, önkol ve omuzlar da görülmektedir. Vertebral kompresyon kırıkları osteoporotik olanlarda günlük aktivite sırasında herhangi bir düşme olmadan da olabilir. Vertebra kırıklarında gastrointestinal sistemde dispeptik yakınmalar, erken doyma, karında distansiyon gibi şikâyetler gelişir, bu gibi şikâyetler vertebral kompresyon kırıklarında görülen pubis verteks mesafesindeki kısalma ile pelvisin kaburgalara yaklaşması ve gastrointestinal sistemin alanının daralması ile oluşur. Aynı şekilde göğüs bölgesinde de torakal vertebralardaki yükseklik kayıpları ile akciğer ekspansiyonu azalır ve restriktif solunum yetersizliği oluşur. Ayrıca bu problem kalp fonksiyonlarında da ikincil değişikliklere neden olur(50,51,52).

Osteoporoz hastalarında ilk şikâyet boy kısalması olabilir. Bu durumun sebebi vertebralardaki yükseklik azalmalarıdır. Osteoporoz ile dorsal kifoz arasında ilişki olabilir. Artmış oksiput duvar mesafesi kifozun ve dolaylı olarak vertebral kırığın belirtisi olabilir, akciğer fonksiyonlarında bozukluk yaratacağı gibi şahsın sırt üstü yatış pozisyonu alırken zorlanması, yatma sırasında rahatsızlıklara da neden olur (53).

Kırıklarla oluşabilecek komplikasyonlar 2 ana başlık altında toplanabilir, bunlar:

Vertebra kırıklarıyla oluşabilecek komplikasyonlar (50,51,52):

Kırıklara bağlı vücut ve sırt ağrıları (akut veya kronik), boy kısalması, kifoz, restriktif akciğer fonksiyon bozuklukları, kalp fonksiyon bozuklukları, artmış oksiput – duvar mesafesi, azalmış kaburga-pelvis mesafesi, iç organların sıkıştıran hacim azalması en sık oluşan komplikasyonlardır.

Kalça kırıklarıyla oluşabilecek komplikasyonlar (55,56,57):

Yürümede sorunlar, günlük yaşamda başkalarına veya tekerlekli sandalyeye bağımlılık, sosyal izolasyon, depresyon, uzamış maluliyet kalça kırığına bağlı önemli komplikasyonlardır.

2.2.4. Osteoporoz Açısından Tarama Ne Zaman Yapılmalıdır?

Osteoporoz açısından 65 yaş üstükadınları ve 70 yaş üstü erkekleri taramak gerekir. Bunun haricinde kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde osteoporoz açısından taranmalıdır. Bu risk faktörleri, 3 aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı, artmış alkol tüketimi, fragilite kırığı, düşük beden kitle indeksi (BKİ) ($<20 \text{ kg/m}^2$) ya da majör kilo kaybı, sigara, romatoid artrit, osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü, osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü, direkt grafilerde kırık varlığı şeklinde sayılabilir (58).

<50 yaş kadın ve erkeklerde fragilite kırığı, en az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı, hipogonadizm ya da erken menopoza, düşük beden kitle indeksi ($<20 \text{ kg/m}^2$) ya da ciddi kilo kaybı, romatoid artrit, osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü, sigara, artmış alkol tüketimi, osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü, direkt grafilerde kırık varlığı ve sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı durumunda osteoporoz açısından taranmalıdır (53).

2.2.5. Osteoporoz da Kullanılan Tanı Yöntemleri

DXA

Günümüzde osteoporoz tanısında kullanılan standart yöntem DXA'dır. DXA tanının haricinde kırık riskinde farmakolojik tedavi başlamak için ve tedavi takibinde de kullanılan bir yöntemdir. Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçümü osteomalazi tanısında ve osteomalazi ile osteoporozun ayırıcı tanısında faydalı değildir (53). Bunların haricinde vertebra ve kalçada yaş ilerledikçe ortaya çıkan osteofit, kırık, osteoartroz, skolyoz, kifoz, aortadaki kalsifikasyonlar, protez, safra kesesi taşları varlığında kemik yoğunluğu daha yüksek çıkabilir. Bu durumların kantitatif bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi daha uygun olur (59). DXA'nın majör dezavantajları makinenin taşınabilir olmaması, pahalı olması ve hastaların radyasyona maruz kalmasıdır (60).

Postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısında T skoru kullanılmaktadır. T skoru -1 ve üzeri ise normal, -1 ile -2.5 arası ise osteopeni, -2.5 ya da daha düşük ise osteoporoz, -2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık var ise ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz şeklinde yorumlanır. Premenopozal kadın ve 50 yaş

altı erkeklerde ise Z skoru kullanılması önerilmektedir (53). Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşükkemik kütlesi”, -2’nin üstünde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden” bahsedilir.(53)

DXA ile genelde lomber vertebra ve kalça ölçümleri yapılır.Primer hiperparatiroidizm, morbid obezite, ve kalça ve vertebra ölçümlerinin yapılamadığı diğer durumlarda (protez, kifoskolyoz,vs)radiusdan ölçüm yapılabilir (53).

Kantitatif BilgisayarlıTomografi (QCT)

Kalça ve omurganın volümetrik kemik dansitesini gösterebilmesi, kortikal ve trabeküler kemiği ayrı ayrı ölçmesi nedeniyle QCT DXA’dan farklıdır (60).Ayrıca bazı seçilmiş hastalarda osteoporoz tanısında kullanılabilir.Kadınlarda kullanımına yönelik veriler mevcut iken erkekler için aynı durum geçerli değildir (54). Kırık riskinin belirlenememesi, yüksek radyasyon vermesi ve pahalı olması nedeni ile osteoporoz tanısında tercih edilmemektedir(60).

Kantitatif Ultrason

Kantitatif ultrason (USG) kemik kırıklarını öngörmeye kullanılabilecek iyi bir araçtır. Fakat birtakım kısıtlamaları mevcuttur; örneğin DXA aracılığı ile tanı konulan osteoporoz hastalığını dışlama yada doğrulamada güvenilir değildir (62), ayrıca osteoporoz hastalarında tedavi başlanmasına karar vermek için kullanımı uygun değildir (63).

Biokimyasal Belirteçler

Kemiğin yıkım ve yapımı sırasında, kanda ve idrarda bazı maddeler açığa çıkar. Bu maddelere kemik döngü belirteçleri denir. Bu belirteçler üzerinden kemikteki rezorpsiyon ya da formasyon ile ilgili bilgi alınabilir. Fakat bu belirteçler osteoporoz tanısında kullanılmaz (64,65). Kemik yıkım belirteçleri şu şekilde sıralanabilir;Serum Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları(s-CTX), idrar N telopeptidi (NTX). Kemik yapım belirteçleri ise şunlardır: Serum kemik spesifik alkalen fosfatı (BSAP), osteokalsin(OC), serum prokollajen tip I N propeptidi (s-PINP)

2.2.6. Osteoporozda Kırık Riskinin Belirlenmesi

Osteoporoz hastalarında kırık riskinin belirlenmesi tedavi açısından yardımcı olabilir. 2008 yılında WHO çalışma grubu tedavi almayan hastalarda 10 yıllık kalça

kırık riski ya da majör osteoporotik kırık riskini gösteren, (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) FRAX'ın kullanılmasını önermiştir (66,67,68). Yalnızca FRAX kullanımı ile tedavi kararı alınmaz, farmakolojik tedavi kararını vermek için klinik ile birlikte değerlendirilmelidir. (53)

2.2.7. Tedavi

Osteoporoz tedavisinde ana hedef kırıkları önlemek, fizik kapasiteyi artırmak, kırık ve iskelet deformitesinden dolayı oluşabilecek semptomları, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.(69)

Farmakolojik olmayan tedavi

Egzersiz, sigaranın bırakılması, alkol alımının azaltılması, düşme riskinin azaltılması, gerekli kalsiyum ve D vitamininin sağlanması farmakolojik olmayan tedaviler arasındadır (70).

Farmakolojik tedavi

Erkek ve kadınlarda osteoporoz tedavisi hipogonadizmi olan erkekler dışında benzerdir.

Minör travma ile kalça ya da vertebra kırığı olan hastalarda (69,71) :

- a) T skoru ≤ -2.5 SD olan hastalar, hipogonadizmi olmayan erkek hastalar yada hipogonadizm olup testosteron kontrendike olan erkek hastalar
- b) T skoru $-1,0$ SD ile $-2,5$ SD arası olan hastalar da 10 yıllık kalça kırığı riski $>\%3$ olan hastalar, 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski $>\%20$ olan hastalar
- c) Farmakolojik dozda uzun süreli (>3 ay) glukokortikoid (prednizon ya da eşdeğeri 7.5 mg/gün) tedavisi alan hastalar nonfarmakolojik tedavinin yanında farmakolojik tedavi açısından değerlendirilmeleri gerekir.

