



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMOFİLİK ARTROPATİLİ ÇOCUKLARDAKEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞU VE DİNAMİK DENGE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ

Arş. Gör. Dr. Elif YÜCEL ÇEÇEN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER

VAN-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz TUNCER hocama,

Tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER'e,

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Ortopedik Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğr. Gör. Necati Muhammed TAT'a,

Yine asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Kamuran Karaman'a, Doç. Dr. Mecnun Çetin'e, Doç. Dr. Gülsüm İclal Bayhan'a, Doç. Dr. Harun ARSLAN'a, Uzm. Öğr. Üyesi Dr. Şehmus Kaplan, Uzm. Öğr. Üyesi Burcu GÜVEN'e, Uzm. Öğr. Üyesi Dr. Murat BAŞARANOĞLU'na, Uz. Dr. Akkız ŞAHİN YAŞAR'a, Uz. Dr. Hadi GEYLAN'a, Uz. Dr. İbrahim DEĞER'e,

İstatistik aşamasında değerli vaktini ayırıp ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Asistanlık sürem içinde her türlü yardım ve desteklerini benden esirgemeyen dönem arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. N. Burçin TURAN, Arş. Gör. Dr. Aysun Atay GÜNEŞ'e, Arş. Gör. Dr. Mevsim DEMİR MİS'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım yan dal asistanları, başasistanlar, uzman doktorlar ve tez çalışmam süresince büyük özveriyle katkı sunan tüm asistan arkadaşlarıma,

Denge testini yapmada bana desteklerini esirgemeyen tıbbi sekreter Sayın Yakup Baytın'a

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi en yakın destekçilerim annem, babam ve kardeşlerime,

Bu değerli ve zorlu süreçte, iyi ve kötü günümde daima yanımda olan, sabır ve sevgiyle bana destek olan sevgili eşim Mehmet ÇEÇEN'e sonsuz teşekkürler...



ÖZET

HEMOFİLİK ARTROPATİLİ ÇOCUKLARDAKEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE DİNAMİK DENGE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada amacımız, çocuk hematoloji bölümümüz tarafından takip ve tedavi edilen ağır hemofili A tanılı hastalarımızda meydana gelen eklem kanamaları sonucu oluşan hemofilik artropatinin MRI ile skorlanması, dinamik denge ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmak ve hasta grup içinde ev ve hastanede egzersiz programı verdiğimiz gruplarda mevcut patolojilerdeki değişiklikleri karşılaştırmaktır. Olası denge bozukluklarının belirlenmesi, eklemlerin içindeki kanamaların dinamik denge üzerindeki etkilerini daha iyi anlamayı ve daha etkili bir koruyucu ve rehabilite edici tedavi planlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: ÇalışmamızaYüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji polikliniğinde hemofili A (faktör VIII eksiliği) tanısı ile takip edilen yaşları 8-17 arasında değişen ve profilaksi tedavisi alan 16 ağır hemofili A erkek hasta dahil edildi. Bu grup ev ve hastanede egzersiz programı yapmak üzere iki gruba ayrıldı. Egzersiz programı haftada 3 gün, toplam 5 hafta uygulandı. Ev grubuna egzersizlerin ayrıntılarının olduğu bir broşür verildi ve programı evde uygulamaları istendi. Hastane grubuna ise fizyoterapist eşliğinde aynı egzersizler aynı süre ile hastanede yaptırıldı.

Hastalara egzersiz programı öncesi ve sonrasında her yöne salınımlı statik, dinamik denge ve proprioepsiyon duyusunun test edilebildiği, bu duyuları geliştirmek amacıyla rehabilitasyon ile ilgili egzersizlerin yapılabildiği posturografik denge platformu olan cihaz ile dinamik denge testi yapıldı. Bu testte ATE ve tur sayısı bilgileri elde edildi. Tüm hastalara yine egzersiz programı öncesi ve sonrası kalça, diz ve ayak bileklerine çekilen MRI ile IPSG Hemofilik artropati skorlaması ve DEXA ile Z skorları ölçülerek KMY durumları belirlendi. İki grubun sonuçları karşılaştırılarak egzersiz programı ile hemofilik artropati skorları, dinamik denge duyusu için ATE ve tur sayıları ve kemik mineral yoğunlukları değişimleri için de Z skorlarındaki değişimler değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın KMY ölçümleri için bakılan Z skoru değerlerinde egzersiz programı sonrasında görece olarak düzelme saptanmıştır. Dinamik dengenin

hastalarımızda etkilenmediği gözlenmiş olup egzersiz sonrasında ATE değerlerinde azalma tespit edilmiş, tur sayılarında değişiklik gözlenmemiştir. Hastalarımızda değişen düzeylerde hemofilik artropati saptanmış, egzersiz programı sonrasında ev ve hastane grubunda sol ayak bileği eklemi, hastane grubunda sağ ayak bileği artropati skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hemofili hastalarında dinamik dengenin etkilenmediği gözlenmiştir. Bunun da hasta grubunun pediatrik yaş grubunda olması, ilerleyen yaşlarda bozulabileceği öngörülmüştür. KMY'lerinde düşüklük saptanan hastaların etyolojik olarak araştırılması planlanmıştır. Egzersiz programı ile göreceli olarak DEXA ile bakılan Z skorlarında ve hemofilik artropati skorlarında düzelme olduğu gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamsız çıkan parametreler göz önüne alındığında egzersiz programının kısa süreli olması ve kontrol değerlendirmelerin de kısa süre aralıklarıyla yapılması bir neden olarak düşünülebilir.

Bu sonuçlar, hemofilik artropatili hastalarda dengelerini iyileştirmek, korumak, kemik mineral yoğunluğu ve eklem sağlığını korumak için fiziksel egzersiz programlarına, fizyoterapi ve rehabilitasyona gereksinim olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, artropati, fizyoterapi

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BONE MINERAL DENSITY AND DYNAMIC STABILITY IN CHILDREN WITH HEMOPHILIC ARTHROPATHY

Introduction and aim: The present study aimed to score hemophilic arthropathy caused by intraarticular bleeding and to investigate the relationship between dynamic stability and bone mineral density (BMD) in patients followed up in our Pediatric Hematology department due to a diagnosis of severe hemophilia A and also to analyze the changes in preexisting pathologies following an exercise program. By investigating dynamic instabilities, we aimed to provide a better understanding of the effect of recurrent intraarticular bleeding on dynamic stability and to establish a more effective, protective, and rehabilitative treatment plan.

Materials and Methods: The study included 16 male patients aged 8-17 years who were being followed up and were receiving prophylactic therapy at YuzuncuYil University DursunOdabas Medical Center Hematology polyclinic due to a diagnosis of hemophilia A (factor VIII deficiency). The patients were divided into two groups as home exercise group (n=8) and hospital exercise group (n=8). For both groups, the exercise program was planned as three days a week for a total of five weeks. Patients in the home exercise group were given a brochure and were instructed on how to perform the exercises at home and patients in the hospital exercise group performed the same exercises in the hospital under the supervision of a physical therapist. Both before and after the exercise program, each patient underwent dynamic stability test on a dynamic platform posturography device with sway referencing of the surface that allowed the assessment of the senses of static, dynamic stability and proprioception, and on which rehabilitative exercise could be performed for the improvement of these senses. During the test, the ATE and the number of turns were recorded for each patient. Additionally, both before and after the exercise program, an International Prophylaxis Study Group (IPSG) scoring of hemophilic arthropathy was performed using the magnetic resonance imaging (MRI) studies of the hip, knee, and ankle and BMD was assessed by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) using the z-score. The results of both groups were

compared to evaluate the differences in the hemophilic arthropathy scores assessed after the exercise program, the ATE and the number of turns for the sense of dynamic stability, and the z-score assessed for the changes in BMD.

Results: The z-scores assessed for the changes in BMD after the exercise program showed remarkable improvement. However, no significant difference was found with regard to the sense of dynamic stability and the number of turns and a decrease was noted in ATE values after the exercise program. On the other hand, varying degrees of hemophilic arthropathy was detected in patients in both groups and a significant difference was found in the arthropathy scores for the left ankle in both groups and in the arthropathy scores for the right ankle in the hospital exercise group.

Conclusion: The results indicated that the sense of dynamic stability was not affected after the exercise program in both groups. This finding could be attributed to the fact that the patients were in the pediatric age group and their sense of dynamic stability might be impaired in later ages. On the other hand, patients with low BMD were planned for an etiological investigation. The results also indicated that the z-scores assessed by DEXA and the hemophilic arthropathy scores improved after the exercise program. However, the differences detected in the parameters examined in the study were statistically insignificant, which could be associated with the short duration of the exercise program and the short intervals between the follow-up checks. Taken together, the results of the present study implicate that physical exercise programs and physical therapy and rehabilitation applications are needed to improve and preserve stability and to protect BMD and joint health in patients with hemophilic arthropathy.

Key words: Hemophilia, arthropathy, physiotherapy

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| TEŞEKKÜR..... | I |
| ÖZET..... | III |
| SUMMARY..... | V |
| İÇİNDEKİLER..... | VII |
| KISALTMALAR..... | IX |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | XI |
| TABLolar LİSTESİ..... | XIII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Hemofili..... | 3 |
| 2.1.1. Tanım ve genel özellikler..... | 3 |
| 2.1.2. Tarihçesi..... | 4 |
| 2.1.3. Epidemiyolojisi..... | 6 |
| 2.1.4. Hemofili fizyopatolojisi..... | 7 |
| 2.1.5. Hemofili tipleri..... | 9 |
| 2.1.6. Klinik bulgular..... | 10 |
| 2.1.7. Tanı..... | 11 |
| 2.1.8. Tedavi..... | 16 |
| 2.1.8.1. Tedavide kullanılan kan ürünleri..... | 19 |
| 2.1.8.2. Gen nakli..... | 22 |
| 2.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü..... | 26 |
| 2.3. MRI ile Hemofilik Artropati Skorlaması..... | 27 |
| 2.4. Denge..... | 29 |
| 2.4.1. Denge çeşitleri..... | 30 |
| 2.4.1.1. Statik denge (SD)..... | 30 |
| 2.4.1.2. Dinamik denge (DD)..... | 31 |
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 33 |
| 3.1. Veri Toplama Araçları..... | 46 |
| 3.1.1. Denge ölçümleri..... | 46 |
| 3.1.2. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü..... | 48 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1.3. MRI ile hemofilik artropati skorlaması..... | 48 |
| 3.2. Verilerin Analizi..... | 48 |
| 4. BULGULAR..... | 50 |
| 5. TARTIŞMA..... | 54 |
| 6. SONUÇ..... | 61 |
| KAYNAKLAR..... | 62 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 77 |



KISALTMALAR

| | |
|--------------------------------|---|
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| WFH | : Dünya Hemofili Federasyonu |
| vWF | : von Willebrand faktör |
| aPTT | : aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı |
| mRNA | : Messenger ribonucleic acid |
| PCR | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| EACA | : Epsilon Amino Kaproik Asit |
| DIC | : Dissemine intravascular coagulopathy (Yaygın Damar içi Pihtılaşma) |
| TDP | : Taze Dondurulmuş Plazma |
| DDAVP | : Desmopressin (1 - deamino - 8 - D -arginine vazopressin) |
| aPCC | : Activated Prothrombin Kompleks Concentrate |
| M.Ö | : Millattan Önce |
| IL-1 | : İnterlökin 1 |
| IL-6 | : İnterlökin 6 |
| TNF-α | : Tümör Nekrozis Faktör Alfa |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |
| A.T.E | : Average Track Error (ortalama yol hatası) |
| OE | : Open Eyes |
| CE | : Closed Eyes |
| Average C.o.P X | : Ortalama Ağırlık Merkezi X ekseninde |
| Average C.o.P Y | : Ortalama Ağırlık Merkezi Y ekseninde |
| F-B S.t DEV | : Forward – Backward Standard Deviation(Öne - Geri Standart Sapma) |
| M-L S.t DEV | : Medium – Lateral Standard Deviation (Sağa - Sola Standart Sapma) |
| AVR F-B Speed | : Average Forward – Backward Speed(mm/s) (Ortalama İleri-Geri Hız) |

| | |
|---------------------------|---|
| AVR M-L speed | : Average Medium – Lateral Speed (mm/s) (Ortalama Sağa - Sola Hız) |
| PERİM | : Perimeter (mm)(Çevre) |
| Ellipse Area (mm2) | : Alan |
| Trunk BF St. Dev | : Öne-geri gövde salınımı |
| Trunk MI St. Dev | : Sağa-sola gövde salınımı |
| RF | : Right Foot (sağ ayak) |
| LF | : Left foot (sol ayak) |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| MRI | : Manyetik rezonans görüntüleme |
| DG | : Direk grafi |
| HA | : Hemofili A |
| HB | : Hemofili B |
| FM | : Fizik muayene |
| KMY | : Kemik mineral yoğunluğu |
| KMİ | : Kemik mineral içeriği |
| DEXA | :Dual enerji X-ışını absorptiometrisi |
| AIDS | : Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu) |
| HIV | : Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) |
| NSAİİ | :Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar |
| IPSG | :International Prophylaxis Study Group (Uluslararası Profilaksi Çalışma Grubu) |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Şekil 1. | Pihtılaşıma Mekanizması..... | 8 |
| Şekil 2. | Aktif diz ekstansiyonu..... | 37 |
| Şekil 3. | Patellar mobilizasyon (medial lateral)..... | 37 |
| Şekil 4. | Patellar mobilizasyon (süperior inferior)..... | 37 |
| Şekil 5. | Topuk kaydırma..... | 38 |
| Şekil 6. | Terminal diz ekstansiyonu..... | 38 |
| Şekil 7. | Adduktor izometrik..... | 39 |
| Şekil 8. | Düz bacak kaldırma..... | 39 |
| Şekil 9. | Yüzüstü düz bacak kaldırma..... | 40 |
| Şekil 10. | Kalça abduksiyonu..... | 40 |
| Şekil 11. | Bilateral parmak ucunda yükselme - Eller ile sandalyeden destek alınarak iki ayakla parmak ucunda durulur..... | 40 |
| Şekil 12. | Kapalı kinetik zincir dirençli terminal diz kilitleme – Sabit bir yere bağlanmış olan çarşafın içinden bacak geçirilerek çarşaf diz hizasına getirilir. Yavaşça diz geriye doğru çekilir..... | 41 |
| Şekil 13. | Otururken kapalı kinetik zincir diz fleksiyonu- sandalyede dizler 90 derece olacak şekilde oturulur. Bir ayakaltına destek konularak ayak destekten ayrılmadan geriye doğru çekilir..... | 41 |
| Şekil 14. | Ayak intrinsek kaslarını çalıştırma – Bacak uzatılmış pozisyonda iken ayak parmakları olabildiğince açılır..... | 42 |
| Şekil 15. | Ayak intrinsek kaslarını çalıştırma - Bacak uzatılmış pozisyonda iken ayak parmakları olabildiğince kapatılır..... | 42 |
| Şekil 16. | Ayak intrinsek kaslarını çalıştırma – Oturur pozisyonda iken ayağın altına koyulan havlu parmaklarla kavranır..... | 42 |
| Şekil 17. | Dorsifleksiyon – Bacak uzatılır, ayak bileği altına rulo havlu konur. Karşıdan birisi iki eliyle ayağın dorsal yüzünden direnç uygular ve hasta ayağını bu dirence karşı kendine doğru çeker..... | 43 |
| Şekil 18. | Plantar fleksiyon- Bacak uzatılır, ayak bileği altına rulo havlu konur. Karşıdan birisi iki eliyle ayağın plantar yüzünden direnç uygular ve hasta ayağını bu dirence karşı iter..... | 43 |
| Şekil 19. | İnversiyon- Bacak uzatılır, ayak bileği altına rulo havlu konur. Karşıdan birisi tek eliyle ayağın medial yüzünden direnç uygular ve hasta ayağını bu dirence karşı iter..... | 44 |
| Şekil 20. | Eversiyon – Bacak uzatılır, ayak bileği altına rulo havlu konur. Karşıdan birisi tek eliyle ayağın lateral yüzünden direnç uygular ve hasta ayağını bu dirence karşı iter..... | 44 |
| Şekil 21. | Ayakta quadriceps germe..... | 45 |

| | | |
|------------------|--|----|
| Şekil 22. | Diz ekstansiyonda çarşafı pasif germe..... | 45 |
| Şekil 23. | Aşıl germe..... | 46 |
| Şekil 24. | Dinamik Denge Testi Sonucundaki Ekran Görüntüsü..... | 47 |
| Şekil 25. | TeknoBody denge ölçüm cihazı..... | 47 |
| Şekil 26. | TecnoBody denge ölçüm cihazının platformu..... | 48 |



TABLULAR LİSTESİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Tablo 1. | 2018 Sağlık Bakanlığı hemofili prevalansı..... | 6 |
| Tablo 2. | Hemofilide faktör düzeyine göre ve klinik sınıflama..... | 10 |
| Tablo 3. | Görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar..... | 12 |
| Tablo 4. | Arnold & Hilgartner'in radyolojik hemofilik artropati sınıflaması..... | 15 |
| Tablo 5. | IPSG MRI Hemofilik Artropati Skoruması..... | 29 |
| Tablo 6. | Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları..... | 51 |
| Tablo 7. | Ev ve Hastane grubu hastalar arasında KMY için yapılan DEXA sonucundaki Z skorlarının egzersiz programı öncesi ve sonrası karşılaştırılması..... | 51 |
| Tablo 8. | Ev ve Hastane grupları, egzersiz öncesi ve sonrası KMY Z skorlarına göre hasta sayıları..... | 51 |
| Tablo 9. | Ev ve Hastane grubu hastalar arasında dinamik denge testi sonucundaki tur sayısı ve ortalama yol hatasının egzersiz programı öncesi ve sonrası karşılaştırılması..... | 51 |
| Tablo 10. | Ev ve Hastane grubu hastalar arasında egzersiz programı öncesi ve sonrası MRI skorlarının karşılaştırılması..... | 52 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili kandaki pıhtılaşma faktörlerinin kantitatif ya da kalitatif eksikliği ile karakterize kalıtsal yolla geçen ve kanamalarla seyreden kalıtsal, kronik bir hastalıktır.

Faktör FVIII eksikliği Hemofili A ve Faktör IX eksikliği Hemofili B olarak isimlendirilir.

Hemofilili çocuk hastalarda kandaki eksik pıhtılaşma faktörlerine bağlı olarak yumuşak doku, kas ve iskelet sisteminde ciddi kanamalar görülmektedir. Bu kanamalar en sık diz, dirsek ve ayak bileği eklemlerinde karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayan kanama epizodları eklemlerde kalıcı hasara neden olup hemofilik artropati olarak sonuçlanmaktadır. Hemofilik artropati de çocukların fiziksel aktivitesini kısıtlıyarak yaşam kalitesini bozmaktadır.

Hemofilik artropatinin ilerlemesiyle hastalarda hareket kısıtlılığı artar ve kişinin yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenmektedir. Daha çok alt ekstremitelerde oluşan kanamalar ve buna bağlı şişlikler hastayı daha çok korkutmakta ve hastada hareketsiz kalma zorunluluğu hissettirmektedir.

Hemofilik artropati, hastalarda fiziksel sorunların yanı sıra psikolojik problemlerin görülmesine de neden olur. Özellikle çocuk hastalarda eğitimde aksamalar, sportif aktivelerde seçici olma ya da uzaklaşma onları yalnızlığa itmektir.

Günümüzde hemofilik artropatinin boyutunu ve hastalar üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla takip ve tedavide önemli gelişmeler sağlanmıştır. Hemofilinin uzun dönem etkilerinin belirlenmesinde, tedavisinde ve izleminde radyoloji güvenle kullanılabilir. Özellikle MRI yumuşak doku hassasiyeti nedeniyle hemofilik artropati değerlendirilmesinde üstün özelliklere sahiptir. Yine MRI erken dönem hastalarda profilaksi etkinliğinin takibinde de faydalıdır.

Fizyoterapi ve rehabilitasyon tekrarlayan akut hemartrozların kısır döngüsünün kırılmasına yardımcı olur. Fizyoterapi bu nedenlerle hemofilik artropatiden korunma ve tedavide önemli rol oynar ve ağır hemofili hastasının multidisipliner tedavi yaklaşımında yer alır.

Hemofili hastalarında fiziksel aktivite kısıtlılığı ve sedanter yaşam nedeniyle KMY’de düşme özellikle büyüme çağındaki çocuklarda istenmeyen bir sonuçtur. Sağlıklı bir kas iskelet sistemi için düzenli egzersiz programı yaşam biçimi haline getirilmelidir.

Bu çalışmada, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Pediatrik Hematoloji polikliniğinde hemofili tanısıyla takip edilen hastalarda hemofilik artropati, kemik mineral yoğunluğu ve dinamik denge arasındaki ilişkinin incelenmesi hedef alınmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofili

2.1.1. Tanım ve genel özellikler

Hemofili A (Faktör VIII eksikliği) ve Hemofili B (Faktör IX eksikliği) X kromozomuna bağlı resesif geçişli kalıtsal hastalıklardır. Pıhtılaşmaya bağlı kanamaların yaklaşık %80'ini kapsamaktadır. Faktör VIII ve IX'un eksikliğinde, faktör X aktif hale dönüştürülemez ve pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü olan fibrin oluşumu gerçekleşmez. Bunun sonucunda, kanamanın başlamasıyla aktifleşen trombositlerin adhezyon ve agregasyon sonucu meydana getirdiği primer tıkaç fibrin ile desteklenemez yani sekonder tıkaç oluşamaz. Bu durum hemofilide görülen kanamaların başlıca sebebidir (1).

FVIII ve IX geni X. kromozomun uzun kolunda yerleşiktir (sırasıyla Xq27 ve Xq28). Hastalık çoğunlukla taşıyıcı kadınlardan, erkek çocuklarına geçmektedir. Hastalık çok nadir olmakla birlikte kız çocuklarda da görülebilir. Örneğin taşıyıcı bir kadın ile hasta bir erkeğin birlikteliğinde veya Turner Sendromu gibi tek X kromozomu varlığında hastalık kız çocuklarda da ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık 1/3 kadarında aile öyküsü olmaksızın hastalık spontan de-novo mutasyonlar ile ortaya çıkabilir. Hemofiliye neden olan moleküler genetik mutasyonların yelpazesi oldukça geniş olmakla birlikte, yaklaşık %10 olguda mutasyon tam olarak tanımlanamamaktadır. Ağır hemofili A tanılı olguların yaklaşık yarısında veya tüm olguların yaklaşık %30 kadarında “faktör VIII intron 22 inversiyon mutasyonu” bulunmaktadır. Hemofili B hastalarında ise sıklıkla nokta mutasyonları ile mRNA splice-site mutasyonları görülmektedir. FVIII veya FIX'a karşı inhibitör gelişen hastalarda ise büyük delesyonlar ve nonsense mutasyonlar daha yaygın görülmektedir(2, 3).

FVIII geni 26 ekzondan oluşan 180 kb lik büyük bir gen olup X kromozomunun uzun kolu üzerinde Xq28 pozisyonunda yer almaktadır. 26 ekzon içerisinde ekzon 14 (3106bp) ve ekzon 26 (1958bp) büyük ekzonları oluşturmaktadır. Ekzon 14 bütün genin yaklaşık % 40'ını oluşturmaktadır. Diğer ekzonların büyüklüğü 69 bp (ekzon 5) ile 313 bp (ekzon 1) arasında değişmektedir. FVIII'in ekzonları arasında yer alan

intronların büyüklüğü ise 200 bp (intron 17) ile 32,4 kb (intron 22) arasında değişim göstermektedir. Intron 22, geni içerisindeki en büyük intron olmasının yanı sıra özel yapısıyla da önem taşımaktadır. Bu intron içerisinde F8A ve F8B adı verilen ve FVIII proteininin yapımında rol almayan iki küçük gen lokalize olmuştur. F8A geni 837 bp büyüklüğünde olup geni ters yönde kodlarken F8B geni 651 bp büyüklüğünde olup FVIII geniyle aynı yönde kodlamaktadır. İki gen arasında bir CpG adası (CpG island) bulunmakta ve her iki gen içinde çift taraflı olarak promotor görevi yapmaktadır. F8A ve CpG adası birlikte yaklaşık 9,5 kb büyüklüğünde olup int22h olarak adlandırılmakta ve intron 22 içerisinde birden çok homolog kopyeler halinde görülmektedir (2,3).

2.1.2. Tarihçesi

Tarihte hemofili hakkında en eski bilgiye Yahudilerin milattan sonra 2. yüzyılda yazılmış kitaplarında denk gelmektedir. Bu kayıtlarda üç kız kardeşin oğulları sünnet kanamasından ölmüş olan bir kadının diğer oğullarına ve iki erkek kardeşi sünnet kanamasından ölmüş olan kadının erkek çocuklarına sünnet yapılmayacağı hükmü yer almaktadır. Milattan sonra 10. Yüzyılda Endülüs'lü Arap hekim Ebul Kasım El Zehravi, yazmış olduğu tıp ansiklopedisinde bir ailenin erkek çocuklarında ufak yaralanmalardan sonra ortaya çıkan şiddetli kanamalar hakkında kapsamlı bilgi vermiştir. Yine Endülüs'lü Yahudi filozof, hekim ve astronom Maimonides'in (İbn Meymun), iki oğlu sünnet kanamasından ölen bir kadının, başka kocadan olan yeni erkek bebeklerine de sünnet yapılmamasına karar vermesi hastalığın anneden geçtiğinin farkına vardığını göstermektedir. Daha sonra 18. ve 19. yüzyıllarda ABD'de ve Almanya'da ailenin birkaç neslinde sadece erkeklerde görülen kanama eğilimi hastalığın, kanaması olmayan normal görünümlü kadınlardan geçtiğini kaydeden tıbbi makaleler yayınlanmıştır. Bu hastalığa Zürih Üniversitesi'nde okuyan bir tıp öğrencisinin önerisi üzerine, 1828'de eski Yunanca kökenli Hemofili (kan akışına eğilim) adı verilmiştir (1, 4).

Hemofilinin kraliyet hastalığı olarak tanınmasının nedeni ise kendisi hemofili taşıyıcısı, oğlu hemofili hastası olan 19. yüzyılın meşhur İngiltere kraliçesi Victoria'nın, hemofili taşıyıcısı olan iki kızının yaptığı evliliklerle hastalığı İspanya, Almanya ve Rusya hanedanlarına geçirmiş olmasıdır. Bunların içinde en trajik öykünün kahramanı, Victoria'nın torunu olan Alman prensesi Alexandra ile son Rus Çarı II. Nikola'nın tek

erkek evladı ve tahtın tek varisi küçük prens Alexis'tir. Hemofili hastası olan Alexis'in eklem ve kas içi kanamalarına bağlı şiddetli ağrılarının olması nedeni ile büyük üzüntü ve telaş içindeki Çariçe Alexandra şifacı papaz Rasputin'i saraya çağırır. Küçük prensin ağrılarını muhtemelen hipnoz ile durdurabilen bu kötü şöhretli papaz saraya yakınlığından yararlanarak siyasi entrikalara karışmış, sonra da Prens Yusupov ve arkadaşları tarafından öldürülmüştür. Bu olayın, uzun süredir devam eden siyasi karışıklıklar ve savaş içindeki ülkede, 1917 yılındaki Ekim (Bolşevik) Devrimi'ni kolaylaştırmış olduğu düşünülmektedir. Devrimciler tarafından tüm ailesi ile birlikte katledilen bu talihsiz çocuk için "Tarihi Değiştiren Prens" sıfatı kullanılmıştır. Son yıllarda Çar ailesinin mezar kalıntılarında yapılan genetik incelemeler, hastalığın hemofili B olduğunu göstermiştir(5, 6).

Hemofili hastalığının sebebinin, kanın pıhtılaşmasını sağlayan bir proteinin eksikliği olduğunu, 1937 yılında ABD deki Harvard Üniversitesinde çalışan iki doktor ortaya çıkarmıştır. İkinci Dünya Savaşı sırasında ABD ve Avrupa'da kan bankacılığı hızla gelişmiş, kanın plazma adı verilen proteinden zengin sıvı kısmının ayrılması çalışmalarına başlanmıştır, 1950'lerden sonra da hemofili hastaları plazma ile tedavi edilmeye başlanmıştır. 1952'de hemofili B ayrı bir hastalık olarak tarif edilmiş, daha sonraki 10 yıl içinde diğer pıhtılaşma faktörleri keşfedilmiş, 1960'ın sonlarında, faktör-8 plazmadan ayrıştırılıp dondurma – kurutmayöntemi ile toz faktör konsantresi haline getirilmiştir. Sulandırıldığında 10-20 ml gibi küçük hacimlerde 250-500-1000 ünite faktör içeren bu liyofilize faktörlerin kullanılmaya başlaması ile hem kanamaları tedavi etmek hem de koruyucu faktör uygulamak kolaylaşmıştır (7).

Faktör konsantresi kullanımının ABD ve batı Avrupa Ülkelerinde yaygınlaşması, 1970'li yıllarda hepatit viruslarının, 1980'li yıllarda ise HIV virusunun (AIDS) hemofili hastalarına bulaşmasına neden olmuştur. Ancak bu felaket, bilim insanlarının kısa sürede hemofili geninin yapısını çözmesine ve hemen arkasından da gen teknolojisini geliştirerek rekombinant FVIII (rFVIII) ve rekombinant FIX (rFIX) üretiminin başlamasına yol açmıştır. Bugün erken yaşta beri düzenli koruyucu faktör tedavisi alan hemofili hastaları, eklemleri normal veya çok az hasarlı olan ve normal yaşam biçimine ve normal ömür süresine sahip bireylerdir (8).

2.1.3. Epidemiyolojisi

Ülkeler arası prevalansı farklılık göstermekle birlikte, her 10.000 doğumda bir hemofili görüldüğü kabul edilmektedir. Hastaların %80'inde ailede hastalık öyküsü görülürken, hastalık nadiren gen mutasyonu ile de ortaya çıkabilir. Hemofilin görülmeye sıklığı (A ve B birlikte) milyonda 80-110 arasında değişir (1). 2004 yılı sonu Sağlık Bakanlığı verilerine bakıldığında 1538 hemofili A ve 309 hemofili B hastası olduğu görülmektedir. 2015 Mayıs ayında ise ülkemizde yaklaşık olarak 5738 hemofili (A ve B birlikte) hastası olduğu bildirilmiştir. Bu olguların 4860'ı hemofili A (%55 ağır HA) hastası olup, 878'i hemofili B (%33 ağır HB) hastasıdır (Tablo 1). Ülke genelinde ağır hemofililerde ortalama tanı yaşı ~6 – 8 ay (1-36) olarak belirlenmiş ortalama hasta yaşı 25'tir(9,10,11,12,18).

Tablo 1. 2018 Sağlık Bakanlığı hemofili prevalansı (12).

| | 2004 | 2015 | 2019 |
|-------------------|------|------|--------|
| Hemofili A | 1538 | 4860 | >5.000 |
| Hemofili B | 309 | 878 | >1.000 |

Hemofili A yaklaşık 5.000-10.000 erkek doğumunda bir olarak görülürken, sıklığı Hemofili B'ye göre 5-6 kat daha fazladır. Tüm hemofiliklerin %85'ini Hemofili A, %15 kadarını ise Hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık insidansı tüm coğrafyalarda aynı olup ırksal farklılık göstermez. Bu doğumsal kanama bozukluğunun tanısı yaşla birlikte artar. Bebek büyüdükçe, özellikle emeklemeye ve yürümeye başladığında hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ağırlık derecesi arttıkça, tanı yaşı erkene kaymakta ve klinik bulgular daha şiddetli yaşanmaktadır. Bu nedenle hafif hemofili hastalarındaki kanamaların genellikle daha ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişmesi nedeniyle tanı daha ileri yaşlarda koyulmaktadır (12,13,14,15,16).