Bisfosfonatlar

Osteoporoz hastalarında tedavide bisfosfonatlar öne çıkmaktadır; kırığı olmayan osteoporoz hastalarında ilk tercih oral kullanılanlar olmalıdır. Bisfosfonatların toplam tedavi süresi ile ilgili yeterli veri yoktur, fakat düşük riski olan olgularda tedaviye 5 yıl kadar devam edilmesi ve sonrasında 1-2 yıl ara verilmesi önerilir, bu 5 yıllık toplam tedavi süresi yüksek riskli hastalarda 10 yıl olabilir(69,72,73,74).

Parathormon1-34 (Teriparatid)

Multipl kırıklara sahip ağır osteoporozu olan hastalarda önerilir (70). Teriparatidin genç kadınlarda kullanımı üzerine yeterli veri olmadığı için bu tip hastalarda biraz geri planda kalmaktadır, ama bunlara rağmen genç kadın hastalarda kullanılacak ise epifizlerin kapalı olduğundan emin olmak gerekir (74,75). Tedaviden önce serum kalsiyum, parathormon ve 25(OH)D vitamini düzeylerine bakılmalıdır(74,76,77).

Stronsiyum ranelat

Bisfosfonat ve denosumabı tolere edemeyen yada bu ilaçların kontraendike olduğu hastalarda ve fragilite kırığı olmayan postmenopozal kadınlarda kullanılabilir (54,69,72,74). Osteoporozlu erkek hastalarda kullanımı tartışmalı, bu nedenle ABD ve daha birçok ülkede erkek osteoporoz hastalarında kullanılmamaktadır (70). Ayrıca kardiyovasküler hastalığı olan, venöz tromboemboli öyküsü olan ve immobil hastalarda kullanımı önerilmemektedir (70).

Kalsitonin

Postmenopozal osteoporozlu hastalarda kullanılması tavsiye edilmez (72).

Denosumab

Denosumab tedavisi kemik kaybını önler ve androjen baskılayıcı tedavi alan metastatik olmayan prostat kanser hastalarında vertebral kırık riskini azaltır (70).Fragilite kırığı için risk taşıyan yada kırığı olan veya diğer antiosteoporotik tedavileri alamayan yadabu tedavilerden fayda görmemişhastalarda kullanılması tavsiye edilir.Osteoporoz hastalarında denosumab tedavisine başlamadan önce eğer hipokalsemi var ise düzeltilmelidir.Denosumabın selulit ciddi dermatit ve egzema gibi yan etkileri olabilir. (54,69,74)

Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM)

Yapılan çalışmalarda SERM'lerin sadece vertebra kırıklarına etkisi gösterilmiş, vertebra dışı kırıklarda etkinliği kanıtlanamamıştır. Bisfosfonatların kullanılmadığı ve invazif meme kanseri riski yüksek olan postmenopozal hastalarda kullanılabilir.(69)

Hormon replasman tedavisi (HRT)

Osteoporozun rutin tedavisinde HRT'nin yeri yoktur. Fakat HRT kullanan ve aynı zamanda osteoporozu olan hastalarda antiosteoporotik etkisinden dolayı fayda sağladığı gösterilmiş.(69)

Tedavinin İzlenmesi

Osteoporoz hastalarında tedavinin takibi KMY'nin ölçülmesi ile olur ve tedavideki ana amaç KMY'nin değişmemesi veya artış göstermesidir.Tedaviden yeteri kadar fayda sağlanamayan hastalarda tedaviye uyumsuzluk, yeterince kalsiyum ve vit. D alınmaması, gastrointestinal emilim kusuru gibi nedenlerin gözden geçirilmesi gerekir(54,74,78).Tedavi almayan postmenopozal kadınlarda 2 yılda bir, tedavi alanlar da yılda bir, teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir kemik KMY ölçümü yapılması gerekir. Eğer takiplerde KMY değişmez veya artarsa ölçüm aralıkları uzatılabilir (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD tarafından takip edilen toplam 63 hemofili hastası dahil edilmiştir.

Hastaların takipler esnasındaki en son bakılan kalsiyum, parathormon, D vitamini değerleri, aldıkları tedavi şekli, inhibitör varlığı, faktör düzeyleri, son 1 yılda alınan toplam faktör miktarı ve kilo başına düşen faktör miktarı, son 1 yıldaki kanama sayıları, kemik mineral yoğunluğu ölçümü, geçirdiği eklem cerrahisi, yapılan radyoaktif sinoviyektomi tedavisi, komorbiditeler, eşlik eden hepatit B, hepatit C, HIV varlığı ile ilgili veriler geriye dönük olarak hasta dosyalarından elde edildi. Kırık riski FRAX formülü yardımı ile mevcut veriler kullanılarak saptandı.

Yukarıdaki veriler yardımı ile erişkin hemofili hastalarının kemik sağlığı durumu değerlendirildi. Kemik sağlığı değerlendirilmesinde hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY), osteoporoz/osteopeni sıklığı, kırık risk düzeyi, D vitamini düzeyleri temel alındı. Daha sonra mevcut kemik sağlığı durumunun hemofilideki kanama sıklığı, faktör kullanım miktarı ve tedavi şekli (kanadıkça/profilaksi) ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

KMY değerlendirilirken Genel Bilgiler Bölümünde ayrıntılı olarak anlatıldığı şekilde hastaları 50 yaş altı ve üzeri olarak sınıfladık. 50 yaş altı hastaları z skorlarına göre, 50 yaş üzeri hastaları ise t skorlarına göre ayırdık. Z skoruna göre > -2 olan grubu normal kemik mineral yoğunluğu, < -2 olan grubu ise düşük kemik mineral yoğunluğu diye ikiye ayırdık, t skoruna göre > -1 olan grubu normal kemik mineral yoğunluğu, < -1 olan grubu ise düşük kemik mineral yoğunluğu olarak ikiye ayırdık. Burada t skoruna göre osteopeni ve osteoporozu saptananlar tek bir grup altında toplandı. Dolayısıyla hastalar toplamda kemik mineral yoğunluğu normal ve düşük bulunanlar olmak üzere ikiye ayrıldı.

D vitamini düzeyi ile ilişki değerlendirmelerde normalin alt sınırı olarak 20 alındı. Hastalar $< 20 \text{ ng/ml}$ ve $> 20 \text{ ng/ml}$ olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS ver. 22.0 İstatistik paket programı ile yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında

Pearson Ki-Kare testi ve FisherExact test kullanıldı.Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi



4. BULGULAR

Çalışmaya 20-63 yaşları arasında (ortanca 38 yıl) 63 erkek hemofili hastası dahil edildi. Hastaların 51'si ağır, 11'i orta ve bir tanesi hafif hemofili idi. 53 hasta Hemofili A, 10 hasta Hemofili B tanılı idi. Hastaları yaklaşık dörtte biri (n=17) kanadıkça tedavi geri kalanı profilaktik faktör replasman tedavisi alıyordu. Sadece 2 hastada inhibitör mevcuttu. Hastaların 23'ünde (%36,5) son 1 yılda eklemiçi ve/veya eklem dışı herhangi bir kanama öyküsü yoktu, Ondokuz hastada en az bir bölgeye ve en az bir kere olmak üzere eklem müdahale öyküsü vardı. 11 hastada eklem replasman cerrahisi, yine 11 hastada ise eklem radyoizotop sinoviyektomi öyküsü vardı. Viral serolojileri açısından bakıldığında 12 hastada HBV, 20 hastada HCV pozitif bulundu. Hiçbir hastada HIV saptanmamıştır. Hastaların özelliklerine ait ayrıntılı bilgi Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2'de çalışmaya alınan hastalarda bakılan parametrelere ilişkin sayısal verilerin ortalamaları verilmiştir.

Tablo 1. Genel Özellikler

Zve T Skoruna Göre Kemik Sağlığı (< 50 yaş z skoru, > 50 yaş t skoru)	Normal	31	50,8
	Düşük Kemik Mineral Yoğunluğu	30	49,2
	Toplam	61	100
Hemofili	Hemofili A	53	84,1
	Hemofili B	10	15,9
	Toplam	63	100
Faktör Düzeyi	Faktör Düzeyi < 1	51	81,0
	Faktör Düzeyi > 1	12	19,0
	Toplam	63	100
İnhibitör	Yok	61	96,8
	Var	2	3,2
	Toplam	63	100
Hemofili Şiddeti	Ağır 0-1	51	81,0
	Orta 2-5	11	17,5
	Hafif >5	1	1,6
	Toplam	63	100
Son 1 Yılda Kanama	Yok	23	36,5
	Var	40	63,5
	Toplam	63	100
Hepatit B	Yok	51	81,0
	Var	12	19,0
	Toplam	63	100
Hepatit C	Yok	43	68,3
	Var	20	31,7
	Toplam	63	100
Tedavi Şekli	On Demand	17	27,0
	Profilaksi	46	73,0
	Toplam	63	100
D Vitamini düzeyi	>20 ng/ml	12	20,0
	<20 ng/ml	48	80,0
	Toplam	60	100
Eklem Replasman Hikayesi	Yok	52	82,5
	Var	11	17,5
	Toplam	63	100
Radyoaktif Sinoviyektomi	Yok	52	82,5
	Var	11	17,5
	Toplam	63	100
Ekleme Herhangi Bir Müdahale	Yok	44	69,8
	Var	19	30,2
	Toplam	63	100

Genel bilgiler bölümünde detaylı olarak anlatıldığı şekilde DXA verilerine göre kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesi yapabilmek için hastalar < 50 yaş ve > 50 yaş olarak ikiye ayrıldı, KMY< 50 yaş olanlarda z skoruna göre,> 50 yaş olanlarda t skoruna göre değerlendirildi. Buna göre kemik yoğunluğu hastaların 31'inde (%50,8) normal, 30'unda (%49,2) düşük bulundu.Hastaların 12'sinin Dvitamini (%20,0) >20 ng/ml, 48'in (%80,0) <20ng/ml olarak dağılmaktadır.