Dünya Hemofili Federasyonu'nun (WFH) 2008 yılına ait 108 veri girişi yapan ülke verilerine göre küresel kayıtlı hemofili A ve B sayısı 148.971, von Willebrand'lı birey sayısı 52.330 ve diğer kanama bozuklukları sayısı 21.510'dur. Şuan Dünya Hemofili Federasyonuna göre kayıt dışı hastalarla beraber yaklaşık 650.000 hemofili hastası olduğu tahmin etmektedir (17).

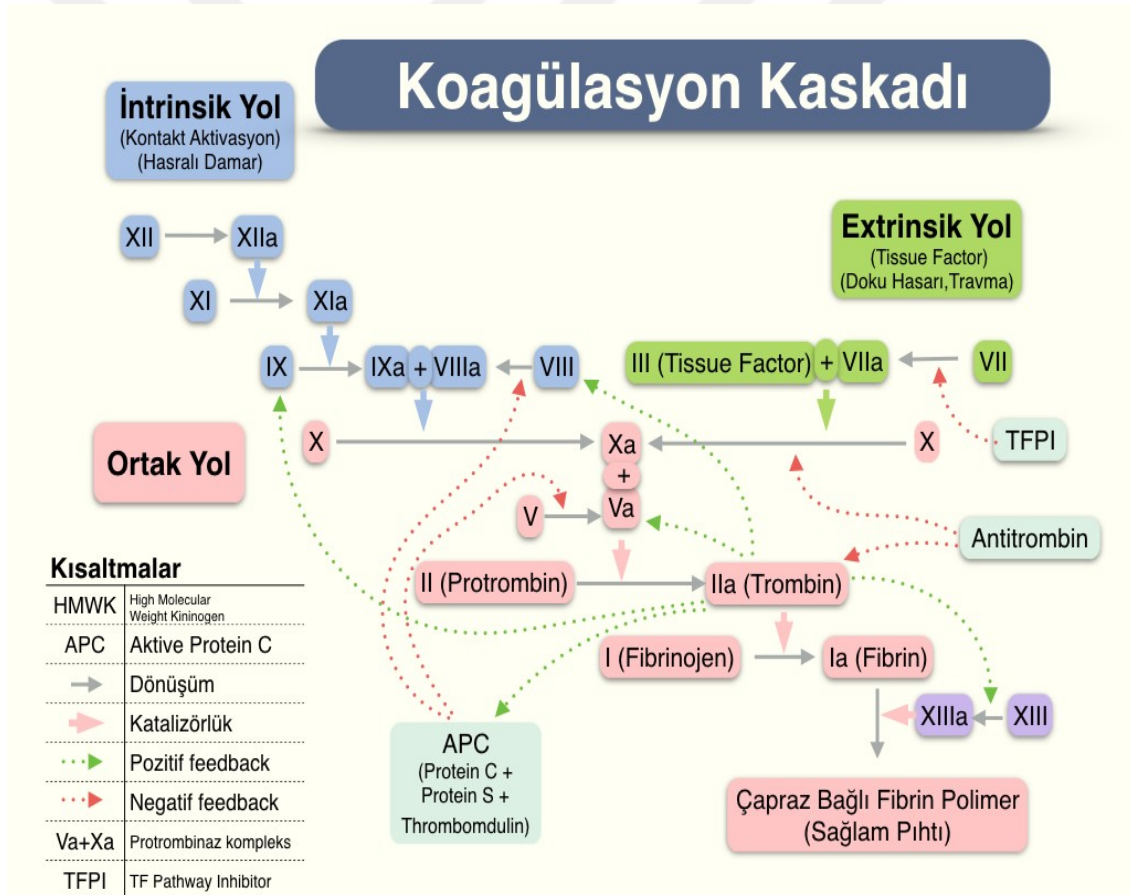
2.1.4. Hemofili fizyopatolojisi

Hemostaz; damar zedelenmesi sonrasında pıhtı oluşum sürecidir (18). Trombosit tıkaçının oluşumu, koagülasyon kaskadının aktive olması ve pıhtılaşma sürecinin yayılması, antitrombotik kontrol mekanizmaları tarafından pıhtılaşma sürecinin sonlanması ve fibrinolitik sistem aracılığı ile pıhtının ortadan kaldırılması gibi aşamalar hemostazın oluşmasında rol oynar (19,20).

Hemofili hastalığında pıhtı oluşum sürecindeki patolojinin esas olarak sebebi koagülasyon kaskadında oluşan defektir. Koagülasyon kaskadı ekstrensek ve intrinsek olmak üzere 2 yolak üzerinden aktive olur (şekil-1). Damar hasarı bir membran glikoproteini olan Doku faktörü (TF)'nün salınmasına ve Faktör VII (FVII) ile birleşmesine sebep olur. TF-FVIIa kompleksi hasarlı dokudaki membran yüzeyine yapışır. Bu sayede koagülasyon sadece gerektiği yerde aktive olur. FVIIa sınırlı proteoliz ile Faktör IX (FIX)'u aktive ederken, bir yoldan da doğrudan Faktör X (FX)'u aktif formuna dönüştürür (21,22). Trombosit yüzeyindeki fosfolipid tabakaya bağlı FXa ve aktif faktör V (FVa) protrombinaz adı verilen bileşiği oluşturur ve protrombinaz protrombinin trombine dönüşümünü sağlar. Trombin de fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar ancak bu şekilde oluşan fibrin totalin % 4'ünü oluşturur. Trombin fibrinojenden önce fibrin monomerlerini sonra fibrin polimerlerini ve faktör XIII (FXIII)'ü aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlanmasını ve sağlam fibrin pıhtısının oluşmasını sağlar. Ekstrensek yol olarak adlandırılan bu yol endotelden salınan doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) aracılığı ile bloke edilir. Bu sebeple intrinsek yol devreye girer.İntrensek yol kanın negatif yüklü yüzey ile temasından sonra başlar. Bu temastan sonra ortaya çıkan plazma proteinleri faktör XII(FXII) (Hageman Faktör), prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) faktör XI(FXI)'i aktive eder (FXIa) ve FXIa faktör IX(FIX)'u aktive eder (FIXa). FXa ve trombin tarafından aktive edilmiş olan faktör VIII (FVIIIa) ile birlikte FXIIa; FXa oluşumunu aktive ederler. İntrensek yolun FV, protrombin ve fibrinojenden oluşan geri kalan kısmı ekstrensek yol ile aynıdır.Faktör VIII sentezi en çok karaciğerde sinüzoidal hücrelerde ve endotel hücrelerinde olmaktadır. Faktör VIII'in plazmada taşınması ve proteolitik etkiden korunması için von Willebrand faktöre (vWF) ihtiyacı vardır. Faktör VIII'in aktivitesinde azalma, faktör VIII genindeki bozukluklara bağlı olarak faktör VIII

protein miktarında eksiklik, proteinin anormal fonksiyon yapması veya bu ikisinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Ancak hastaların çoğunda Faktör VIII düzeyinde eksiklik ön planda iken %5 gibi az bir kısmında fonksiyonel olarak defektif bir protein vardır (23).

Faktör VIII ve IX'un eksikliğinde, faktör X aktif hale dönüştürülemez ve pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü olan fibrin oluşumu gerçekleşmez (Şekil 1). Bunun sonucunda, kanamanın başlamasıyla aktifleşen trombositlerin adhezyon ve agregasyon sonucu meydana getirdiği primer tıkaç fibrin ile desteklenemez yani sekonder tıkaç oluşamaz. Bu durum hemofilide görülen kanamaların başlıca sebebidir (24,25).



Şekil 1. Pıhtılaşma Mekanizması (24)

2.1.5.Hemofili tipleri

Hemofili kendi içinde iki gruba ayrılır. Faktör VIII eksikliği; Hemofili A (Klasik Hemofili), FIX eksikliği; Hemofili B (Christmas hastalığı) olarak adlandırılır (25,26). Görülme sıklığı açısından Hemofili A ve B arasındaki oran 5-6/1'dir. En sık görülen tipi olan Hemofili A, tüm vakaların neredeyse %80'ini oluşturur. Her ikisi de X'e bağlı resesif geçişli olduğundan erkekler hasta, kadınlar ise taşıyıcıdır. Fakat olguların % 30-35'inde hastalığın yeni mutasyonlara bağlı olduğu saptanmıştır (27).

Hemofilik hastalarda tanı plazmada bulunan faktör miktarına ve bu faktörün biyolojik etkinliğine bağlıdır. Sonuçlar % aktivite olarak bildirilir. Sağlıklı kişilerde faktör düzeyi %50-150 ünite arasında değişmektedir (% 1; 1 IU/dL; 0,01 IU/mL anlamına gelmektedir). Hastalarda kanamaya eğilim şiddeti, faktör düzeyi ile yakından ilişkili olduğundan hastalarının sınıflandırılmasında plazma faktör seviyesinin tespiti önemlidir. Hemofilik hastalarda spontan veya çeşitli etkenler sonucu meydana gelen kanamaların sıklığı ve plazma faktör düzeylerine bağlı olarak hemofili ağır, orta ve hafif tip hemofili olarak sınıflandırılır (28).

1.Ağır tip hemofili: Kandaki faktör düzeyi % 1'in altındadır. Hastaneye başvuru sıklığı en fazla olan gruptur. Hastalarda yaşamın erken dönemlerinde, tipik olarak çocuğun hareketlenmeye başladığı 6-8. aydan itibaren, tekrarlayıcı ve spontan kanamalar ortaya çıkar. Minör travmalar sonrası deri altında geniş kanamalar ve derin kas içi hematomları gelişebilir. Eklem içi kanamaların görülme zamanı değişkendir. Literatürde 6 aylıktan 6 yaşına kadar bildirilen olgular vardır (24). Yenidoğan döneminde enjeksiyon yerlerinden veya tarama için kan alınan yerden aşırı kanama saptanabilir. Süt çocukluğu döneminde ise aşı sonrası ve sünnet sonrası aşırı kanama görülebilir. Hastaların % 90'ına 3-4 yaşlarına kadar tanı konulmuş olur (29).

2. Orta tip hemofili: Kanda faktör düzeyi % 1-5 arasındadır. Kanama sıklığı olarak en fazla bireysel varyasyonun görüldüğü hemofili grubudur. Genelde spontan kanama ihtimali düşüktür. Ancak minör travma ve ameliyattan sonra önemli ölçüde kanamalar görülür. Semptomlar 1-2 yaş arasında başlar. Çocukluk döneminde tanı konulur.

3. Hafif Tip hemofili: Kanda faktör düzeyi % 5-40 arasındadır. Kanamalar ağır travma veya cerrahi girişim sonrasında görülür. Günlük yaşamda diş eti ve burun kanamaları saptanabilir. Tanısı adölesan döneme kadar konulamayabilir (30,31).

Tablo 2. Hemofilide faktör düzeyine göre ve klinik sınıflama(30,31,36).

| Sınıflandırma | Faktör VIII seviyesi | Klinik Özellik |
|---------------|----------------------------------|---|
| Ağır | \leq %1 (\leq 0.01 U/ml) | 1.Erken infantlıktan itibaren spontan kanama 2.Pihtılaşma faktör replasmanı gerektiren sık spontan hemartrozlar ve diğer kanamalar 3. Haftada bir iki kez kanama görülebilir. |
| Orta | %1-5 (0.01-0.05 U/ml) | 1.Minör travmaya veya cerrahiye sekonder kanama 2.Arada sırada olan spontan hemartroz 3. Ayda 1-2 kez kanama görülebilir. |
| Hafif | % 5-40 (0.05-0.40 U/ml) | 1.Ciddi travma, cerrahi girişim ve invaziv girişimler sonrası kanama 2.Nadir spontan ve eklem kanaması |

2.1.6. Klinik bulgular

Sıyrık ve kesilerin uzun süre kanaması, eklemler ve kaslar başta olmak üzere derin doku içi kanamalar, doğumda gelişen göbek kordonu kanamaları, sünnet sonrası durmayan ve uzun süren kanamalar hemofiliyi düşündürmelidir. Ailede kanama öyküsü hastaların üçte ikisinde bulunmaktadır. Hemofilide değişen oranlarda gastrointestinal, genitoüriner, intrakraniyal, kas ve yumuşak doku kanamaları görülür. Hemofili hastalığı olan infantlarda ilk kanama olarak özellikle perinatal dönemde intraserebral kanamalar görülürken; yürümeye başlamış olan hemofilili çocuklarda daha sık olarak eklem veya kas iskelet sistemi kanamaları görülmektedir (29,32,33).Çocuklarda dil ve ağız yaralanmaları da yaygın olarak karşılaşılan bulgulardandır. Yemek yerken veya düşme sonrası dudak veya dil ısırılması ile bu yaralanmalar oluşur. 1-3 yaşındaki çocuklarda uyku esnasında oral kavite kanamaları ölümcül boğulmalara sebep olabilir (34,35). Hemofilinin ortalama tanı yaşı ağır tip için 9 ay, orta tip için 22 aydır (36). İlk başvuru semptomu % 30 olguda sünnet kanaması, % 1-2 olguda ise yenidoğan döneminde kafa içi kanamadır.Kanamaların sıklığı ve boyutu faktör düzeyi ile doğru orantılıdır. Faktör düzeyi %1 ve altındaysa ağır, %1-5 arasında orta, %5’den fazla ise hafif hemofili olarak kabul edilir (36) (Tablo 2)

Her iki hemofili tipinde de klinik ağırlık değişkendir. Etkin hemostaz için en az %30 faktör düzeyi gerekir (36).

2.1.7. Tanı

Hemofili tanısında klinik bulgular çok önemlidir. Sıyrık ve kesilerin uzun süre kanaması, eklemler ve kaslar basta olmak üzere derin doku içi kanamalar, doğumda gelişen göbek kordonu kanamaları, adolesan dönemde uzun süren menorajiler hemofiliyi düşündürmelidir (19, 20).

Hemofili hastalarında pıhtılaşma ve aktive parsiyel trombin zamanı (aPTT) uzamış olarak bulunur. Hemofilide tarama testi olarak kullanılan aPTT plazma faktör düzeyi %40-50'nin altına inmedikçe uzamaz. Bu nedenle tanıda en kesin ve güvenilir yöntem faktör düzeylerinin ölçümüdür (37,38).

Hemofilinin prenatal tanısı 10- 12. haftalarda koryonik villus biyopsisi ile veya 15. haftadan sonra amniosentez ile konulmaktadır. Ancak hücrelerden DNA analizi ile tanı konulamazsa 18- 20. haftada fetusden kan örneği alınması ile direkt fetal FVIII plazma aktivitesi ölçülebilmektedir. FIX fetusde 18- 20 haftalarda çok düşük düzeyde bulunmasından dolayı bu yöntem Hemofili B'de daha az kullanılmaktadır(18). Ağır Hemofili A'da prenatal tanı söz konusu olduğunda öncelikle 2 mutasyon (intron-22 ve intron-1) araştırılması gerekir. Bu mutasyon tespiti ile hastaların en az yarısına ulaşılabilir. Bulunamadığı durumlarda sekans analizi yapılarak mutasyonların tespiti olmaktadır. FIX geninin nispeten daha küçük bir gen olması nedeniyle HemofiliB'den sorumlu olan gen kusurunun DNA analizi ile ortaya konması daha kolay olmaktadır. Prenatal tanıda öncelikle sekans analizi ile sorumlu mutasyon aranması yapılır(39, 40).