Tablo 2. Sayısal Verilerin Ortalamaları

	N		Ortalama	Ortanca	SS	Aralık	Alt sınır	Üst sınır
	Geçerli	Kayıp gözlem						
Yaş	63	0	38,0	38,0	11,0	43,0	20,0	63,0
BMI	56	7	25,1	24,8	3,8	18,2	16,9	35,1
Kilo	56	7	75,1	75,0	12,8	55,0	50,0	105,0
Son 1 yılda kanama sayısı	63	0	2,3	1,0	4,3	20,0	0,0	20,0
Hemoglobin	33	30	14,3	14,6	1,6	7,1	8,9	16,0
Ca	60	3	9,6	9,6	0,9	7,1	8,9	16,0
Mg	49	14	2,0	2,0	0,3	2,3	1,7	4,0
Fosfor	35	28	3,1	3,0	0,5	2,5	1,8	4,3
PTH	52	11	45,6	42,5	25,7	159,0	20,0	179,0
ALP	58	5	88,7	86,0	25,2	133,0	44,0	177,0
Sigara (paket/yıl)	29	34	16,0	15,0	10,9	39,0	1,0	40,0
Profilaksi süresi (yıl)	32	31	7,5	5,5	4,6	14,0	2,0	16,0
Son 1 yılda alınan topl. fakt. (ünite)	59	4	147975	160000	57275	208000	16000	224000
Kilo başına ünite miktarı	52	11	1974	2083	934	3627	213	3840

Tablo 3’de çalışmaya alınan hastalarda bulunan KMY ölçümlerinin bazı klinik ve laboratuvar verilerle olan ilişkisi irdelenmiştir.

Tablo 3. Kemik Mineral Yoğunluğu ile Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

		T ve Zskoruna göre normal kemik mineral yoğunluğu (n=31)		Tve Zskoruna göre düşük kemik mineral yoğunluğu (n=30)		P
		N	%	N	%	
Hemofili	Hemofili A	26	%83,9	25	%83,3	$X^2=0,003$ $p=0,613$
	Hemofili B	5	%16,1	5	%16,7	
Faktör Düzeyi	Faktör Düzeyi < 1	26	%83,9	23	%76,7	$X^2=0,501$ $p=0,350$
	Faktör Düzeyi > 1	5	%16,1	7	%23,3	
İnhibitör	Yok	30	%96,8	29	%96,7	$X^2=0,001$ $p=0,746$
	Var	1	%3,2	1	%3,3	
Hemofili Şiddeti	Ağır 0-1	26	%83,9	23	%76,7	$X^2=1,259$ $p=0,533$
	Orta 2-5	5	%16,1	6	%20,0	
	Hafif >5	0	%0,0	1	%3,3	
Son 1 Yılda Kanama	Yok	10	%32,3	11	%36,7	$X^2=0,131$ $p=0,463$
	Var	21	%67,7	19	%63,3	
Hepatit B	Yok	28	%90,3	21	%70,0	$X^2=3,985$ $p=0,046$
	Var	3	%9,7	9	%30,0	
Hepatit C	Yok	24	%77,4	18	%60,0	$X^2=2,157$ $p=0,116$
	Var	7	%22,6	12	%40,0	
Tedavi Şekli	Kanadıkça	9	%29,0	7	%23,3	$X^2=0,256$ $p=0,416$
	Profilaksi	22	%71,0	23	%76,7	
D Vitamini Düzeyi	>20ng/ml	4	%13,8	8	%27,6	$X^2=1,681$ $p=0,166$
	<20ng/ml	25	%86,2	21	%72,4	
Eklem ReplasmanHikayesi	Yok	25	%80,6	26	%86,7	$X^2=0,403$ $p=0,387$
	Var	6	%19,4	4	%13,3	
Radyoaktif Sinoviyektomi	Yok	24	%77,4	26	%86,7	$X^2=0,882$ $p=0,273$
	Var	7	%22,6	4	%13,3	
Eklem Herhangi Bir Müdahale	Yok	21	%67,7	22	%73,3	$X^2=0,229$ $p=0,422$
	Var	10	%32,3	8	%26,7	
Eklem Dışı Kanama İle İlişkili Komplikasyon	Yok	11	%37,9	12	%41,4	$X^2=0,072$ $p=0,500$
	Var	18	%62,1	17	%58,6	

Buna göre hemofili şiddeti ile KMY arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=1,259$; $p=0,533>0.05$). KMY'si normal olanların 26'sı (%83,9) ağır hemofili, 5'i (%16,1) orta hemofili, düşük KMY'si olanların ise 23'ü (%76,7) ağır hemofili, 6'sı (%20,0) orta hemofili, 1'i (%3,3) hafif hemofili olduğu görülmektedir.

Son 1 yılda kanama olup olmaması ile KMY arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=0,131$; $p=0,463>0.05$). Buna göre KMY'si normal olanların 10'ununda (%32,3) kanama yok iken, KMY'si düşük olanların 11'inde (%36,7) kanama yok olarak bulunmuştur.

Kronik hepatit B enfeksiyonu ile KMY arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($X^2=3,985$; $p=0,046<0.05$). Normal KMY'li hastaların, 3'ünde (%9,7) düşük KMY'li hastaların ise 9'unda (%30,0) Kronik hepatit B tespit edilmiştir. Hepatit C ile KMY arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=2,157$; $p=0,116>0.05$).

Benzer şekilde kanadıkça tedavi almak ile profilaktik tedavi almak arasında da KMY açısından bir fark tespit edilememiştir ($X^2=0,256$; $p=0,416>0.05$).

D vitamini sınırını 20ng/ml olarak yapılan istatistiksel analize göre KMY ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($X^2=1,681$; $p=0,166>0.05$). KMY'si normal bulunan hastaların, 25'ininde (%86,2) KMY'si düşük bulunan hastaların ise 21'inde (%72,4) D vitamini düzeyi $<20\text{ng/ml}$ bulunmuştur.

Eklem replasman cerrahisi (ERC), radyoaktif sinoviyektomi (RAS) veya ERC ve/veya RAS olarak üç farklı şekilde bakılmasına karşın düşük KMY ile eklem müdahale öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla $X^2=0,403$; $p=0,387>0.05$; $X^2=0,882$; $p=0,273>0.05$ ve $X^2=0,229$; $p=0,422>0.05$)

Eklem dışı kanama ile KMY arasında da benzer şekilde anlamlı ilişki gösterilememiştir ($X^2=0,072$; $p=0,500>0.05$).

Tablo 4. Kemik Mineral Yoğunluğu ile Laboratuvar ve Tedavi Parametreleri Arasındaki İlişki

	T ve Z skoruna göre normal KMY (n=31)		T ve Z skoruna göre düşük kemik mineral yoğunluğu (n=30)		MW	P
	Ort	Ss	Ort	Ss		
Yaş	34,520	9,688	41,530	11,349	299,500	0,017
BMI	26,046	3,040	23,970	4,149	247,000	0,042
Kilo	81,150	10,851	69,850	12,044	177,000	0,001
Son 1 Yılda Kanama Sayısı	2,160	3,652	2,700	5,039	445,000	0,766
Hemoglobin	14,190	1,773	14,440	1,337	126,500	0,812
Ca	9,493	0,402	9,678	1,271	406,500	0,826
Mg	2,048	0,457	1,983	0,150	264,000	0,841
Fosfor	3,217	0,525	2,869	0,491	80,500	0,027
PTH	44,440	18,074	47,200	32,618	298,000	0,778
ALP	84,680	18,334	93,140	29,950	338,000	0,376
Profilaksi Süresi (yıl)	6,350	4,568	8,730	4,480	81,000	0,077
Son 1 Yılda Alınan Topl. Fakt. Mikt. (ünite)	141850,000	62343,480	154111,110	53634,327	376,000	0,637
Kilo Başına Ünite Faktör Miktarı	1689,584	852,285	2244,697	977,396	215,500	0,061

Yaş ortalamaları ile KMY arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını anlamak amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur(Mann Whitney $U=299,500$; $p=0,017<0,05$). Kemik sağlığı normal olan hastaların yaş ortalaması (34,520), kemik mineral yoğunluğu azalmış bulunan hastaların yaş ortalamalarından (41,530) daha düşük bulunmuştur.

Hastaların BMİ ortalamaları ile kemik sağlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(Mann Whitney $U=247,000$; $p=0,042<0,05$). Kemik sağlığı normal olan hastaların BMİ ortalaması (26,046), düşük kemik mineral yoğunluğu olan hastaların BMİ ortalamalarından (23,970) yüksek bulunmuştur.

Benzer şekilde hastaların kilo ortalamaları ile kemik sağlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur(Mann Whitney $U=177,000$; $p=0,001<0,05$). Kemik sağlığı normal olan hastaların kilo ortalaması (81,150), düşük kemik mineral yoğunluğu hastaların kilo ortalamalarından (69,850) yüksek bulunmuştur.

Aynı şekilde fosfor ortalamaları ile kemik sağlığı arasındaki ilişki de anlamlıdır (Mann Whitney $U=80,500$; $p=0,027<0,05$). Kemik sağlığı normal olan hastaların fosfor ortalamaları (3,217), düşük kemik mineral yoğunluğu hastaların fosfor ortalamalarından (2,869) yüksek bulunmuştur.

Hastaların son 1 yıldaki kanama sayısı, hemoglobin, Ca, Mg, PTH, ALP, profilaksi süresi (yıl), son 1 yılda alınan toplam faktör miktarı (ünite), kilo başına ünite cinsinden faktör miktarı ortalamaları ile kemik sağlığı açısından yapılan değerlendirmelerde ise söz konusu parametrelerle KMY arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4)

Tablo 5. D Vitaminini Düzeyi İle Klinik Parametreler Arasındaki İlişki

		Dvitamini>20ng/ml (n=12)		Dvitamini<20ng/ml (n=48)		p
		n	%	n	%	
Hemofili	Hemofili A	11	%91,7	40	%83,3	$X^2=0,523$ $p=0,420$
	Hemofili B	1	%8,3	8	%16,7	
Faktör Düzeyi	Faktör Düzeyi < 1	10	%83,3	38	%79,2	$X^2=0,104$ $p=0,552$
	Faktör Düzeyi > 1	2	%16,7	10	%20,8	
İnhibitör	Yok	12	%100,0	46	%95,8	$X^2=0,517$ $p=0,637$
	Var	0	%0,0	2	%4,2	
Hemofili Şiddeti	Ağır 0-1	10	%83,3	38	%79,2	$X^2=0,294$ $p=0,863$
	Orta 2-5	2	%16,7	9	%18,8	
	Hafif >5	0	%0,0	1	%2,1	
Son 1 Yılda Kanama	Yok	5	%41,7	17	%35,4	$X^2=0,161$ $p=0,466$
	Var	7	%58,3	31	%64,6	
Hepatit B	Yok	10	%83,3	38	%79,2	$X^2=0,104$ $p=0,552$
	Var	2	%16,7	10	%20,8	
Hepatit C	Yok	9	%75,0	32	%66,7	$X^2=0,308$ $p=0,428$
	Var	3	%25,0	16	%33,3	
Tedavi Şekli	On Demand	2	%16,7	14	%29,2	$X^2=0,767$ $p=0,316$
	Prophylaxis	10	%83,3	34	%70,8	
Eklem ReplasmanHikayesi	Yok	11	%91,7	38	%79,2	$X^2=1,002$ $p=0,295$
	Var	1	%8,3	10	%20,8	
Radyoaktif Sinoviyektomi	Yok	11	%91,7	38	%79,2	$X^2=1,002$ $p=0,295$
	Var	1	%8,3	10	%20,8	
Ekleme Herhangi Bir Müdahale	Yok	11	%91,7	30	%62,5	$X^2=3,774$ $p=0,049$
	Var	1	%8,3	18	%37,5	
Geçirilmiş Operasyon	Yok	6	%54,5	23	%52,3	$X^2=0,018$ $p=0,581$
	Var	5	%45,5	21	%47,7	
Eklem Dışı Kanama İle İlişkili Komplikasyon	Yok	6	%50,0	17	%37,8	$X^2=0,588$ $p=0,328$
	Var	6	%50,0	28	%62,2	

Tablo 5’de D vitamini ile hastaların genel klinik özellikleri arasındaki ilişkiye ait veriler listelenmiştir. Buna göre hemofilinin şiddeti ($>$ veya $<$ %1)ve hemofilinin kanama şiddetine göre ağır, orta ve hafif olarak ayrılmasıyla oluşan gruplarda Dvitaminidüzeyleri farklılık göstermemiştir (sırasıyla $X^2=0,104$; $p=0,552>0.05$ ve $X^2=0,294$; $p=0,863>0.05$).

Eklem replasman veya radyoaktif sinoviyektomi öyküsü ile D vitamini arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $X^2=1,002$; $p=0,295>0.05$ ve $X^2=1,002$; $p=0,295>0.05$). Ancak her ikisini birlikte değerlendirip ekleme herhangi bir müdahale öyküsü olmasının D vitamini düzeyleri ile ilişkili olup olmadığı araştırıldığında arada anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. ($X^2=3,774$; $p=0,049<0.05$).

Son 1 yıldaki kanama sayısı ve eklem dışı kanama ile D vitamini arasında ilişki ise anlamlı değildir (sırasıyla $X^2=0,161$; $p=0,466>0.05$ ve $X^2=0,588$; $p=0,328>0.05$).

Benzer şekilde tedavi şeklinin kanadıkça veya profilaktik olmasının da Dvitamini düzeyleri ile arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir ($X^2=0,767$; $p=0,316>0.05$).

Çalışmaya katılan hastalardan düşük kemik mineral yoğunluğu olanlar ayrıca (1)femur kemik mineral yoğunluğu düşük olanlar, (2) lomber vertebra kemik mineral yoğunluğu düşük olanlar ve (3) hem femur hem lomber bölgede kemik mineral yoğunluğu düşük olanlar şeklinde 3 gruba ayırarak tekrar inceledik. Sonuçlar Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Değişkenler

	Kemik Mineral Yoğunluğu Normal		Femur		Lomber		Femur + Lomber		KW	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
Yaş	34,520	9,688	44,110	9,875	39,000	13,583	36,710	13,073	9,498	0,023
BMI	26,046	3,040	25,365	4,539	22,900	1,451	21,746	3,677	10,228	0,017
Kilo	81,150	10,851	73,930	12,992	69,600	7,127	61,290	8,577	16,275	0,001
Son 1 Yılda Kanama Sayısı	2,160	3,652	3,670	6,269	1,000	1,732	1,430	1,512	1,308	0,727
Hemoglobin	14,190	1,773	14,630	1,199	14,800	1,562	13,000	1,414	2,441	0,486
FRAX Majör Kırık %	3,352	1,233	15,187	20,181	4,660	2,220	10,343	7,984	24,147	0,000
FRAXKalça Kırığı %	0,659	0,967	12,347	20,350	1,220	1,184	6,957	7,359	29,237	0,000
Ca	9,493	0,402	9,379	0,373	9,620	0,438	10,446	2,469	2,182	0,536
Mg	2,048	0,457	1,940	0,112	2,080	0,164	2,000	0,191	2,259	0,520
Fosfor	3,217	0,525	2,850	0,407	2,950	0,858	2,825	0,263	5,651	0,130
PTH	44,440	18,074	44,938	19,147	34,400	14,876	72,250	72,431	1,588	0,662
ALP	84,680	18,334	84,000	17,336	91,800	19,690	115,000	47,381	2,434	0,487
Sigara (paket/yıl)	13,930	9,499	19,290	12,842	7,500	3,536	21,750	13,500	2,571	0,463
Profilaksi Süresi (yıl)	6,350	4,568	9,780	3,701	7,330	3,512	7,000	7,810	5,838	0,120
Son 1 Yılda Alınan Topl. Fakt. Mikt. (ünite)	141850,000	62343,480	155611,110	41805,064	92500,000	80372,052	198000,000	14560,220	6,542	0,088
Kilo Başına Ünite FaktörMiktarı	1689,584	852,285	2110,503	704,814	1308,333	1068,687	3396,372	543,597	13,859	0,003

Buna göre hastaların yaş ortalamalarının KMY ile arasındaki fark anlamlı bulunmuştur(KW=9,498; $p=0,023<0.05$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek üzere Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Buna göre, femurdadüşük kemik mineral yoğunluğu olanların yaş ortalamaları ($44,110 \pm 9,875$), kemik mineral yoğunluğu düşük olmayanların yaş ortalamalarından ($34,520 \pm 9,688$) yüksek bulunmuştur.