Hemofilide görülen kanamaların klinik özellikleri:

a. Eklem Kanamaları:

Hemofilide en sık kanayan eklemler diz, dirsek ve ayak bileği eklemleridir. Ancak her eklem kanayabilir. Kanayan eklemdede ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı olabilir. Ancak "ağrı ve hareket kısıtlılığı" eklem kanamalarının en

önemli bulgularıdır (Tablo 3) . Eklem boşluğuna kanamalar sinoviyal membranda inflamasyona yol açar (sinovit). Tekrarlayan kanamalar sonucu gelişen kronik sinovit ile sinoviyal membran kalınlaşır. Kan içindeki proteolitik enzimler eklem kıkırdağında dejenerasyona ve sonuçta eklem boşluğunda daralmaya neden olur (41).

Özellikle hedef eklemlerde (6 aylık süre içinde 3 kez ya da daha fazla sayıda kanayan eklemler) bu olumsuz gelişmeler çok daha hızlı yaşanır ve “kronik hemofilik artropati” denilen ve hemofilinin en sık rastlanan kronik komplikasyonu gelişir. Eğer zamanında gerekli önlemler alınmaz ise eklem hareket açıklığının tamamen kaybolması (ankiloz) ile kalıcı sakatlıklar gelişir. Yapılan çalışmalar az sayıdaki eklem kanamalarının bile geriye dönüşü olmayan eklem hasarlanmasını başlatabildiğini göstermiştir. Bu nedenle özellikle ağır hemofili hastalarında eksik olan faktörün mümkünse profilaktik tedaviyle, değil ise zamanında ve yeterli dozda uygulanması kalıcı eklem sakatlıklarını önleyecek veya en aza indirecektir (42).

Tablo 3.Görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar (41)

| KANAMA BULGULARI | |
|---|---|
| Ciddi kanama-Sıklık | Yaşamı tehdit eden kanamalar-Sıklık |
| Hemartroz-%70-80 Eklemlerdeki kanama sıklığı - Diz %45 - Dirsek %30 - Ayak bileği %15 - Omuz %3 - El bileği %3 - Kalça %2 - Diğer %2 Kas/yumuşak doku- %10-20 Ağız/dişeti/burun Hematüri Diğer kanamalar- %5-10 | Merkezi sinir sistemi - < %5 Sindirim sistemi Boyun/boğaz Ciddi travma |

| KRONİK KOMPLİKASYONLAR | | |
|--|--|--|
| Kas-iskelet | İnhibitör gelişimi | Transfüzyonla ilişkili Enfeksiyöz hastalıklar |
| Kronik hemofilik artropati Kronik sinovit Kalıcı sakatlıklar Kontraktür Psödötümör Kırıklar | Alloantikör özelliğinde Zamana ve sıcaklığa duyarlı inhibitör Tip 1 inhibisyon kinetiği gösterir | HİV Hepatit B virüsü Hepatit C virüsü Hepatit A virüsü Parvovirüs B19 Diğerleri |

b. Kas İçi Kanamalar:

Çocuk emekleme veya yürümeye başladıktan sonra travmatik olarak özellikle büyük kas gruplarında hematomlar oluşmaktadır. Görülme sıklığı yaklaşık %10-20 civarındadır. İlgili kasta şişlik, ısı artışı, ağrı, kızarıklık olması ile tanı konur. Kasın katıldığı eklem hareketleri sınırlanmış ve ağrılıdır(43).

c. İliopsoas Kanaması:

Kanama miktarının fazla olabilmesi ve atlanma olasılığı bakımından hemofilideki ciddi kanamalardan biridir. Hastada karın ağrısının yanında dik yürüyememe, kalçada fleksiyon varlığı söz konusudur. Kalça ve/veya dizin pasif ekstansiyonu son derece ağrılı olup kısıtlanmıştır. Femoral sinir basısı nedeniyle bacakta uyuşma, karıncalanma ve duyu kaybı olabilir. En hızlı tanı yöntemi USG olmak ile birlikte BT ve MRI ile daha ayrıntılı bilgi alınabilir. Zamanında tedavi edilmezse yaşamı tehdit eden kanamalardan kalıcı hareket kısıtlılığına varan spektrumda sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle erken, yeterli doz ve süredeki tedavi çok önemlidir (44).

d. Kompartıman Sendromu:

El, el bileği, ön-kol, anterior veya posterior tibial kompartmanlar gibi kapalı boşluğa olan kanamalarda sinir ve kan damarları basıya uğrayabilir. Ağrı ve ödem gibi başlangıç belirtileri sonrasında uyuşma, güç kaybı ve distal nabızların kaybolması görülebilir. Acil yerine koyma tedavisi ile etkin sonuç alınamaz ve bulguların ilerlemesi durdurulamaz ise cerrahi dekompresyon uygulanabilir (45,46).

e. Merkezi Sinir Sistemi Kanaması:

Genellikle travma sonucunda gelişmektedir. Şüpheli travma sonrasında görüntüleme yöntemleriyle aksi kanıtlanıncaya dek, acil bir durum olarak ele alınmalı ve faktör yerine koyma tedavisine başlanmalıdır. Görüntüleme yöntemleri veya nöroloji konsültasyonundan önce “acil olarak faktör tedavisine başlanmalı” ve faktör aktivitesi %80-100 düzeyine yükseltilmelidir. Geç kanama bulguları bazen travmadan 3-4 hafta sonra da ortaya çıkabileceğinden hasta yeterli bir süre dikkatle izlenmeli, şüpheli durumlarda görüntüleme yöntemleri ile ilerleme olup olmadığı takip edilmelidir (47,48).

f. Hemartroz: (Hemofilik Artropati)

Hemofilinin kas ve iskelet sistemi üzerindeki en önemli komplikasyonları; akut hemartroz, subakut ya da kronik artrit ve hemofilik artropatilerdir. Buna ek olarak, yumuşak doku ve kas içi kanamalar ve nadiren yalancı psödotümörler, septik artrit ve sinir kompresyonları görülebilir(Tablo 4) (45,49).

Kas iskelet sistemi kanaması, ağır ve orta hemofili hastalarında en önemli ve en sık görülen komplikasyondur. Çoğunlukla hemartroz şeklinde olan bu kanamalar eklemlerde dejeneratif değişikliklere neden olur ve hemofilik artropati gelişimine neden olur.

Ciddi hemofili hastalarında hemartroz görülme sıklığı% 75-90 civarındadır. Diz eklemi en sık tutulur, bunu dirsek, ayak bileği, kalça ve omuz izler. İki taraflı tutulum yaygındır Ekstraartiküler kanama, alt ekstremitede üst ekstremitelerden daha yaygındır. Ayak bileği tutulumu en fazla beş yaş altında görülürken, diz tutulumu yaş ilerledikçe daha sık görülür. Benzer şekilde, dirsek tutulumu beş yaşından sonra daha sık görülür(47,50,51).

Hemartrozların oluşumu çocukların yürümeye başladığı 12-18 ay arasında başlar. Kanama nedeniyle hasar görmüş olan sinovyum, arteriyovenöz fistül gibi davranarak epifiz plaklarına büyük miktarda kan akmasına neden olur. Böylece kemikleşme hızlanır ve kemiklerde hipertrofi görülür. Gelişmekte olan çocuk iskelet sistemindeki bu değişiklikler, kemikler arasındaki uzunluk farkı, eklemlerin açılışı ve duruş bozuklukları gibi yapısal deformasyonlara neden olur (52,53).

Hemofilik artropatinin kronik belirtileri genellikle ikinci ve üçüncü on yılda ortaya çıkar. İskelet sisteminin gelişiminin tamamlandığı bu dönemde, eklem kıkırdağına verilen hasar belirgindir ve hareketler acı verici ve sınırlıdır.

Hemartrozun üç klinik şekli vardır. Akut hemartroz, Subakut hemartroz ve Kronik hemartrozdur.

Tablo 4.Arnold & Hilgartner'in radyolojik hemofilik artropati sınıflaması(54).

| | |
|---------|---|
| Evre 0: | Normal diz |
| Evre 1: | Yumuşak doku şişliği |
| Evre 2: | Yumuşak doku şişliği, Osteopeni, Epifizyel aşırı büyüme, Eklem aralığında daralma yok |
| Evre 3: | Erken subkondral kemik kistleri, patellanın kareleşmesi, distal femur veya humerusta interkondiler çentik genişlemesi vardır, eklem aralığı korunur |
| Evre 4: | Eklem aralığında belirgin daralma. Hareket açıklığı 90 derece |
| Evre 5: | Son evre, eklem tahribatı ve kemik değişiklikleri, Hareket açıklığı 45 derece |

Eklem içine olan kanama sonucunda etkilenen eklemdede ağrı, şişme ve sıcaklık oluşur, eklem hareketleri kısıtlanır. Sadece sinoviyal proliferasyonun görüldüğü bu dönemde eksik plazma faktörlerinin replasmanı ile semptomlar hızla geriler, efüzyon rezorbe olurken eklem hareketleri normale dönmeye başlar. Kanama kısa sürede durdurulmadığı takdirde eklem içi yapılar hasar görür ve subakut aşamaya geçer.

Bu aşamada hemosiderinin toksik etkileri ve kan ürünleri intraartiküler effüzyon, sinoviyumda hipertrofi ve fibrozise yol açarak eklem hareketliliğinin kısıtlanmasına neden olur. Eklem içindeki belirgin hasara karşın bu aşamada eklem ağrısı ön planda değildir. Tekrarlayan ataklar veya 6 aydan uzun süren kanamalar sonucunda kronik aşamaya geçilir. Bu evredeki bulgular osteoartrit bulgularını taklit eder (55). Tekrar eden kanamalar subkondral ve sinoviyal iskemiye neden olarak özellikle eklem köşelerinde hiyalin kıkırdak kaybına yol açarlar. Subkondral ve kemik içine kanamalar sonucu kaviteler oluşabilir. Kronik iltihabi olay, kıkırdak harabiyetine bağlı olarak eklem yüzeyinde bozulma, kemik uçlarında nekroz, kist veya osteofit oluşumuna neden

olur. Sinoviyum zamanla fibröz nedbe dokusuna dönüşerek eklemlerde kemiksel veya fibröz ankiloz gelişir. Subluksasyon ve instabilite bu dönemde görülür. Kronik dönemde, kanamanın ana kaynağı olan sinoviyum fibröz bağ dokusuna dönüştüğünden eklem içi kanamalar nadiren görülür (54,56,57).

Hemofilik artropati histopatolojisi oldukça karmaşıktır. İlk dönemde romatoid artriti andıran histolojik değişiklikler görülür. Fibrozisin geç evresinde kıkırdak hasarı ve subkondral kemik kisti oluşumu görülür. Kıkırdak ve kemik hasarının patogenezi bilinmemekle birlikte hemosiderinin toksik ve doğrudan mekanik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hemofilide belirgin bir özellik olan kist oluşumu dejenerasyon ve kemik içi kanamanın göstergesidir. Büyük eklemler küçük eklemlere göre daha sık tutulmaktadır. Eklem içi kanamaların üst ekstremitelerde daha az görüldüğü bilinmektedir (58).

Özellikle monosit ve makrofaj kaynaklı interlökin 1(IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) bir yandan inflamatuvar süreci başlatırken bir yandan da kemotaktik etki göstererek bu bölgeye diğer inflamatuvar hücrelerin göçünü aktive eder. Oluşan tablo kontrolsüz bir inflamatuvar süreç olarak yorumlanabilir. Sonucunda da kıkırdak ve kemik doku harabiyetine kadar devam edebilecek progresif bir süreç tetiklenir (59).

Hemartroz histopatogenezinde ilk rol alanlar kanama sonrası biriken hemotomu parçalamak üzere salınan protein yıkıcı enzimlerdir. Bu enzimler sinoviyum, kıkırdak ve kemikte tahrip oluşmasına neden olurlar. Eklemlerde demir birikimi de patolojiden sorumlu tutulmaktadır. Sinoviyum içinde biriken demirin çevresinde toplanan makrofajların salgıladığı monokinler sinoviyumu uyarırlar. Sinoviyumdan bu uyarı sonrası prostogladinler, proteolitik enzimler ve kollejenazlar salınır. Böylece eklem tahribatı artarak devam eder (45,60).

Hemofilik artropati sakatlık, iş gücü kaybı, yüksek tedavi maliyetleri, kişinin kendini toplumdan soyutlaması gibi birçok psikososyal ve sosyoekonomik sonuca yol açması nedeniyle günümüzde üzerinde önemle durulan bir konudur (54). Bu bağlamda hemofilik artropati, yaşam kalitesini etkilemektedir (57). Bu nedenle hemofilik

artropatinin erken dönemelerde tanınarak izlenmesi, uygun şekilde tedavisi hedeflenmelidir (61).

g. Retrofarengeal kanama:

İlk bulgusu yutma güçlüğü olan bu kanama hayati önem arz eder. Hava yoluna bası yapabilir (26).

2.1.8. Tedavi

Tedavi planlamasından önce bir hemofili hastasının izlem ve tedavisinin multidisipliner yaklaşımla yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Hematoloji disiplininin yanı sıra Ortopedi, Fizik Tedavi, Diş Hekimliği, Hepatoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Nükleer Tıp, Genetik ve İmmunoloji bilim dalları ile yakın işbirliği içinde çalışılmalıdır (26,62).

1800'lü yılların sonlarında ve 1900'lü yılların başlarında hemofili hastalarının yaklaşık %10'unun 20 yaşına gelebildiği, 1900'lü yılların ortalarında yaşam sürelerinin yaklaşık olarak 15 yıl olduğu bildirilmektedir. 1960 yılına gelindiğinde sağlıklı kişiler ile hemofilili hastaları arasındaki yaşam beklentisinin 11-12 yıla indiği görülmektedir. 1960'lı yıllarda kriyopresipitatın, 1970'lerde orta saflıkta preparatların, 1980'lerde yüksek saflık içeren preparatların kullanıma girmesiyle birlikte, yaşamı tehdit eden ciddi kanamalar çoğunlukla engellenmiş, yaşam süreleri ve kaliteleri artmıştır(63).

Hemofili hastalarında genel tedavi ilkesi olarak eksik olan FVIII ve FIX un yerine konması, kanama sırasında veya kanama olmadan profilaksi şeklinde yapılabilir. Kanama anında ilk aşama genel önlemlerin uygulanmasıdır. En sık gözlenen kanama türü olan hemartozlarda eklemi hareketsiz kılma, soğuk uygulama, dışarı kanama durumlarında ise lokal bası uygulaması ilk aşamada önemli önlemlerdir. Aktif mukoza kanamalarında hematüri dışında antifibrinolitik ajanların (Traneksamik asit) sistemik kullanımı, cilt ve mukoza kanamalarında ise lokal olarak antifibrinolitik ajanların (Fibrin glue) uygulanması faydalı olacaktır. Hemofili hastalarında NSAİİ gibi trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. İntramüsküler veya intravenöz enjeksiyon uygulandıktan sonra uygulama yerine enaz 3-5 dakika bası ve soğuk uygulama yapılması önerilmektedir. Hastadan kan alınması

planlanıyor veya intravenöz tedavi uygulanacaksa mümkünse derin venler yerine yüzeysel venler tercih edilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Hemofili Federasyonu “Hemofili hastalarında erken yaşta profilaktik tedavi başlatılmasının en uygun yaklaşım” olduğunu belirtmektedir. Primer profilaksidede amaç eklem kanamalarının yanı sıra diğer ciddi kanamaları da önlemektir (40).

Primer profilaksi; ağır hemofili tanısı konulmuş hastalara, potansiyel kanama riskinden dolayı daha kanama atağı başlamada verilen tedavi yöntemidir (59). Hastanın iki yaşından önce ve/veya ilk eklem kanamasını takiben başlayan ve en az bir yıl sürdürülen (yılda en az 45 hafta) düzenli faktör yerine koyma tedavisidir(64).

Sekonder profilaksi; daha önce birden fazla eklem kanaması olmuş olan ancak fizik muayenede veya radyolojik olarak eklem hasarının olmadığı bireylere başlanan ve uzun yıllar devamı öngörülen profilaksi uygulamasıdır. Sekonder profilaksi kanama oldukça tedavi edilen hastalarda, kanama riskinin belirgin arttığı ya da artacağı durumlarda (örneğin ortopedik operasyon sonrası, fizik tedavi uygulamaları veya girişimsel tanı yöntemleri gibi) aralıklı veya kısa süreli olarak da uygulanabilir. Çocuklardakinin aksine genel olarak erişkinlerde sadece faktör düzeyine bakarak koruma tedavisine başlamak kabul görmemektedir. Ağır hemofili olup kanama sıklığı fazla olmayan hastalarda koruma tedavisinin gerekliliği bile tartışmalıdır; ancak sık kanayan (ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan) ya da hedef eklem gelişen hastalarda faktör düzeyine bakılmaksızın ikincil koruma önerilir. Tüm bunlara ilaveten yetişkinlerde aşağıdaki durumlarda da ikincil korumagöz önüne muhakkak alınmalıdır:

- Sosyal/fiziksel aktivite artışına bağlı olarak kanama riskinin belirgin arttığı durumlar (travmayla karşılaşma riskinin arttığı durumlara örnek olarak iş, okul, spor aktiviteleri, uzun sürmesi planlanan seyahatler)
- Geçici bir tıbbi durumun kanama riskini arttırması (cerrahi/ girişimsel işlem planlanması, kanama riskini arttıran herhangi bir ilaç kullanımı v.b. kısa süreli düzenli koruyucu tedavi)

- -Düzeltilabilir bir nedene bağlı olmayan yaşamı tehlikeye sokan (kafaiçi, hipofaringeal, intrapulmoner kanamalar v.b.) veya majör kanama öyküsü varlığı

Tersiyer profilaksi; yaşı kaç olursa olsun fizik muayene veya radyolojik ile artropati varlığı kanıtlanmış olan bireylere uygulanan profilaksi yöntemidir

Kısa süreli profilaksi (intermittan profilaksi); ise kısa bir süre için kanamanın engellenmesi amacıyla uygulanan faktörreplasman tedavisidir. Cerrahi girişimden sonra iyileşme dönemi süresince yapılan profilaksi tedavisidir.

Profilaksi uygulamalarında faktör dozu: Genelde faktör uygulamasına periferik venöz yolla 30-50 İÜ/kg/g, haftada 1-2 gün olarak başlanır. 20-40 İÜ/kg/g, haftada 2-4 güne kadar çıkılır. Doz ve haftalık gün sayısı hastaya göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Kişiden kişiye bağlı olarak değişen farmakokinetik akılda tutulmalıdır. Profilakside elde edilen stabil en düşük faktör konsantrasyonu, infüzyondan sonra ulaşılan tepe değerinden çok daha fazla önem taşımaktadır. Hasta için dozun uygunluk ve yeterliliği verilen faktör miktarından ziyade klinik etkinlik ile değerlendirilmelidir.

Hemofili hastalarında tedavi seçeneklerini kısaca ;

- Pıhtılaşma faktör konsantreleri ile yerine koyma tedavisi
- Diğer plazma ürünleri ile tedavi (TDP,Kriyopresipitat)
- Diğer farmakolojik tedavi seçenekleri (Desmopressin,Fibrin yapıştırıcılar, Traneksamik asit,Epsilon aminokaproik asit) şeklinde sıralayabiliriz(65).

Gerek kanamaların önlenmesi gerekse tedavisinde uygun doz ve sürede faktör kullanımı söz konusu olduğunda hemofili hastaları da sağlıklı akranları gibi normal hayat sürebilirler(1). Faktör replasman tedavisi, endojen faktör stoklarının serbestlenmesi ve pıhtının stabilizasyonu kanama kontrolünde öncelikli olarak uygulanan tedavi metotlarıdır(66) .

Tedavinin amacı kanamayı durdurmak, kısa sürede ve daha az ürün kullanarak en az masrafla iyileşmeyi sağlamak, böylece deformite ve sekel gelişimine engel

olmaktır. Hastaya mümkün olan en kısa sürede, hatta mümkünse evde müdahale edilmelidir. Bu tedavi, kanamalara karşı çok etkili olmakla birlikte hemofili hastalarının %5'lik kısmında hastaya verilen faktöre karşı inhibitör adı verilen antikor gelişmektedir. İnhibitör varlığında vücuda verilen faktör hızlı bir şekilde yıkıma uğradığından etki gösteremez. Bu hastalarda kanamaları durdurmak çok güç olduğu gibi olası bir cerrahi müdahale esnasında ameliyat yerindeki kanamaların kontrolü imkansız hale gelmektedir (67).

2.1.8.1. Tedavide kullanılan kan ürünleri

Faktör Konsantreleri:

Faktör konsantrelerinin kullanımıyla hemofili tedavisinde gerçek anlamda başarı sağlanmıştır. Faktörler plazma kökenli (1970'li yıllarda kullanıma girdi) ve rekombinant olmak üzere iki grupta incelenebilir. Faktör konsantrelerinin kullanımı hemofiliklerin tedavisinde ve dolayısıyla sosyal hayatlarında pek çok olumlu etki sağlamıştır, ancak hastalara bu yolla bulaşan viral enfeksiyonlar sorun yaratmıştır. Plazma kökenli faktör konsantrelerini virüsten arındırarak kullanım güvenilirliklerini artırmaya yönelik çeşitli viral inaktivasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Ayrıca plazma donörlerinin serolojik testlerle sıkı denetim altında tutulması bu ürünlerden kaynaklanan viral bulaşı büyük ölçüde azaltmıştır. Ancak Creutzfeldt Jakob hastalığı, dirençli (özellikle Parvovirüs B19) veya henüz tanımlanmamış diğer virüslerle ortaya çıkabilecek hastalıklar plazma kökenli ürünlerin kullanımı ile ilgili tedirginliğin devam etmesine yol açmaktadır (68).

1990'lı yıllarda rekombinant faktörler geliştirilmeye başlanmıştır. Plazma kökenli faktörlerle rekombinant ürünler arasında etkinlik açısından belirgin fark yoktur. Rekombinant faktörler plazma kökenlilere göre pahalıdır ancak viral bulaş riskleri yok denecek kadar azdır. Gelişmiş ülkelerin tedavi kılavuzlarında hemofili tedavisinde ilk seçenek olarak rekombinant faktör önerilse de az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde uzunca bir süre daha plazma kökenli faktörler replasman tedavisinin temelini oluşturmaya devam edecektir (69).

Taze Dondurulmuş Plazma (TDP):

Tam kan; plazma, eritrosit, lökosit ve trombosit içerir. Plazma tam kandan santrifüj yoluyla veya aferez yöntemiyle elde edilir. Plazma toplandıktan sonra 6- 8 saat içinde dondurulursa buna TDP denir. TDP bütün çözüner koagülasyon faktörlerini, globülin ve albumini içerir. TDP'nin klinik kullanım endikasyonları:

- 1) Çok sayıda koagülasyon faktör eksikliği bulunan hastalarda kanama, operasyon öncesi veya massif transfüzyon durumunda
- 2) Warfarin tedavisi alan kanamalı veya invaziv girişim uygulanacak hastalara
- 3) Trombotik trombositopenik purpuralı hastalarda
- 4) Konjenital veya edinsel koagülasyon faktör eksikliklerinde faktör konsantrlerine ulaşılamıyorsa

TDP volüm genişletmek için, kardiyopulmoner bypass sonrası profilaksi veya nutrisyonel destek için verilmemelidir. Kriyopresipitat, tek ünite TDP'nin +4 °C'de eritilmesi ile elde edilen kriyoglobulin fraksiyonudur. Plazma ürünlerinin transfüzyonu ABO uyumlu olmalıdır. Crossmatch ve Rh uygunluğu gerekmez. İstenen faktör düzeyine ulaşmak için aşırı miktarda ürüne ihtiyaç duyulur. Volüm yüklenmesine neden olacağı için ağır tip hemofili hastalarının kanamalarında ve cerrahi girişimlerde kullanışsızdır, ancak minör kanamalarda ve hafif tip hemofililerde faydalıdır (8,39). Günümüzde hemofili hastalığının tedavisinde önerilmez ancak faktör konsantrisine ulaşılamadığı durumlarda kullanılabilir (70).

TDP 200-250 ml hacindedir ve mililitrede 0.6 -0.9 ünite FVIII ve vWF, 0.9-1 ünite F IX içerirler. Günlük uygulamada TDP'ye 10-20 ml/kg dozunda başlanır (70).

Kriyopresipitat:

Kriyopresipitat, tek ünite TDP'nin +4 °C'de eritilmesi ile elde edilen kriyoglobulin fraksiyonudur. Faktör IX içermediğinden hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edici iken hemofili B hastalarında etkisizdir. TDP'ye oranla daha az volümde daha çok faktör aktivitesi sağlayabilmektedir (26,63).

Tedavide Kullanılan İlaçlar

Antifibrinolitikler:

Traneksamik asit plazminojenin plazmine aktivasyonunu rekabetçi bir şekilde inhibe eden bir antifibrinolitik ajandır. Pıhtı stabilitesini artırır ve hemofili ve diğer bazı kanama bozukluklarında yardımcı tedavi olarak yararlıdır. Tek başına traneksamik asit ile düzenli tedavi, hemofilide hemartrozların önlenmesinde kaydadeğer bir öneme sahip değildir (25,26,63,71).

Desmopressin (DDAVP):

Desmopressin,DDAVP olarak da bilinen (1 - deamino - 8 - D -arginine vazopressin) FVIII ve vWF plazma seviyelerini artıran sentetik bir vazopressin analogudur. DDAVP, hafif veya orta hemofili A olan hastalarda, bir pıhtılaşma faktörü konsantrasyonunun kullanılmasıyla ilgili masrafları ve potansiyel tehlikeleri önlediği için, uygun bir terapötik seviyeye yükseltilebildiğinde, tercih edilen tedavi olabilir (44). Desmopressin, FIX seviyelerini etkilemez ve hemofili B’de hiçbir tedavi değeri yoktur. (26,63,71).

Lokal Hemostatikler:

Lokal Hemostatikler denince akla ilk gelen ürünler, hemostat, fibrin ve yapıştırıcılarıdır. Lokal Hemostatikler küçük cerrahi girişimlerde (sünnet, diş tedavisi, küçük lokal kanamalar) kullanılırlar (72).

2.1.8.2. Gen nakli

Hemofili “tek gen hastalığı” olması açısından genetik tedavi yaklaşımı için ideal hastalıklardan biri olarak görünmektedir. Gen tedavisinde amaç fonksiyonu olan FVIII veya FIX genini bir vektöre aktarmak ve sonra bu geninin hedef hücre ile birleşmesidir. Bu sayede hasta için kanamayı engellemeye yetecek faktörün üretilmesi hedeflenir. Burada önemli olan vücudun vektöre veya üretilecek olan faktöre karşı inhibitör geliştirmemesidir. Plazma faktör düzeylerinde %1-2 gibi küçük bir artış bile düzenli faktör infüzyonları olmadan profilaksi hedeflerine ulaşmayı ve hastaların yaşam

kalitesinde belirgin iyileşme sağlayacağından gen tedavisi hastalığın geleceğinde çok önemli yer kapsamaktadır. Şu ana kadar FVIII ve FIX ile gen tedavisi çalışmaları arzu edilen sonuçlara ulaşamamış olsa da araştırmalar devam etmektedir. Ancak F IX geni ile yapılan çalışmalar yararlı ve umut vericidir (73,74).

Hemofililerde beklenen nihai gen tedavisi mutasyonlu gendeki moleküler defektin direkt olarak düzeltilmesinin sağlanmasıdır. Bu gen modifikasyonları gösterilmiş olsa da gelecekte hemofilik hastalarda kullanımı için katedilmesi gereken uzun bir yol olduğu bilinmektedir (63,68). Bu nedenle günümüzde gen tedavisi çalışmaları normal FVIII veya FIX geninin eklenmesi esasına dayanmaktadır. Mevcut teknolojiyle gen tedavisi hayvan modellerinde iyileşme olasılığını sunuyor olsa da insanlarda halen gerçekleştirilebilir değildir (75,76).

Komplikasyonlar:

Hemofili, komplikasyonları nedeniyle mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan kronik bir hastalıktır.

Hastalığa bağlı komplikasyonlar:

Hemofili komplikasyonları birbirine bağımlılık ve kanama ile gelişir. En küçük travmada bile ciddi kanama görülür. Tekrarlayan ve kötü tedavi edilen intramusküler kanamalar kas kontraktürlerine yol açabilir ve intraartiküler kanamalar kronik hemartropatiler, artroz, ekstremitte kısalıkları, fonksiyon kaybı ve hatta uzun kemiklerde malignite gelişmesine yol açabilir (73).

Yıllar geçtikçe deformite ve sekeller meydana gelir. Merkezi sinir sistemi kanaması ölüme neden olabilir ve% 40-50 arasında hafif ve şiddetli nörolojik sekellere (felç, Batı sendromu, epilepsi, işitme bozuklukları) neden olabilir (77).

Diğer tüm kronik hastalıklar gibi hemofili de hastaların psikolojik yapısını etkiler. Tekrarlayan kanamanın neden olduğu çaresizlik hissi, sürekli tıbbi desteğe ihtiyaç duyulması, sürekli ağrı, hareket kısıtlılığı ve uzun süreli deformasyonlar psikolojik yapılarını olumsuz yönde etkiler. Hastaların uzun vadeli sosyal ilişkileri bozulur, içe dönük bir kişilik göstermeye başlarlar. Oyun yaşı ile ilgili sorunlar başlar.

Ailelerin olası kanamayı önlemek için aşırı koruyucu bir tutumu vardır fakat bu durum çocukları akranlarından ayırır. Çocukları yalnızlığa ve beceriksizliğe iter. Aileler bu aşamada gerekli tıbbi ve sosyal desteği almalıdırlar. Bu tür hataların yapılmaması için öncelikle ebeveynlerin eğitimi şarttır. Hastalarda gerekli faktör replasmanı ile FVIII veya FIX düzeyini yükseltmek yeterlidir. Hemofilik çocukların hareketlerinin ve sosyal hayatlarının kısıtlanmaması ve kendi becerilerini göstermelerine fırsat tanınması gereklidir (78,79).

Tedaviye bağlı komplikasyonlar:

Hemofilik hastalıklarda kanamayı durdurmak veya önlemek için kullanılan ürünler, ilaca bağlı alerjiler, hepatit, AIDS gibi komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır(19).

Kan ve kan ürünü transfüzyonlarıyla geçen birçok virüs karaciğerde enfeksiyonlara neden olmaktadır. 1970'lerden itibaren oldukça geniş plazma havuzlarından toplanarak hazırlanan plazma kaynaklı faktör konsantrasyonlarının bir komplikasyonu olarak iki tip hepatit (B ve C) ayırt edilmiştir (80). Hepatit B sık görülmesine rağmen çoğu vakada vücuttan temizlenebilir. Non-A non-B hepatitin (Hepatit C) başlangıçta çok önemli olmadığı düşünülse de ciddi geç komplikasyonlarının ortaya çıktığı görülmüştür (81,82). Hastaların küçük bir kısmı (yaklaşık %10, özellikle çocuklar) virüsü temizleyebilirken çoğu erişkinde karaciğer sirozuna ve hatta bazılarında malign hastalıklara kadar ilerleyen kronik enfeksiyon görülür (83). HIV koenfeksiyonu olan, hepatit B antijenemisi olan ve daha yaşlı hastalarda son dönem karaciğer hastalığı görülme riski daha fazladır (84). Bazı hastalarda interferon ve ribavirin kombinasyonu kullanımıyla hepatit C virüsü temizlenebilmektedir (85).