Benzeri şekilde BMİ ile KMY grup ortalamaları arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur(KW=10,228; $p=0,017<0.05$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek üzere yine Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Buna göre, kemik mineral yoğunluğu normal olan hastaların BMI ortalamaları ($26,046 \pm 3,040$), lomber bölgede kemik mineral yoğunluğu düşük olanların BMI ortalamalarından ($22,900 \pm 1,451$) yüksek bulunmuştur. Kemik mineral yoğunluğu normal olanların BMİ ortalamaları ($26,046 \pm 3,040$), femur + lomber bölgede kemik mineral yoğunluğu düşük olanların BMİ ortalamalarından ($21,746 \pm 3,677$) yüksek bulunmuştur. Femur kemik mineral yoğunluğu düşük olanların BMİ ortalamaları ($25,365 \pm 4,539$) ise, femur + lomber düşük olanların BMİ ortalamalarından ($21,746 \pm 3,677$) yüksek bulunmuştur.

Kilo ortalamaları ile KMY grupları arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur(KW=16,275; $p=0,001<0.05$). Buna göre; Kemik mineral yoğunluğu normal olanların kilo ortalamaları ($81,150 \pm 10,851$), lomber bölgede düşük kemik mineral yoğunluğu olanların kilo ortalamalarından ($69,600 \pm 7,127$) ve femur + lomber düşük kemik mineral yoğunluğu olanların kilo ortalamalarından ($61,290 \pm 8,577$) yüksek bulunmuştur. Femur düşük kemik mineral yoğunluğu olanların kilo ortalamaları ($73,930 \pm 12,992$) ise femur + lomber düşük kemik mineral yoğunluğu olanların kilo ortalamalarından ($61,290 \pm 8,577$) yüksek bulunmuştur.

Hastaların bir yılda kullandığı faktör düzeylerinin kilo başına düşen ünite miktarı ortalamalarının KMY değişkeni açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis H-Testi sonuçlarına göre; grup ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur(KW=13,859; $p=0,003<0.05$). Buna göre,femur + lomber düşük kemik mineral yoğunluğu olanların kilo başına ünite miktarı ortalamaları ($3396,372 \pm 543,597$), kemik mineral yoğunluğu normal olanların kilo başına ünite miktarı ortalamalarından ($1689,584 \pm 852,285$),femurda düşük kemik mineral yoğunluğu olanların kilo başına ünite miktarı ortalamalarından ($2110,503 \pm 704,814$)

velomber bölgede düşük kemik mineral yoğunluğu olanların kilo başına ünite miktarı ortalamalarından ($1308,333 \pm 1\,068,687$)yüksek bulunmuştur.

Hastaların son 1 yıldaki kanama sayısı, hemoglobin, Ca, Mg, fosfor, PTH, ALP açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis H-Testi sonuçlarına göre; grup ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 7. Femur ve Lomber Z Skorlarının D Vitamini Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	KW	P
Femur Z Skorları	>30	4	-1,8250	1,1295	5,738	0,125
	20-30	6	-1,6667	0,6154		
	10-20	18	-0,9500	1,0251		
	<10	18	-1,5778	0,8855		
Lomber Z Skorları	>30	4	-1,3000	0,6218	1,452	0,693
	20-30	6	-0,7000	0,8786		
	10-20	18	-0,7056	1,2891		
	<10	19	-1,1105	1,4959		

Tablo 8. Femur ve Lomber Z Skorlarının D Vitamini Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	p
FemurZ Skorları	>20	10	-1,7300	0,8015	134,500	0,225
	<20	36	-1,2639	0,9963		
Lomber Z Skorları	>20	10	-0,9400	0,8086	164,500	0,593
	<20	37	-0,9135	1,3949		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının D vitamini değişkeni açısından dağılımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$) (Tablo 7 ve 8).

Tablo 9. Femur ve Lomber Z Skorlarının Eklem Dışı Kanama İle İlişkili Komplikasyon Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	P
FemurZ Skorları	Yok	21	-1,5238	1,0709	215,500	0,299
	Var	25	-1,2480	0,8053		
Lomber Z Skorları	Yok	21	-0,6143	1,1723	214,000	0,206
	Var	26	-1,1885	1,3216		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının eklem dışı kanama komplikasyonu değişkeni açısından dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 10. Femur ve Lomber Z Skorlarının Ekleme Herhangi Bir Müdahale Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	P
Femur Z Skorları	Yok	32	-1,4250	0,9063	244,000	0,556
	Var	17	-1,2235	1,0437		
Lomber Z Skorları	Yok	33	-0,9333	1,2749	252,500	0,566
	Var	17	-0,8294	1,2388		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının ekleme herhangi bir müdahale değişkeni açısından dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 11.Femur ve Lomber Z Skorlarının Geçirilmiş Eklem Cerrahisi Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	p
FemurZ Skorları	Yok	23	-1,4435	1,0470	249,000	0,928
	Var	22	-1,3773	0,8917		
Lomber Z Skorları	Yok	23	-0,7478	1,2083	237,500	0,724
	Var	22	-0,7773	0,9885		

Hastaların femurz skorları ve lomber z skorları ortalamalarının geçirilmiş eklem cerrahisi değişkeni açısından dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 12.Femur ve Lomber Z Skorlarının Radyoaktif Sinoviyektomi Öyküsü Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	p
FemurZ Skorları	Yok	38	-1,4763	0,9457	149,000	0,150
	Var	11	-0,9364	0,8812		
Lomber Z Skorları	Yok	39	-0,7897	1,2515	167,000	0,265
	Var	11	-1,2818	1,2287		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının radyoaktif sinoviyektomi değişkeni açısından dağılımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 13.Femur ve Lomber Z Skorlarının Kr. Hepatit B Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	p
FemurZ Skorları	Yok	41	-1,2732	0,9346	101,500	0,090
	Var	8	-1,7750	0,9794		
Lomber Z Skorları	Yok	42	-0,8738	1,2636	156,000	0,750
	Var	8	-1,0250	1,2578		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının kr. hepatit B değişkeni açısından dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 14.Femur ve Lomber Z Skorlarının Kr. Hepatit C Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	p
FemurZ Skorları	Yok	39	-1,2923	0,9340	154,000	0,308
	Var	10	-1,6000	1,0242		
Lomber Z Skorları	Yok	39	-0,7051	1,0882	146,000	0,108
	Var	11	-1,5818	1,5842		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının kr. hepatit C değişkeni açısından dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 15.Femur ve Lomber Z Skorlarının İnhibitor Varlığı Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	p
Femur Z Skorları	Yok	48	-1,3833	0,9393	3,500	0,146
	Var	1	0,000	0,000		
Lomber Z Skorları	Yok	49	-0,9163	1,2572	11,000	0,348
	Var	1	0,000	0,000		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının inhibitör varlığı değişkeni açısından dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 16.Femur ve Lomber Z Skorlarının Son 1 Yılda Kanama Sayısı Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	p
FemurZ Skorları	Yok	16	-1,4500	1,0073	239,000	0,593
	Var	33	-1,3091	0,9339		
Lomber Z Skorları	Yok	17	-1,0118	1,6545	277,500	0,951
	Var	33	-0,8394	1,0087		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının son 1 yıldaki kanama sayısı değişkeni açısından dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

Tablo 17.Femur ve Lomber Z Skorlarının Tedavi Şekli Değişkenine Göre Dağılımı

		N	Ort	Ss	MW	p
FemurZ Skorları	Kanadıkça	10	-1,6400	0,7245	155,000	0,320
	Profilaksi	39	-1,2821	0,9947		
Lomber Z Skorları	Kanadıkça	10	-0,9500	1,0586	187,500	0,761
	Profilaksi	40	-0,8850	1,3065		

Hastaların femur z skorları ve lomber z skorları ortalamalarının tedavi şekli değişkeni açısından dağılımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Hemofili X'e bağılı geçiş gösteren ve özellikle ağırlık taşıyan eklemlerde (diz, dirsek ve ayak bilekleri) kanamalarla seyreden nadir bir pıhtılaşma bozukluğu hastalığıdır. Faktör VIII (hemofili A) veya faktör IX (hemofili B) genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ilgili pıhtılaşma proteinlerinin tamamen veya kısmen eksikliği sonucu oluşur. En çok korkulan ve düzenli tedavi edilmediğinde sakatlığa yol açan komplikasyonu hemofilik artropatidir. Hemofilik artropati özellikle faktör düzeyi %1 veya altında olan ağır hemofilik olgularda daha bebeklik çağından itibaren meydana gelen eklem içi kanamalara bağılı olarak gelişir. Kanadıkça tedavi edilen hastalarda artropati gelişiminin engellenemediği, erken yaşta mümkünse ilk kanamadan önce başlanan profilaktik faktör uygulamalarının eklem hasarını ve hasara bağılı ileri yaşlarda ortaya çıkan sakatlığı engellediği/geciktirdiği gösterilmiştir. O nedenle Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Hemofili Federasyonu 1994 yılından itibaren ağır hemofili hastalarında profilaktik faktör uygulamasını tedavide ilk seçenek olarak önermektedir. Ancak profilaktik faktör uygulaması son derece pahalı bir tedavi yöntemidir ve ancak gelişmiş ülkelerin sağlık sigorta sistemleri tarafından geri ödenebilir durumdadır. Ülkemizde ağır hemofili hastalarına profilaktik faktör replasman tedavisi 2005 yılında geri ödeme kapsamına alınmıştır. Bu tarihten önce doğmuş hastalarımızın tamamı kanadıkça tedavi edilen ve yaşı ileri olanların büyük bir kısmı Türkiye'ye faktör preparatlarının girdiği 1994 yılından önce tek tedavi seçeneği olan plazma ile kanama sağaltımı yaptığından ileri derecede kronik artropati sahibidir.