Günümüzde hepatit B, C ve HIV virüsü gibi zarflı virüsler plazma kaynaklı faktör konsantrasyonlarıyla artık bulaşmamakla birlikte, hepatit A ve parvovirüs gibi zarfsız virüslerin bulaşma riski tamamen yok edilememiştir (86). Bu nedenle koagülasyon bozukluğu olan tüm hastalar hepatit A ve B virüslerine karşı aşılanmalıdır. Parvovirüs aşısı olmadığından halen plazma kaynaklı ürünlerle bulaşma riski mevcuttur. Bu virüsün klinikte çok önemi olmadığı düşünülse de hafif hemofili A hastası immünkompetan bir

hastada ciddi hastalığa yol açtığı, ayrıca çocuk doğurma yaşındaki bir kadına bulaştığı tespit edilmiştir. Parvovirüs enfeksiyonu fetüste ciddi sonuçlar doğurabilmekte, ağır anemi ve hidrops fetalise neden olabilmektedir (87).

Hemofiliklerde ilk HIV enfeksiyonu 1981'de rapor edilmiştir. 1986'dan itibaren virüslerin inaktive edildiği kan ürünlerinden bulaşan HIV vakası bulunmamıştır. Enfeksiyonun tedavisi kompleks olmakla birlikte ilaç kombinasyon tedavileri etkilidir. Ancak bazı proteaz inhibitörlerinin kullanımı, sebebi net olmamakla birlikte, artmış kanama riskiyle ilişkili bulunmuştur (86,88).

Hemofiliklerde en sık ölüm nedeni etkili tedavilerin bulunmasından önce intrakranyal kanama iken 1980 ve 1990'larda başlıca HIV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığıyla ilişkili tedaviye bağlı ölümler olarak değişmiştir (89). Plazma kaynaklı ürünlere uygulanan virüs arındırma metodları ve kullanımı yaygınlaşan rekombinant faktör konsantreleri hemofiliklerin AIDS olma korkusunu ortadan kaldırmıştır. Son zamanlarda varyant Creutzfeldt Jakob hastalığının plazma kaynaklı ürünlerle bulaşabileceğine dair endişeler doğmuştur. Ancak bununla ilgili kesin bir kanıt olmamakla birlikte imalatın protein arındırma basamağında prionların etkili biçimde ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (90,91).

İnhibitör oluşumu:

Günümüzde hemofili tedavisinin en sık ve en ciddi komplikasyonu uygulanan faktör proteinine karşı inhibitör oluşmasıdır. Hemofili A hastalarının yaklaşık olarak %30'unda, Hemofili B'li hastaların ancak % 5'lik kısmında inhibitör gelişmektedir. İnhibitör gelişiminin ilk belirtisi faktör tedavisine rağmen kanama olmasıdır (92).

İnhibitörün hangi hastalarda olabileceğine dair bazı klinik ve laboratuvar göstergeler bulunmaktadır.

Klinik göstergeler:

- 1) Uygulanan yeterli profilaksi programına rağmen kanamalarının olması,
- 2) Kanamalarının artık eskisi gibi FVIII ile rahatlıkla durmaması,

- 3) Daha uzun süreli veya yüksek dozlarda FVIII tedavisi ile hemostazın sağlanabilmesi,

Laboratuvar göstergeleri:

- 1) Yeterli dozda uygulanan FVIII tedavisine rağmen, aPTZ testinde beklenen kısalmanın gözlenmemesi,
- 2) Tedavi sonrası FVIII aktivitesi ölçüldüğünde hedeflenen düzeylere ulaşılamadığı gibi <%1 gibi çok düşük sonuçların elde edilmesi
- 3) Sınırdaki inhibitörü olan hastalarda “toparlanma-recovery-testi” (50 IU/kg’den uygulama sonrası 15.-30. dakikada FVIII düzeyinin kontrol edilmesi) uygulanması yararlı olabilir. İnhibitörlü hastalarda FVIII aktivitesi genellikle %1’in altında saptanır. İnhibitör negatif hastalarda ise >%66 olması beklenir(88,89).

İnhibitörlü hastaların tedavi maliyetinin 3-5 kat arttığı bilinmektedir. İnhibitörlü hastalarda kanamalar sırasında hemostazın sağlanması yeterli olmadığından bu hastalarda ağır kanamalarda yaşamsal tehlike vardır. Ayrıca bu hasta grubunda eklem morbiditesi ve sakatlık gelişme oranı belirgin olarak yüksektir. Hastalarda inhibitör gelişmesinden sonra kanama sıklığının artmamasına karşın yeterli tedavi imkânı sağlanamaması nedeniyle “hedef eklem” gelişme riski yüksektir (93-97).

2.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Çocukluk çağının birçok genetik ya da kazanılmış kronik hastalığına eşlik eden düşük kemik kütlesi ve kırık riski nedeniyle son yıllarda çocuk ve ergenlerde kemik sağlığının önemi artmıştır (98).

Günümüzde kemik mineral dansitesi ölçümü için çeşitli teknolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Sıklıkla; dual-enerji x-ray absorpsiyometresi (DEXA), bilgisayarlı tomografi ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanı DEXA’dır. KMY ölçümünde klinikte güvenilirlik, ulaşım kolaylığı, az radyasyon etkisi ve ucuz olması nedeniyle en

çok tercih edilen ölçüm yöntemidir. DEXA yöntemi ile bölgesel olarak sıklıkla lomber vertebra ve kalça üzerinde ölçüm yapılmaktadır. DEXA x-ışınlarının diferansiyel emilimi ile o alandaki mineral yoğunluğunu belirler (99).

Kemik kütle değerlendirmesinde kullanılan başlıca parametreler, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik mineral içeriğidir (KMİ).

KMY: Ölçülen kemik kütlesindeki birim başına düşen osteonlardaki kalsifiye materyal içeriğidir. g/cm² olarak gösterilir. KMY hacimsel olarak ölçülmüşse g/cm³ olarak ifade edilir.

KMİ: KMY ile projekte edilen alanın çarpımı ile belirlenir ve gr olarak ifade edilir.

$$(KMİ(gr))=KMY \times Alan$$

Kemik mineral dansitesindeki normal değerlere göre sapmalar '**T skoru**' ve '**Z skoru**' olarak ifade edilmektedir.

T skor: Kemik kütlesinin genç erişkin popülasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$T \text{ skor} = (\text{Ölçülen KMY} - \text{Yetişkin normal KMY}) / \text{Yetişkin standart sapması}$$

Z skor: Hastanın kemik kütlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$Z \text{ skor} = (\text{Ölçülen KMY} - \text{Yaş normal KMY}) / \text{Yaş normal standart sapma}$$

Dünya Sağlık Örgütü yaşa, cinsiyete, vücut boyutuna göre düzeltilmiş bölgesel kemik mineral yoğunluğu Z skoru değerinin -2 altında olmasını osteoporoz, Z skorunun -1 ile -2 arasında olmasını osteopeni olarak tanımlamıştır (100).

2.3. MRI ile Hemofilik Artropati Skorlaması

Hemofilili hastalarda tekrarlayan hemartrozlar progresif eklem yıkımına neden olabilir ve artropati morbiditenin ana sebebidir (101). Faktör profilaksisi ağır hemofili

tercih edilen tedavidir (102-105). Fakat global bir bakış açısına göre yüksek maliyeti ve optimal profilaksi rejimi hakkında ortak bir görüş olmaması nedeniyle uygulamasını zorlaştırması, hem terapötik hem maliyet/etkinlik yönleri değişik tedavi stratejilerinin kullanılmasına yol açmıştır(106,107).

X-ray geçmişte tedavi sonuçlarını kıyaslamada yardımcı olmuştur, fakat temelde kemik değişikliklerini göstermektedir ve profilaksinin nihai amacı böyle komplikasyonları engellemektir(108) . MRI hemosiderin birikimleri ve sinovial hipertrofinin yanı sıra eklem boşluğunda azalma olmaksızın minör kartilaj hasarları gibi daha erken değişiklikleri göstermektedir. Hemofili artropatinin MRI değerlendirmesi hemofili tedavisinde önemli etkilere sahip olabilir. Güncel bir klinik çalışmada, MRI ile çok küçük yaştaki çocuklarda normal eklemlerin korunmasında talep üzerine verilen faktör replasmanına kıyasla profilaksinin daha üstün olduğunu kanıtlanmıştır (109).Sensitif eklem sonuç ölçütleri farklı profilaktik tedavi rejimlerinin kıyaslanmasına ve bilimsel değerlendirmesine olanak sağlamaktadır ve eğer erken MRI değişikliklerinin daha geç klinik anlamlı komplikasyonların riskini öngördüğü onaylanabilirse, o zaman MRI profilaksilerin takibinde ve düzenlenmesinde bir araç olabilir(109-117).

Arnold-Hilgartner ve Pettersson'un X-ray skalaları progresif (tek bir en ağır değişikliği tanımlayan skor) ve toplam (farklı değişiklikler için puanların toplanmasıyla belirlenen skor) adı verilen farklı skorlama stratejileri uygulamaktadır(118, 119). 2000'den 2004'e kadar altı MRI skorlaması literatürde raporlanmıştır ve her biri bu iki skorlama stratejisinden birisini baz almıştır (110, 112-116). Uluslararası Profilaksi Çalışma Grubu (IPSG) faktör profilaksisine dair yeni verilerin üretilmesini ve iletilmesinin geliştirilmesini amaçlayan hemofili klinik ve araştırma uzmanlarından oluşan uluslararası bir gruptur (120). 2005'te ortak bir skalayı amaçlayan IPSG'deki işbirliğinin bir sonucu olarak, hem progresif hem de toplam skalayı içeren kombine bir MRI skorlama şemasının ön çalışması yapılmıştır(121).Ancak orijinal altı skalanın hiçbiri ve kombine skorlama şemasının ikisi geniş çapta kullanılmamaktadır ve hala bir MRI skalası beklenmektedir.

IPSG'nin Görüntüleme Uzmanları Çalışma Grubunun devam eden çalışması ile yumuşak doku ve osteokondral değişiklikleri ayırt eden tek bir MRI skalası geliştirilmiştir.

Hemofilik artropati için IPSP MRI skalası kullanılmıştır (Tablo 5). Hem yumuşak doku değişiklikleri (9 puan) hem de osteokondral değişiklikler (8 puan) için maksimum alt skorlar mevcutken ulaşılabilecek olan maksimum değer 17'dir. Yumuşak doku değişiklikleri (efüzyon, hemartroz, sinovyal hipertrofi ve hemosiderin birikimi) küçük (1 puan), orta (2 puan) veya büyük (3 puan) olarak değerlendirilmiştir. Osteokondral değişiklikler için sekiz durum (eklem yüzey erozyonlarında iki, subkondral kistlerde iki ve kartilaj bozunmasında dört) değerlendirilmiştir ve her bir pozitif bulgu skora bir puan eklemiştir (122).

Tablo 5.IPSP MRI Hemofilik Artropati Skorlaması

| | | | PPUAN |
|---------------------------------------|---|--|---------|
| Yumuşak doku değişiklikleri | Effüzyon/ hemartroz | Küçük | 1 |
| | | Orta | 2 |
| | | Büyük | 3 |
| | Sinovyal hipertrofi | Küçük | 1 |
| | | Orta | 2 |
| | | Büyük | 3 |
| | Hemosiderin | Küçük | 1 |
| | | Orta | 2 |
| | | Büyük | 3 |
| Yumuşak doku değişiklikleri alt skoru | Maximum 9 puan | | |
| Osteokondral değişiklikler | Yüzey erozyonu içeren subkondral korteks ve eklem kenarları | Yüzey erozyonu yok | 1 |
| | | Eklem yüzeyinin yarısı veya daha fazlasında erozyon olan en az bir kemik | 1 |
| | Subkondral kist | En az bir subkondral kist | 1 |
| | | En az iki kemikte subkondral kist veya en az bir kemikte üçüncü veya daha çok eklem yüzeyinde kistik değişiklikler | 1 |
| | Kıkırdak bozunması | Eklem kıkırdak yüksekliğinde kayıp yok | 1 |
| | | En az bir kemikte eklem kıkırdağının toplam hacminin yarısı veya fazlasının kaybı | 1 |
| | | En az bir kemiğin en az birkaç alanında tüm eklem kıkırdak aralığının kaybı | 1 |
| | | En az bir kemikte eklem yüzeyinin en az bir yarısını içeren eklem kıkırdak aralığının kaybı | 1 |
| | Osteokondral değişiklikler alt skoru | Maximum 8 puan | |
| TOPLAM SKOR | Maximum değer 17 (9/8) | | .../... |

2.4.Denge

Denge, insanlarda ve diğer canlılarda gövdenin yere düşmesini önleyen, dinamik duruşun devamlılığı üzerinde kontrolü sağlama kabiliyetidir. Denge, sağlık ve fiziksel performansın hayati bir bileşenidir(123).

Denge, literatürde balans kelimesi ile aynı anlama gelmektedir. Denge herhangi bir destek alanı üzerinde vücudun dinamiğini muhafaza etme yeteneği olarak da tanımlanır (124).

2.4.1.Denge çeşitleri

2.4.1.1. Statik denge (SD)

Vücudun dengesini belli bir noktada stabile etme yeteneğine statik denge denir. Statik denge sabit bir destek düzeyinde dışarıdan hiçbir kuvvete ihtiyaç duymadan vücut bölümlerinin belirli pozisyonda korunması olarak da tanımlanır. Örneğin planür ve amut düşü statik dingedir (125).

Statik Denge Testi:

Hasta her yöne salınımlı basınç sensörleri ile algılayan denge platformunun üstüne çıkarılır. Hastaya önce gözü açık bir şekilde tam karşısındaki bir noktaya bakarak 30 saniye(sn) hareketsiz kalması ve dengesini koruması söylenir. Göz açık tutması bitikten sonra 30 sn gözü kapalı bir şekilde hareketsiz kalması ve dengesini koruması istenir. Daha sonra hasta gözleri açık ayrı ayrı sağ ve sol tek ayak üzerinde 30 saniye hareketsiz durması ve dengesini koruması söylenir. Testler arasında 30 saniyelik bir dinlenme izni verilir. Süre bitikten sonra cihaz hastanın öne- arkaya, sağa-sola salınım uzunluklarını, hızlarını, salınım yapılırken cihazın salınımlardan oluşan ne kadarlık bir alanı taradığını sonuç olarak verir. Bu ölçümler gözler açık çift ayak, gözleri kapalı çift

ayak, gözleri açık tek ayak şeklinde denge platformu üzerinde 30 saniyelik periyotlar halinde yapılır.

Statik denge ölçümleri sonrası oluşan veriler ve birimleri şöyledir (126).

- Ortalama Ağırlık Merkezi X (Average C.o.P X),
- Ortalama Ağırlık Merkezi Y (Average C.o.P Y),
- Öne - Geri Standart Sapma (Forward – Backward Standard Deviation),
- Sağa - Sola Standart Sapma (Medium – Lateral Standard Deviation),
- Ortalama İleri-Geri Hız (Average Forward – Backward Speed) (mm/s),
- Ortalama Sağa - Sola Hız (Average Medium – Lateral Speed) (mm/s),
- Çevre (Perimeter) (Total salınım uzunluğu)(mm); hastanın salınımları esnasında oluşan kaotik salınım çizgilerinin düz bir doğru iken ne kadar uzunluğa denk geldiğini gösterir. Uzunluk ne kadar kısaysa postural denge o kadar iyidir (126).
- Alan (Ellipse Area) (mm²); kaotik salınım çizgilerinin en az %85'ini içine alan en küçük elips şeklinin alanını ifade eder. Alan ne kadar küçükse denge performansı o kadar iyidir (127).

Bu veriler içerisinde, her bir bireyin statik denge skoru, öne - geri standart sapma ve sağa - sola standart sapmanın toplanması ile elde edilir. Denge skoru büyüdükçe bireyin dengesi kötü, skor küçüldükçe dengesi iyi varsayılır.

Veriler, Ortalama Ağırlık Merkezi (COP) deplasmanındaki birincil veriyi veri toplama süreci boyunca dönüştüren bilgisayarlı bir programa aktarılır. COP, sonuçların kuvvet plakasına etki eden düşey kuvvetlerden uygulama noktasıdır. COP, kütle merkezini destek tabanı sınırlarında tutmak için vücudun hareketini yansıtır.