Son yıllarda hemofili hastalarında genç yaşta olmalarına karşın artmış oranlarda osteoporoz ve osteopeni varlığı bildirilmiştir. Bu durum çocukluk çağındaki hastalarda da dikkat çekicidir. Erken yaşlarda görülen bu kemik zayıflığının nedenleri çok iyi bilinmese de ön planda hareketsizlik, viral enfeksiyonlara bağılı karaciğer yetersizliği zemininde metabolik bozukluk, sedanter yaşam sürmeye bağılı güneş ışığından faydalanamama gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır.

Ülkemize profilaktik faktör tedavi uygulamalarının ancak son 10 yılda girmiş olması sebebiyle bugün erişkin hemofili polikliniklerinde takip etmekte olunan ağır hemofili hastalarının hemen tamamı ileri derecede sakattır; önemli bir kısmında eklem hareket kısıtlılığı çok fazla olduğundan eklem replasman tedavisi yapılması gerekmiştir. Birçok hasta rahat yürüyemediği için gündelik hayatta zorluk çekmekte, iş bulamamakta

veya düzenli çalışmamaktadır. Genç oldukları halde zamanlarının büyük kısmını hastalığa bağlı kanama korkusu veya eklem hareket kısıtlılığına bağlı sakatlıklar nedeniyle zorunluluktan evde geçirmektedir. Bu bağlamda, merkezimizde izlenen ve çoğu ağır artropatiye sahip söz konusu hemofili hasta grubundaki kemik sağlığı durumu ve bunun hemofili hastalığındaki diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Bu amaçla öncelikle ileri derecede hemofilik artropatisi olanlarda kemik sağlığına ilişkin parametrelerin nasıl olduğunu araştırdık. Eklem müdahale yapılmış olmasını ileri derecede hemofilik artropati varlığını gösteren dolaylı bir belirteç olarak kabul ederek eklem replasman cerrahisi veya eklem içine radyoizotop verilerek yapılan sinoviyektomi öyküsü olan hastaların olmayanlara göre kemik sağlığı parametrelerinde anlamlı bir değişiklik olup olmadığına baktık. Çalışmamızda D vitamini düzeyi (< 20 ng/ml) tespit edilen 48 hastanın 18'inde eklem müdahalesi mevcutken D vitamin düzeyi > 20 ng/ml olan 12 hastadan sadece 1 tanesinde eklem müdahale öyküsü vardı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0.049$). Anagnostis P. ve arkadaşlarının yaptığı 104 hemofili A ve B hastası ile 50 kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada düşük kemik mineral yoğunluğu ile D vitamini düzeyi ve fiziksel aktivite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(25), S. Linari ve arkadaşlarına ait bir diğer çalışmada ise hemofili hastalarında düşük kemik mineral yoğunluğu ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (79). Ancak literatüre baktığımızda eklem müdahale (radyoaktif sinoviyektomi ve/veya eklem replasman cerrahisi) görmüş hastalarda D vitamin düzeylerine ilişkin bir veriye rastlanmamıştır. Hemofili hastalarında düşük D vitamini sonuçları sedanter yaşam, güneş ışığından uzak kalma, azalmış fiziksel aktivite ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bizim hasta popülasyonumuzda eklem müdahale görmüş hastalar dolaylı olarak kronik hemofilik artropatileri en ağır hasta grubunu oluşturduğundan söz konusu özellikle fiziksel aktivite kısıtlılığı D vitamini eksikliğinde en önemli faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Ülkemiz coğrafi açıdan fazla güneş alan bir bölgede yer almasına karşın hastaların önemli bir kısmında D vitamini eksikliği görülmüş olmasının altında yine hareket kısıtlılığına bağlı sürdürdükleri sedanter yaşam şekli olabilir.

Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu durum Anagnostis P. ve arkadaşları ile S. Linari ve

arkadaşlarının ayrı ayrı yaptığı ve D hipovitaminozisi ile düşük kemik mineral yoğunluğunun ilişkili olduğunu gösteren çalışma sonuçları ile çelişkilidir. Ancak, çalışmamızın retrospektif karakter taşıdığı ve sağlıklı kontrol grubu içermediği unutulmamalıdır. Sağlıklı genç erkek Türk popülasyonunun vitamin D düzeyleri ve kemik mineral yoğunluğuna ilişkin veri yoktur. Bu nedenle tespit ettiğimiz sonuçlar sadece kendi içinde değerlendirilebilmiştir.

Kemik sağlığını değerlendirmek amacıyla kullandığımız ikinci parametre DXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümüdür. DXA ile bakılan kemik mineral yoğunluğu Hastaların yaklaşık yarısında normal saptanırken diğer yarısında düşük bulundu. Kemik mineral yoğunluğunun hemofilik artropati ile ilişkisini araştırmak amacıyla çalışmamıza alınan hastaları, kemik mineral yoğunluğu açısından 4 gruba ayrılarak değerlendirdik. Buna göre gruplar, KMY'si normal olanlar, hem femur hem lomber kemikte kemik mineral yoğunluğu düşük ölçülmüş olanlar, sadece femurda kemik mineral yoğunluğu düşük olanlar ve sadece lomber kemiklerde kemik mineral yoğunluğu düşük olanlar şeklinde belirlendi. Bu gruplardaki hastalar son bir yıl içindeki ünite cinsinden kilo başına kullandıkları faktör miktarı üzerinden karşılaştırıldı. Kilo başına kullanılan faktör miktarı dolaylı olarak son 1 yıl içindeki hemofilik eklem kanamalarının ve artropatinin dolaylı göstergesi olarak kabul edildi. Buna göre hem femur hemde lomber bölgede düşük kemik mineral yoğunluğu olan hastalarda bir yıl içinde kullanılan faktör düzeyi (ü/kg) kemik mineral yoğunluğu normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Hastalarda kanama miktarı ve/veya şiddeti arttıkça kullanılan faktör düzeyi (ü/kg) artmakta, femur ve lomberde düşük kemik mineral yoğunluğu olan grupta kullanılan faktör düzeyinin(ü/kg) daha fazla olması bu grupta kanamanın daha fazla olduğu şeklinde yorumlanabilir ve bu durum kanama kliniği ile kemik sağlığı arasındaki ilişki açısından önemli olabilir. Ali Naderi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya 40 şiddetli hemofili hastası alınmış ve hastalar femur ve lomber t skorlarına göre ayrı ayrı normal, osteopeni, osteoporoz şeklinde gruplara ayrılmıştır. Hastaların femur ve lomber t skorlarına göre ayrılmış gruplar arasında, son bir yıl içinde kullandığı faktör düzeyleri (ü/kg) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (80). Ayrıca Ali Naderi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 20 yıl olmasına karşın t skoru temel alınmış z skoru kullanılmamıştır. Bu durum güncel osteoporoz rehber önerileri ile uyumlu değildir. Söz konusu kılavuzlar 50 yaş üstü hastalar için t skoru, 50 yaş altı hastalar için z skoru kullanılmasını tavsiye etmektedir, Ali Naderi ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları değerlendirilirken bu durum göz önüne alınmalıdır.

Wallny ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 62 ağır hemofili hastası incelenmiş ve düşük kemik mineral yoğunluğu ile etkilenen eklem sayısı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır, bu çalışmaya göre etkilenen eklem sayısı ve şiddeti arttıkça kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır (81). Katsarou ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da 80'i ağır olmak üzere 90 hemofili hastası KMY ile hemofilik artropati ilişkisi açısından incelenmiştir. Bu çalışmada da şiddetli hemofilik artropati ile düşük kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (82). Yazarlar, buradan yola çıkarak hemofilik artropati gelişen hastalarda azalmış fiziksel aktivite ve yük bindirici aktivitelerin yapılmamasından dolayı düşük kemik mineral yoğunluğunun oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamıza dahil edilen toplam 61 hastada son bir yılda eklemiçi kanama olup olmaması, kanama sayısı ve ekleme herhangi bir müdahale ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiye bakıldığında ise parametreler arasında bir anlamlılık saptanmadı. Çalışmamızda 61 hastanın 11 tanesinin orta, 1 tanesinin hafif hemofili olması ve kanama kliniklerinin hafif seyretmesi, literatürdekinden farklı sonuç elde edilmiş olmasının başlıca sebebi olarak yorumlanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda eklem tutulumu dolaylı olarak eklem içine kanama ve ve ekleme herhangi bir müdahale yapıp yapılmamış olması ölçütlerine dayandırılarak değerlendirilmiştir. Literatürde mevcut diğer iki makaleden Wallny ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Dünya Hemofili Federasyonunun önerdiği klinik skorlama;Katsarou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Dünya Hemofili Federasyonunun önerdiği klinik skorlama ve Petterson radyolojik skorlama sistemi kullanılmıştır. Bu nedenle çalışmamızın sözü edilen diğer iki çalışma ile doğrudan kıyaslanması mümkün değildir.