2.4.1.2. Dinamik denge (DD)

Dinamik denge hareket halindeyken kontrolü sağlayabilme yeteneğidir. Aynı zamanda dönme, yavaşlama ve hızlanma gibi durumlarında vucut dengesinin korunup pozisyonların ayarlanmasıdır. Hareket halinde olan her cisim dinamik denge durumdadır (128).

Dinamik denge bazı hastalıklarda ve yaşlı popülasyonda yaşa paralel olarak azalmaktadır (129).

Dinamik Denge Testi

Propriosepsiyonu değerlendirmek için posturografik denge platform cihazı ile dinamik denge testleri yapıldı. Statik denge ölçümünde sabit olup dinamik denge ölçümünde hareketli denge platformu sistemin havalı pistonlu servo motorlarla çalışmakta olup her yöne doğru 15 derecelik çalışma açısıyla ölçüm yapabilmektedir. Çalışmaya katılanlar hareketli platforma eller ile yan taraftan destek alacak şekilde çift ayak ile çıkarıldı. Bu esnada ekranda birbiri içinde üç çember görüntüsü mevcuttur. Kişinin ayaklarıyla yönlendirdiği platforma uyguladığı net yük vektörünü gösteren imleci, 120 sn boyunca en az 5 defa saat yönünde mümkün olduğunca ortadaki çemberin üzerinden, değilse de ona en yakın yerden geçerek, alt ve üstündeki dairelere değdirmeden ve sapmamaya çalışarak 5 turda 5 daireyi tamamlaması istendi. Sonuçlar cihazın üzerinde ki monitörden canlı olarak takip edilmekte ve kaydedilmektedir.

Dinamik denge testi sonrası ölçülebilen veriler ve birimleri şu şekildedir;

- Ortalama yol hatası / A.T.E. (Average Trace Error)(%) ;
- A.T.E. 0-%35 arasındaki indeks değerleri, proprioseptif kontrol açısından çok iyi kabul edilir.
- A.T.E. %35-%100 arasındaki indeks değerleri, proprioseptif kontrol açısından yeterli kabul edilir.
- A.T.E. %100 ün üzerindeki indeks değerlerinde ise proprioseptif kontrol ile ilgili sorunların olduğu kabul edilerek ileri değerlendirme önerilir.

Ortalama yol hatasının (A.T.E.) istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için kişinin kendisinin platforma uyguladığı net yük vektörünü gösteren imleci 120 sn boyunca en az 5 tur döndürmesi gerekmektedir (130).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma 16erkek ağır hemofili A hastası ile yapıldı.

Tüm hastaların yaş, boy, kilo, VKİ bilgileri kaydedildi.

Bu hastalar ev ve hastane egzersiz grubu olarak ikiye ayrıldı.

Egzersiz programı haftada 3 gün, toplam 5 hafta uygulandı.

Ev grubuna egzersizlerin ayrıntılarının olduğu bir broşür verildi ve programı evde uygulamaları istendi. Hastane grubuna ise fizyoterapist eşliğinde aynı egzersizler aynı süre ile hastanede yaptırıldı.

Her hastaya egzersiz programı öncesinde ve sonrasında dinamik denge testi, DEXA ile KMY ölçümü ve MRI ile hemofilik artropati skorlaması yapıldı.

Çalışmamızda karşılaştırılması planlanan değişkenler:

Her iki grup arasında egzersiz programı öncesi ve sonrası bakılan

- Ortalama Yol Hatası (Average Track Error- ATE)(%),
- DEXA ile ölçülen Z skoru,
- MRI ile hesaplanan IPSG Hemofilik Artropati skoru,

- Yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi(VKİ) gibi değişkenler karşılaştırılacak.

Etik kurul kararı ve aile onamı:

Çalışma için Yüzüncü yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29.05.2019 tarih ve 2019/03 sayılı etik kurul onayı alındı. Olguların çalışmaya dahil edilmesinden önce bilgilendirilmiş gönüllü onam formu doldurularak ailesinden onam alındı.

Katılımcılar/Hastalar:

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji polikliniğinde takip edilen 16 ağır hemofili A hastası ile yapıldı.

Çalışma dışı bırakma kriterleri: Kronik bir hastalığı (kas-iskelet sistemihastalığı,nörolojik bir defisit vs.) olan,verilen komutları algılamayacak olanlar, son ikihafta içinde eklem ve kas kanaması olan hastalar, kendisi ve ailesinde onam alınamayan kişilerçalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların ağırlık, boy ve yaşlarıbelirlendi.Yapılacak işlem öncesi işlem hakkında bilgi verildi ve onam formu imzalatıldı (çocuk ve velisinden).

Denge testi statik, dinamik denge ve proprioepsiyon duyusunun test edilebildiği, bu duyuları geliştirmek amacıyla rehabilitasyon ile ilgili egzersizlerin yapılabildiği posturografik denge platformu olan cihaz (Prokin cihazı)ile yapıldı.

Dinamik Denge Testi

Proprioepsiyonu değerlendirmek için posturografik denge platform cihazı ile dinamik denge testleri yapıldı. Statik denge ölçümünde sabit olup dinamik denge ölçümünde hareketli denge platformu sistemin havalı pistonlu servo motorlarla çalışmakta olup her yöne doğru 15 derecelik çalışma açısıyla ölçüm yapabilmektedir. Çalışmaya katılanlar hareketli platforma eller ile yan taraftan destek alacak şekilde çift ayak ile çıkarıldı. Bu esnada ekranda birbiri içinde üç çember görüntüsü mevcuttur. Kişinin ayaklarıyla yönlendirdiği platforma uyguladığı net yük vektörünü gösteren imleci, 120 sn boyunca en az 5 defa saat yönünde mümkün olduğunca ortadaki

çemberin üzerinden, değilse de ona en yakın yerden geçerek, alt ve üstündeki dairelere değdirmeden ve sapmamaya çalışarak 5 turda 5 daireyi tamamlaması istendi. Sonuçlar cihazın üzerinde ki monitörden canlı olarak takip edilmekte ve kaydedilmektedir.

Dinamik denge testi sonrası ölçülebilen veriler ve birimleri şu şekildedir;

- Ortalama yol hatası / A.T.E. (Average Trace Error)(%) ;
 - A.T.E. 0-%35 arasındaki indeks değerleri, proprioseptif kontrol açısından çok iyi kabul edilir.
 - A.T.E. %35-%100 arasındaki indeks değerleri, proprioseptif kontrol açısından yeterli kabul edilir.
 - A.T.E. %100 ün üzerindeki indeks değerlerinde ise proprioseptif kontrol ile ilgili sorunların olduğu kabul edilerek ileri değerlendirme önerilir.

Ortalama yol hatasının (A.T.E.) istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için kişinin kendisinin platforma uyguladığı net yük vektörünü gösteren imleci 120 sn boyunca en az 5 tur döndürmesi gerekmektedir (130).

DEXA ile Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Kemik yoğunluğu ölçümleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Radyoloji Anabilim dalında Hologic marka cihaz (model no: Discovery WR) ile lomber bölgeden yapıldı ve mevcut yazılım sistemi ile Z skorları hesaplandı.

MRI ile Hemofilik Artropati Skorlaması

MRI çekimleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Radyoloji Anabilim dalında Siemens Magnetom Amira Tim + Dot System marka cihaz ile yapılmıştır.

Kalça için kullanılan sekanslar:

- T2 coronal GRE 4 mm, 18 kesit, 350 FoV
- T2 tirm coronal 3 mm, 15 kesit, 400 FoV

- T1 transvers 5 mm, 15 kesit, 300 FoV
- T2 transvers yağ baskılı 5 mm, 15 kesit, 300 FoV
- Proton dansite yağ baskılı bilateral 4 mm, 40 kesit, 250 FoV

Diz için kullanılan sekanslar:

- T2 coronal GRE 4 mm, 18 kesit, 250 FoV
- T2 transvers yağ baskılı 3 mm, 18 kesit, 220 FoV
- T1 transvers 3 mm, 18 kesit, 220 FoV
- Proton dansite yağ baskılı sagittal 4 mm, 18 kesit, 250 FoV
- Tirm sagittal 4 mm, 18 kesit, 250 FoV

Ayak bileği için kullanılan sekanslar:

- T2 coronal GRE 4 mm, 18 kesit, 230 FoV
- Tirm sagittal bilateral 3 mm, 30 kesit, 200 FoV
- Proton dansite yağ baskılı sagittal bilateral 3 mm, 30 kesit, 200 FoV
- T2 transvers yağ baskılı 3 mm, 13 kesit, 200 FoV
- T1 transvers 3 mm, 13 kesit, 200 FoV

Çalışmada toplamda 16 hastanın 96 eklemi incelenmiştir.

Hemofilikartropati için IPSTG MRI skalası kullanılmıştır (Tablo 5). Hem yumuşak doku değişiklikleri (9 puan) hem de osteokondral değişiklikler (8 puan) için maksimum altskorlar mevcutken ulaşılabilecek olan maksimum değer 17'dir. Yumuşak doku değişiklikleri (efüzyon, hemartroz, sinovyal hipertrofi ve hemosiderin birikimi) küçük (1 puan), orta (2 puan) veya büyük (3 puan) olarak değerlendirilmiştir. Osteokondral

değişiklikler için sekiz durum (eklem yüzey erozyonlarında iki, subkondral kistlerde iki ve kartilajbozunmasında dört) değerlendirilmiştir ve her bir pozitif bulgu skora bir puan eklemiştir (122).

Egzersiz Programı

Haftada 3 gün, toplam 5 hafta uygulandı.

Ev grubuna egzersilerin ayrıntılarının olduğu bir broşür verildi ve programı evde uygulamaları istendi. Hastane grubuna ise fizyoterapist eşliğinde aynı egzersizler aynı süre ile hastanede yaptırıldı.

Eklem Hareket Açıklığı Egzersizleri

1- Aktif diz ekstansiyonu (Active knee extension):Hasta bacak düz, diğer bacak bükük olacak şekilde uzanılır. Hasta taraf topuk altına rulo havlu yerleştirilir. Topukla havluyu aşağıya doğru bastırılır, 5 saniye beklenir ve gevşetilir. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



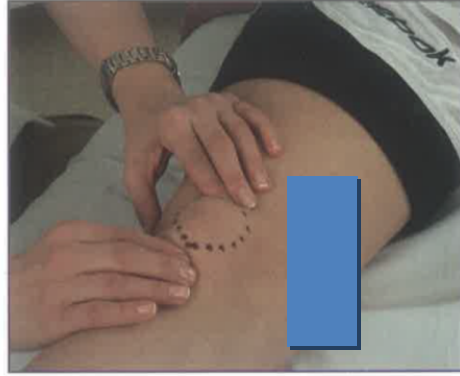
Şekil 2.Aktif diz ekstansiyonu

2- Patellar Mobilizasyon (medial lateral): Diz kapağı iki parmakla tutulup sağa ve sola doğru kaydırılır. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 3.Patellar mobilizasyon (medial lateral)

3- Patellar Mobilizasyon (süperior inferior): Diz kapağı iki parmakla tutulup yukarı ve aşağı doğru kaydırılır. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 4.Patellar mobilizasyon (süperior inferior)

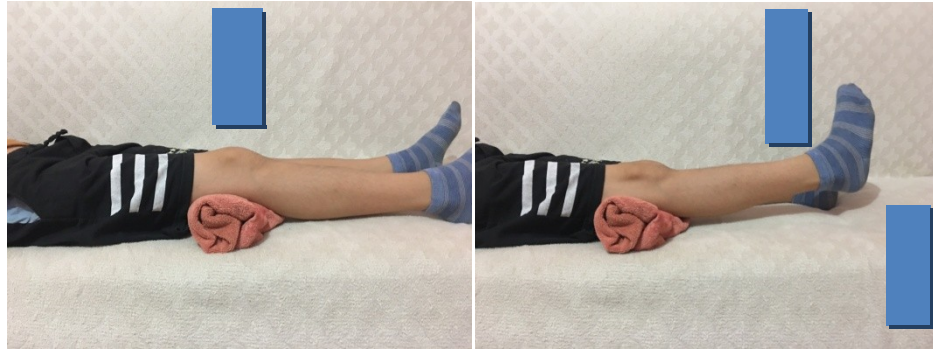
4- Topuk kaydırma (Heel slide): Bacaklar uzatılıp oturulur. Hasta dizi göğüse doğru çekerken aynı taraf topuk yavaşça kalçaya doğru yaklaştırılır. Sonra başlangıç pozisyonuna dönülür. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 5. Topuk kaydırma

Kuvvetlendirme Egzersizleri

1- Terminal diz ekstansiyonu (Terminal knee extension): Hasta dizin altında bir havlu rulosu olacak şekilde oturulur. Havluya bastırıp diz gerilerek bacak düzleştirilir. Bu pozisyon 5 saniye korunur. Yavaşça başlangıç pozisyonuna dönülür ve bacak gevşetilir. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Başlangıç pozisyonu

Bitiş Pozisyonu

Şekil 6. Terminal diz ekstansiyonu

2- Addüktör izometrik (Adductor isometric): Yüksek bir sandalyeye diz 90 derece bükük olarak oturulur. Dizlerin arasına koyulan yastık 5 saniye sıkıştırılıp gevşetilir. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 7.Adduktor izometrik

3- Düz bacak kaldırma (Straight leg raise): Gövde dirseklerle desteklenerek uzanılır. Hasta bacak düz, diğer bacak dizden bükülü ve ayak tabanı yerde olacak şekilde tutulur. Hasta bacağın uyluk kasları kasılır ve yavaşça yerden 15-25 cm kaldırılır. Bu pozisyonda 5 saniye tutulup gevşetilir. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 8.Düz bacak kaldırma

4- Yüzüstü düz bacak kaldırma (Prone straight-leg raise): Bacaklar düz olacak şekilde yüzüstü yatılır. Bacak arkası kasları kasılır ve bacak yukarı doğru kaldırılabilir kadar kaldırılır. Bu pozisyon 5 saniye korunur. Bacak yavaşça indirilir ve 2 saniye dinlenilir. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 9.Yüzüstü düz bacak kaldırma

5- Kalça abduksiyonu (Hip abduction): Hasta bacak yukarı gelecek şekilde yan yatılır ve destek sağlamak amacı ile attaki bacak bükülür. Üstteki diz düz tutularak bacak 45 dereceye kadar yavaşça yukarı kaldırılır. Bu pozisyon 5 saniye korunur. Bacak yavaşça indirilir ve 2 saniye dinlenilir. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.

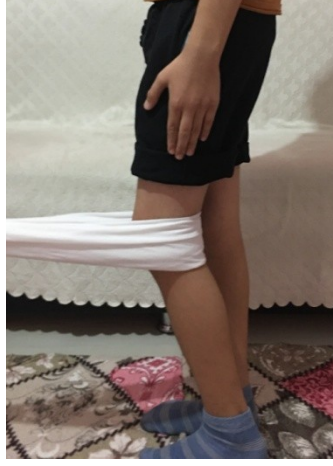


Şekil 10.Kalça abduksiyonu

6- Kapalı kinetik zincir egzersizleri (Diz):Aşağıdaki pozisyonlar 5 saniye korunur. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 11.Bilateral parmak ucunda yükselme - Eller ile sandalyeden destek alınarak iki ayakla parmak ucunda durulur



Şekil 12.Kapalı kinetik zincir dirençli terminal diz kilitleme – Sabit bir yere bağlanmış olan çarşafın içinden bacak geçirilerek çarşaf diz hizasına getirilir. Yavaşça diz geriye doğru çekilir.



Şekil 13.Otururken kapalı kinetik zincir diz fleksiyonu- sandalyede dizler 90 derece olacak şekilde oturulur. Bir ayakaltınadestek konularak ayak destekten ayrılmadan geriye doğru çekilir.

7- Ayaka Bileği İzometrik Güçlendirici Egzersizler (Kanama varsa yapılacak): Aşağıdaki pozisyonlar 5 saniye korunur. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 14. Ayak intrinsek kaslarını çalıştırma – Bacak uzatılmış pozisyonda iken ayak parmakları olabildiğince açılır.