Çalışmamızda 46 hasta profilaktik faktör tedavisi almakta iken 17hasta kanadıkça faktör tedavisi almaktadır. Kanadıkça tedavi alan hasta grubu ile profilaktik tedavi alan hasta grubu arasında kemik sağlığı açısından istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Ancak kanadıkça tedavi alan gruptaki hastaların büyük çoğunluğu orta hemofilidir. Khawaji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya toplamda 42 hasta alınmıştır. Ağır hemofili olan grupta 26 hasta hafif olan grupta 16 hasta bulunmaktadır ve ağır hemofili grubundaki hastaların tümü profilaktik tedavi almaktadır (primer ve sekonder

profilaksi). Kemik mineral yoğunluğu açısından her iki grup karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buradan yola çıkarak yazarlar profilaktik tedavinin uzun dönemde kemik mineral yoğunluğunun korunmasındaki önemini vurgulamışlardır (83). Khawaji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar ağır hemofili ve hafif hemofili olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır ve bu çalışmada ağır hemofili grubundaki hastaların hepsi profilaktik tedavi almaktadır. Bizim çalışmamızda sadece 1 hasta hafif hemofili olduğundan ağır/hafif hemofili karşılaştırması yapmak mümkün olamamıştır. Bunun yerine profilaksi alan ve tamamını ağır hemofililerin oluşturduğu grup ile kanadıkça tedavi alan ve içinde orta ve ağır hemofililerin (+ 1 tane hafif hemofili) olduğu grup karşılaştırılmıştır. Kanadıkça tedavi alan grubun heterojen olması muhtemel bir anlamlı farkın ortaya çıkmasını engellemiş olabilir. Giderek artan sayıda erişkin ağır hemofili hastası artık profilaksi almaktadır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde takip edilmekte olan ağır hemofili hastalarının 2/3'ü profilaksi altındadır. Kanadıkça tedavi alan ağır hemofili hastalarının büyük kısmı ise klinik olarak ciddi kanama yaşamadıklarından eklem sağlıkları görece olarak iyi durumdadır. Bu zemin nedeniyle mevcut hasta kohortunda tedavi şeklinin KMY üzerindeki etkisini görmek amacıyla sağlıklı bir karşılaştırma yapmak mümkün görünmemektedir. Etkinin olup olmadığını görmek için profilaksi alan ve almayan, benzer genetik mutasyon gösteren mümkünse hastaların tamamının hemofili A tanılı olduğu benzer yaş ortalamasında iki grup arasında karşılaştırma yapılmalıdır. Hemofili gibi nadir görülen bir hastalık için böylesi bir çalışmada farkı gösterecek hasta sayısına ancak çok merkezli çalışmalarla ulaşılabilir.

Eiman Mahmoud Ghaniema ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 hemofilik artropati hastası ve 20 kontrol grubu olmak üzere toplamda 40 hasta alınmıştır. Çalışmada düşük kemik mineral yoğunluğu ile serum kalsiyum, magnesium, bakır ve çinko düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır ve çalışma sonucunda kalsiyum düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır ancak magnezyum, bakır ve çinko ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmıştır, buna göre düşük kemik mineral yoğunluğu olan grupta magnezyum, bakır ve çinko düzeyleri, normal kemik mineral yoğunluğu olan grup ile karşılaştırılınca anlamlı olarak daha daha düşük bulunmuştur(84). Bizim çalışmamızda hastaların fosfor, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiye bakılmış, hastaların magnezyum ve kalsiyum düzeyleri ile

düşük kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmazken fosfor düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel bir anlamlılık gözlenmiştir ($p = 0.027$). Buna göre kemik mineral yoğunluğu normal olanların fosfor düzeyleri, kemik mineral yoğunluğu düşük olanların fosfor düzeylerine göre daha yüksek saptandı. Sonuç olarak kalsiyum, magnezyum, fosfor kemik matriks sentezi için önemlidir ve genç hemofilik hastaları kemik sağlığı açısından taranırken bu elementler de göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda hastaların vücut kütle indeksi(VKİ) ve vücut ağırlıkları ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Buna göre, kemik mineral yoğunluğu düşük olan hastaların VKİ ve vücut ağırlığı kemik mineral yoğunluğu normal olan hastaların VKİ ve vücut ağırlığından düşük bulunmuştur. Gerstner G. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 orta ve şiddetli hemofili hastası incelenmiş (85); ve benzer şekilde düşük kemik mineral yoğunluğu ile vücut kütle indeksi arasında bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Kempton ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada yukarıdakilere paralel sonuçlar elde edilmiştir(86). Nader R. ve arkadaşlarının 42 ağır ve orta hemofili hastaları ile yaptığı bir diğer çalışmada ise hastaların VKİ ve ağırlıkları normal popülasyona göre düşük bulunmuş, ancak düşük kemik mineral yoğunluğu ile düşük vücut ağırlığı ve düşük VKİ arasında bir bağ gösterilememiştir(87).

Kohortumuzda düşük kemik mineral yoğunluğu olan grupta HBV sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır($p = 0.046$). Literatürdeki çalışmalarda daha çok kemik mineral yoğunluğu ile HCV ve HIV arasındaki ilişkiye bakılmıştır ancak HBV ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bu durum batılı ülkelerde HCV ve HIV sıklığının HBV sıklığından daha fazla olması ile açıklanabilir. Türkiye’de ise HBV gerek toplumda gerekse hemofili hastaları arasında HCV ve HIV’den daha sık olduğundan kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak, hemofili hastalarında kemik sağlığının irdelendiği ve hemofilide kanama sıklığı ve kanama komplikasyonlarının kemik sağlığı ile ilişkili parametrelerle ilişkisinin araştırıldığı bu çalışma temel olarak daha ağır hemofilik artropatisi olan hastalarda D vitamini düzeylerinin düşük bulunduğunu, profilaksi tedavisi alan ağır hemofililerin kanadıkça tedavi alan ve kanama kliniği daha ılımlı olan hemofililerle benzer KMY’ye sahip olduğunu, bu durumun dolaylı olarak profilaksinin kemik

mineral yoğunluğu üzerine koruyucu bir etkisi olabileceğini göstermiştir. Hemofili hastalarında erken yaşta kemik sağlığının bozulduğu yař ortancası 38 olan kendi kohortumuzdaki hastaların yaklaşık yarısında düşük kemik yoğunluğu değerleri saptanmış olmasından da anlaşılmaktadır. Bu nedenle, özellikle ağır hemofili hastalarının, kronik hemartrozluların kemik sağlığı açısından dűzenli taranması önemlidir. Erken yaşlardan itibaren uygulanacak profilaktik faktör uygulamaları bu konuda da koruyucu olabilir. Ayrıca hemofili hastalarında kemik sağlığını tararken KMY  l  m  n  n yanında başka faktörlerinde (Dvitamini, fosfor, magnezyum, HBV, HCV, HIV gibi) taranması önerilir. Retrospektif tasarımı, çalışma grubunun hemofili tipi ve klinik şiddeti açısından homojen olmayışı, fiziksel eklem skorlarının bulunmayışı ve sağlıklı kontrol grubu olmaması çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yönleridir. Sonuçlar değerlendirilirken bu durum göz önüne alınmalıdır.

6. KAYNAKLAR

- 1) Guidelines for the management of hemophilia-2012
- 2) Hilgartner MW. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:46 9
- 3) E. Carlos Rodriguez-Merchan. Osteoporosis in Hemophilia. *International Blood Research & Reviews* 2(2): 48-55, 2014, Article no. IBRR.2014.001
- 4) Barnes C, Wong P, Egan B et al. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics* 2004; 114: 177-81
- 5) Tlacuilo-Parra A, Morales-Zambrano R, Tostado-Rabago N, et al. J. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among. *Br J Haematol.* 2008 Mar;140(5):562-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06972.x.
- 6) Torita S, Suehisa E, Kawasaki T et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood CoagulFibrinolysis*, 2011. 22(3): p. 185-9.
- 7) Rodriguez-Merchan, E.C. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 1997(343): p. 6
- 8) Türk Hematoloji Derneği Hemofili Tedavi Kılavuzu. Sürüm 1-Nisan 2012
- 9) Türk Hematoloji Derneği. *Hematolog*. Ağustos 2012/ cilt 2/ sayı 2
- 10) Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*, 1995. 86(6): p. 2206-12
- 11) Cumming, A.M. and U.K.H.C.D.O.H.G.L. Network, The factor VIII gene intron 1 inversion mutation: prevalence in severe hemophilia A patients in the UK. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*, 2004. 2(1): p. 205-6
- 12) Kembell-Cook, G. E.G. Tuddenham, and A.I. Wacey, The factor VIII Structure and Mutation Resource Site: HAMSTeRS version 4. *Nucleic Acids Research*, 1998. 26(1): p. 2169

- 13) White, G.C. 2nd, A. Beebe, and B. Nielsen, Recombinant factor IX. *Thrombosis & Haemostasis*, 1997. 78(1): p. 261-5
- 14) Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G et al. Genotype analysis identifies the cause of the “royal disease”. *Science*, 2009. 326(5954): p. 817.
- 15) 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.
- 16) Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2010; 8:421.
- 17) W Keith Hoots, Amy D Shapiro, Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia, up to date, may 2016
- 18) Kasper CK, Aledort L, Aronson D et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*, 1975. 34(2): p. 612.
- 19) Biggs R, Austen DE, Denson KW et al. The mode of action of antibodies which destroy factor VIII. I. Antibodies which have second-order concentration graphs. *British Journal of Haematology*, 1972. 23(2): p. 125-35.
- 20) Venkateswaran L, Wilimas JA, Jones DJ, et al. Mild hemophilia in children: prevalence, complications, and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:32.
- 21) Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:86.
- 22) Kim HK, Zbojniec AM, Merrow AC et al. MR findings of synovial disease in children and young adults: Part 1. *Pediatr Radiol*, 2011. 41(4): p. 495-511; quiz 545-6.
- 23) Luck JV Jr, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, et al. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12:234.
- 24) Jansen NW, Rosendaal G, Lefeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol* 2008; 143:632.

- 25) Anagnostis P, Vakalopoulou S, Slavakis A et al. Reduced bonemineral density in patients with haemophilia A and B in Northern Greece. *Thromb Haemost* 2012; 107: 545–51
- 26) Blanchette, V.S. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 5: p. 181-8.
- 27) Miners, A.H. and C.A. Lee, Setting research priorities to improve costeffectiveness estimations of primary prophylaxis with clotting factor for people with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2004. 10 Suppl 1: p. 58-62.
- 28) Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, et al. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996; :19.
- 29) Jones, J.J. and C.S. Kitchens, Spontaneous intra-abdominal hemorrhage in hemophilia. *Archives of Internal Medicine*, 1984. 144(2): p. 297-300.
- 30) Small S, Rose PE, McMillan N, et al. Haemophilia and the kidney: assessment after 11-year follow-up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:1609.
- 31) Prentice CR, Lindsay RM, Barr RD, et al. Renal complications in haemophilia and Christmas disease. *Q J Med* 1971; 40:47.
- 32) Collin F, Chêne G, Retout S. et al. Indinavir trough concentration as a determinant of early nephrolithiasis in HIV 1-infected adults. *Ther Drug Monit*, 2007. 29(2): p. 164-70.
- 33) Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013; 27:179.
- 34) Nelson MD Jr, Maeder MA, Usner D, et al. Prevalence and incidence of intracranial haemorrhage in a population of children with haemophilia. The Hemophilia Growth and Development Study. *Haemophilia* 1999; 5:306.
- 35) Nuss R, Soucie JM, Evatt B, Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001; 68:37.
- 36) Bogdan CJ, Strauss M, Ratnoff OD. Airway obstruction in hemophilia (factor VIII deficiency): a 28-year institutional review. *Laryngoscope* 1994; 104:789.

- 37) Rodriguez Merchan, E.C. The haemophilic pseudotumour. *International Orthopaedics*, 1995. 19(4): p. 255-60.
- 38) Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group.[see comment]. *Annals of Internal Medicine*, 1994. 120(1): p. 1-7.
- 39) Wu CG, Mason B, Jong J, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*, 2005. 45(6): p. 1003-10.
- 40) Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002; 100:1584.
- 41) Morfini M, Longo G, Rossi Ferrini P, et al. Hypoplastic anemia in a hemophiliac first infused with a solvent/detergent treated factor VIII concentrate: the role of human B19 parvovirus. *Am J Hematol* 1992; 39:149.
- 42) Lederman, M.M. Haemophilia, human immunodeficiency virus and human immunodeficiency virus pathogenesis. *Thromb Haemost*, 2010. 104(5): p.911-4.
- 43) Ljung RC. Prophylactic treatment in Sweden--overtreatment or optimal model? *Haemophilia* 1998; 4:409.
- 44) Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7:413.
- 45) Manco Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11(6):1119-27. doi: 10.1111/jth.12202.
- 46) Harold N Rosen MD, Marc K Drezner MD, Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women, up to date, 2016
- 47) Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int*. 1992 Nov;2(6):285-9.
- 48) Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003; 32:468.

- 49) Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, et al. Metaanalysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152:380.
- 50) Johnell O, Kanis JA. An estimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726–1733.
- 51) Melton III LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, et al. Term mortality following fractures at different skeletal sites: a population, based cohort study. *Osteoporos Int*. 2013;24(5):1689-96.
- 52) Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513–521.
- 53) TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mayıs 2016
- 54) Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.
- 55) Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R et al. Excess mortality following hip fracture: A systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* 2009; 10:1633–1650.
- 56) Sernbo I. and Johnell O. Consequences of a Hip Fracture: A Prospective Study over 1 Year. *Osteoporosis Int* 1993; 3:148-153.
- 57) Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:90–99.
- 58) Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:164.
- 59) Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11:75
- 60) Michael Kleerekoper, Screening for osteoporosis, MD, up to date, 2015

- 61) International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions - Adult. www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/ (Accessed on November 14, 2013).
- 62) DíezPérez A, Marín F, Vila J, et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2003; 6:237.
- 63) Varney LF, Parker RA, Vincelette A, et al. Classification of osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women is dependent on sitespecific analysis. *J Clin Densitom* 1999; 2:275.
- 64) Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med.* 1997;102:29-37.
- 65) Burch J, Rice S, Yang H, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. 2014
- 66) Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res.* 2009;24:975-979.
- 67) Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, et al. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008;11:473-477.
- 68) Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, et al. Turkish Osteoporosis Society. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos.* 2012;7:229-35.
- 69) AACE Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16(Suppl 3): 1-37.
- 70) Joel S Finkelstein MD, Treatment of osteoporosis in men, up to date, May 2016

- 71) Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1802.
- 72) National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of Osteoporosis, Washington D.C. 2014.
- 73) Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL et al. Summary of the International Society for Clinical Densitometry 2005 Position Development Conference. J Bone Miner Res 2007; 22(5):643-645.
- 74) Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. Up To Date 2016.
- 75) Cohen A and Shane E. Evaluation and Management of the Premenopausal Woman with Low BMD. Curr Osteoporos Rep. 2013 Dec; 11(4): 276–285.
- 76) Compston J et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Maturitas 2009; 62, 105-108.
- 77) Papapoulos SE. Use of bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. Ann N.Y. Acad Sci 2011; 1218: 15-32.
- 78) Lewiecki LM, Laster AJ. Clinical Review: clinical applications of vertebral fracture assessment by dualenergy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab 2006; 9(11): 4215-4222
- 79) S. Linari, G. Montorzi, D. Bartolozzi et al. Hypovitaminosis D and osteopenia/osteoporosis in a haemophilia population: a study in HCV/HIV or HCV infected patients, Haemophilia (2013), 19, 126–133
- 80) Ali Naderi MD, Mehran Nikvarz MD, Majid Arasteh MD et al. Osteoporosis/Osteopenia and Hemophilic Arthropathy in Severe Hemophilic Patients, Archives of Iranian Medicine, Volume 15, Number 2, February 2012
- 81) Wallny TA, Scholtz DT, Oldenburg J et al. Osteoporosis in haemophilia– an underestimated comorbidity? Haemophilia 2007; 13: 79–84.
- 82) Katsarou O, Terpos E, Chatzismalis P et al. Increased bone resorption is implicated in the pathogenesis of bone loss in haemophiliacs: correlations with hemophilic arthropathy and HIV infection. Ann Hematol 2010; 89: 67–74.

- 83) M. Khawaja, K. Akesson, E. Berntorp et al, Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density, *Haemophilia* (2009), 15, 261–266
- 84) Eiman Mahmoud Ghaniema, Sahar Fathi Ahmed, Irene Raouf Amin, et. al, Evaluation of Osteoporosis in Hemophilic Arthropathy Patients: Correlation with Disease Severity and Serum TraceMinerals, *Journal of Osteoporosis* Volume 2011, Article ID 106380, 6 pages doi:10.4061/2011/106380
- 85) Gerstner G, Damiano ML, Tom A, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia* 15(2):559–565, 2009
- 86) Kempton CL, Antun A, Antoniucci DM, et al. Bone density in haemophilia: a single institutional cross-sectional study. *Haemophilia*; 2013. doi: 10.1111/hae.12240
- 87) Nader Roushan, Alipasha Meysamie, Mohammadreza Managhchi. Bone Mineral Density in Hemophilia Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus* (Oct-Dec 2014) 30(4):351–355