Şekil 15. Ayak intrinsek kaslarını çalıştırma - Bacak uzatılmış pozisyonda iken ayak parmakları olabildiğince kapatılır.



Şekil 16. Ayak intrinsek kaslarını çalıştırma – Oturur pozisyonda iken ayağın altına koyulan havlu parmaklarla kavranır.

8- Ayaka Bileği İzometrik Güçlendirici Egzersizler: Aşağıdaki pozisyonlar 5 saniye korunur. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 17.Dorsifleksiyon – Bacak uzatılır, ayak bileği altına rulo havlu konur. Karşıdan birisi iki eliyle ayağın dorsal yüzünden direnç uygular ve hasta ayağını bu dirence karşı kendine doğru çeker.



Şekil 18.Plantar fleksiyon- Bacak uzatılır, ayak bileği altına rulo havlu konur. Karşıdan birisi iki eliyle ayağın plantar yüzünden direnç uygular ve hasta ayağını bu dirence karşı iter.



Şekil 19.İnversiyon-. Bacak uzatılır, ayak bileği altına rulo havlu konur. Karşıdan birisi tek eliyle ayağın medial yüzünden direnç uygular ve hasta ayağını bu dirence karşı iter.



Şekil 20.Eversiyon – Bacak uzatılır, ayak bileği altına rulo havlu konur. Karşıdan birisi tek eliyle ayağın lateral yüzünden direnç uygular ve hasta ayağını bu dirence karşı iter.

Germe Egzersizleri

1- Ayakta Quadriceps Germe:Ayakaynı taraf elle tutularak kalçaya doğru çekilir, uyluk ön yüzde gerilmeyi hissedilir. Bu pozisyonda 5 sn beklenir ve yavaşça gevşetilir. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 21.Ayakta quadriceps germe

2- Diz Ekstansiyonda Çarşafla Pasif Germe (Gastrokneimus): Ayak bileğinin altına rulo yapılmış bir havlu yerleştirilir. Diz düz dururken çarşaf ayaktan geçirilip uçları gövdeye doğru çekilir. Baldırdaki gerilme hissedilince 5 sn beklenir ve yavaşça gevşetilir. Günde 2 kez, 10 tekrar yapılır.



Şekil 22.Diz ekstansiyonda çarşaf pasif germe

3- Aşil Germe: Bir duvara karşı durarak ellergöz hizasında duvara yerleştirilir. Germek istenilen bacak diğerinin yaklaşık bir adım gerisine yerleştirilir. Arkadaki topuk yerde tutularak öndeki diz arkadaki bacağın arkasında gerginlik hissedene kadar bükülür. Germe 15-30 saniye sürdürülür. Günde 2 kez tekrar edilir.

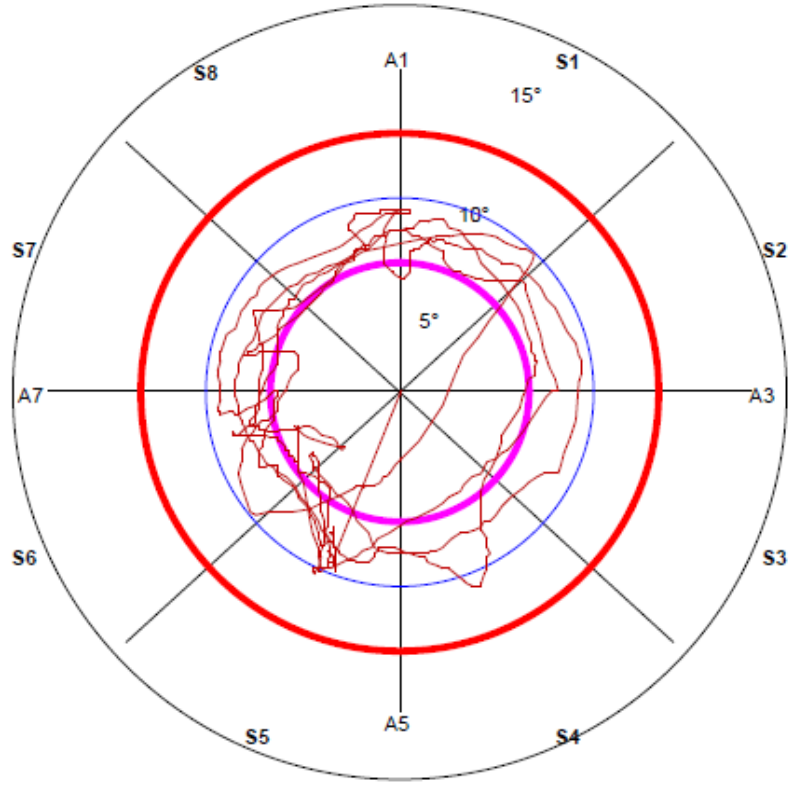


Şekil 23.Aşıl germe

3.1. Veri Toplama Araçları

3.1.1. Denge ölçümleri

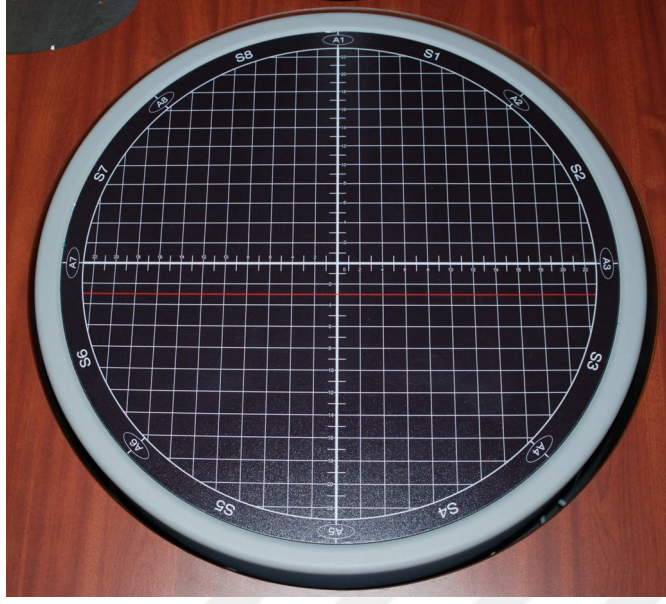
Dinamik denge ölçümleri için şekil 25’de gözüken Prokin TecnoBody(Prokin 254,Pro-kin yazılım güvenilirliği, TecnoBody S.R.L, Dalmine,24044 bergamo, İtalya) cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz ile denge ölçümlerinde objektif olarak ölçülebilir veriler sağlanır. Sistemin havalı pistonlu servo motorlarla çalışan hareketli denge platformu her yöne doğru 15 derecelik bir çalışma açısıyla ölçüm yapabilmektedir. Sonuçlar cihazın üzerinde bulunan ekrandan canlı olarak izlenebilmekte ve kaydedilmektedir. Dinamik denge ölçümünde, havalı piston ayarları değiştirilerek, istenilen zorluk düzeyine ayarlanabilmektedir.Çalışmamızda1. derece zorluk düzeyinde testler yapılmıştır.



Şekil 24. Dinamik Denge Testi Sonucundaki Ekran Görüntüsü



Şekil 25. TeknoBody denge ölçüm cihazı



Şekil 26. TecnoBody denge ölçüm cihazının platformu

3.1.2. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü

DEXA ile kemik yoğunluğu ölçümleri lomber bölgeden yapıp Z skorları değerlendirilmiştir.

Z skor: Hastanın kemik kütesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$Z \text{ skor} = (\text{Ölçülen KMY} - \text{Yaş normal KMY}) / \text{Yaş normal standart sapma}$$

Dünya Sağlık Örgütü yaşa, cinsiyete, vücut boyutuna göre düzeltilmiş bölgesel kemik mineral yoğunluğu Z skoru değerinin -2 altında olmasını osteoporoz, -1 ile -2 arasında olmasını osteopeni olarak tanımlamıştır (100).

3.1.3. MRI ile hemofilik artropati skorlaması

Hemofilik artropati için IPSP MRI skalası kullanılmıştır.

3.2. Verilerin Analizi

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Medyan, Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler

için gruplar (Ev ve Hastane) arası fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılırken, önce- sonra farkları karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

Çalışma öncesinde, hasta sayısının tespiti için yapılan güç analizinde Cuesta-Barriuso ve ark.'nın ayak bileği eklemine yaptıkları çalışmadaki ağrı parametresi temel alınmıştır. Etki büyüklüğüne göre % 80 güç, 0.05 α hata payıyla gruplara en az 8'er hasta alınması gerektiği bulunmuştur(131). Sonuçta örneklem büyüklüğü toplam 16 olarak hesaplanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Hematoloji polikliniğinde takip ve tedavi edilen, yaşları 8-17 arasında değişen 16 erkek ağır hemofili A hastası ile yapıldı. Hastalar ev ve hastane egzersiz grubu olarak ikiye ayrıldı.

Ev gurubu hastalarda en düşük yaş 8, en yüksek yaş 17 olup ortalama 12,34 yaş idi. En düşük vücut ağırlığı 20kg, en yüksek 71 kg olup ortalama 35,25kg idi. Boy ölçümlerine göre ise en düşük boy 119cm, en yüksek boy 172cm olup ortalama boy 143,75 cm, vücut kütle indeksi (VKİ) en düşük 13,9 kg/m², en yüksek 24 kg/m² olup ortalama 16,13 kg/m² olarak saptandı.

Hastane gurubu hastalarda ise en düşük yaş 10, en yüksek yaş 17 olup ortalama 12,81 yaş idi. En düşük vücut ağırlığı 31 kg, en yüksek 65 kg olup ortalama 41,88 kg idi. Boy ölçümlerine göre en düşük 133 cm, en yüksek 170 cm olup ortalama boy uzunluğu 149,50 cm, vücut kitle indeksi (VKİ) en düşük 15,80 kg/m², en yüksek 24,80 kg/m² olup ortalama 18,49 kg/m² olarak saptandı. İstatiksel olarak her iki kontrol gurubu hastalarında demografik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05) (Tablo-6).

Tablo 6. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

| | Grup | N | Ortalama | St. Sapma | Min. | Maks. | p |
|--------------------------|---------|---|----------|-----------|--------|--------|-------|
| Yas (yıl) | Ev | 8 | 148,13 | 37,56 | 96,00 | 204,00 | 0,598 |
| | Hastane | 8 | 153,75 | 30,66 | 122,00 | 204,00 | |
| Boy (cm) | Ev | 8 | 143,75 | 20,41 | 119,00 | 172,00 | 0,430 |
| | Hastane | 8 | 149,50 | 12,50 | 133,00 | 170,00 | |
| Kilo (kg) | Ev | 8 | 35,25 | 17,38 | 20,00 | 71,00 | 0,141 |
| | Hastane | 8 | 41,88 | 11,76 | 31,00 | 65,00 | |
| VKİ (kg/m ²) | Ev | 8 | 16,13 | 3,39 | 13,90 | 24,00 | 0,027 |
| | Hastane | 8 | 18,49 | 3,25 | 15,80 | 24,80 | |

Tablo 7. Ev ve Hastane grubu hastalar arasında KMY için yapılan DEXA sonucundaki Z skorlarının egzersiz programı öncesi ve sonrası karşılaştırılması

| | Grup | Egzersiz öncesi | Egzersiz sonrası | p |
|------|---------|-----------------|------------------|-------|
| DEXA | Ev | -1.20 ± 2.10 | -1.11 ± 1.92 | 0,888 |
| | Hastane | -0.69 ± 1.40 | -0.45 ± 1.30 | 0.107 |

Katılımcıların DEXA testi sonucu elde edilen Z skoru değerlerinde ev ve hastane gruplarında egzersiz programı sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düzelme saptandı (Tablo 7).

Tablo 8. Ev ve Hastane grupları, egzersiz öncesi ve sonrası KMY Z skorlarına göre hasta sayıları

| Z SKORU | EV | | HASTANE | |
|-------------|---------|--------|----------|--------|
| | EÖ | ES | EÖ | ES |
| >-1 | 4(%50) | 4(%50) | 6(%75) | 6(%75) |
| (-1) - (-2) | 2 (%25) | - | 1(%12,5) | 2(%25) |
| ≤ -2 | 2 (%25) | 4(%50) | 1(%12,5) | - |

Tablo 9. Ev ve Hastane grubu hastalar arasında dinamik denge testi sonucundaki tur sayısı ve ortalama yol hatasının egzersiz programı öncesi ve sonrası karşılaştırılması

| | Grup | Egzersiz öncesi | Egzersiz sonrası | p |
|------------|---------|-----------------|------------------|-------|
| Tur sayısı | Ev | 3.13 ± 1.81 | 3.50 ± 1.20 | 0.608 |
| | Hastane | 3.63 ± 1.30 | 3.63 ± 1.06 | 0.828 |
| ATE (%) | Ev | 28.38 ± 23.71 | 22.88 ± 9.55 | 0.735 |
| | Hastane | 28.38 ± 13.47 | 23.50 ± 11.60 | 0.123 |

Katılımcıların dinamik denge testlerinde genel olarak bozukluk saptanmamıştır. Ancak egzersiz programı sonrasında bakılan ortalama yol hatası değerlerinde istatistiksel

olarak anlamlı olmasa da ev grubunda 28.38 ± 23.71 'den 22.88 ± 9.55 'e ve hastane grubunda 28.38 ± 13.47 'den 23.50 ± 11.60 'a düşme gözlenmiştir. Hastaların tur sayılarında belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 9) .

Hasta sayısı olarak bakıldığında ise ev ve hastane grubunda egzersiz öncesinde 5 hastanın (%62,5) ortalama yol hatası çok iyi, 3 hastanın (%37,5) yeterli olarak sonuçlanmıştır. Egzersiz sonrasında ise ev grubunda 7 hastanın (%87,5) çok iyi, 1 hastanın(%12,5) yeterli; hastane grubunda 6 hastanın (%75) çok iyi, 2 hastanın (%25) yeterli olarak sonuçlanmıştır.

Tablo 10. Ev ve Hastane grubu hastalar arasında egzersiz programı öncesi ve sonrası MRI skorlarının karşılaştırılması

| | Grup | Egzersiz öncesi | Egzersiz sonrası | p |
|-----------|---------|-----------------|------------------|--------------|
| Sağ kalça | Ev | 1.25 ± 2.55 | 0.88 ± 2.47 | 0.317 |
| | Hastane | 0.38 ± 0.74 | 0.25 ± 0.46 | 0.317 |
| Sol kalça | Ev | 1.00 ± 2.45 | 1.00 ± 2.45 | 0.999 |
| | Hastane | 0.63 ± 1.19 | 0.25 ± 0.71 | 0.180 |
| Sağ diz | Ev | 0.50 ± 0.76 | 0.13 ± 0.35 | 0.083 |
| | Hastane | 1.88 ± 2.47 | 1.38 ± 2.33 | 0.102 |
| Sol diz | Ev | 0.50 ± 0.76 | 0.25 ± 0.46 | 0.157 |
| | Hastane | 2.50 ± 2.45 | 2.25 ± 2.82 | 0.713 |
| Sağ ayak | Ev | 5.25 ± 3.85 | 3.38 ± 1.60 | 0.054 |
| | Hastane | 6.25 ± 3.45 | 4.00 ± 2.51 | 0.041 |
| Sol ayak | Ev | 5.25 ± 3.85 | 3.25 ± 1.67 | 0.024 |
| | Hastane | 5.50 ± 2.56 | 3.87 ± 2.53 | 0.038 |

MRI ile bakılan hemofilik artropati skorları egzersiz programı öncesi ve sonrası değerleri

- Sağ kalça eklemi; ev grubunda 1.25 ± 2.55 'den 0.88 ± 2.47 'ye, hastane grubunda 0.38 ± 0.74 'den 0.25 ± 0.46 'e,
- Sol kalça eklemi; hastane grubunda 0.63 ± 1.19 'den 0.25 ± 0.71 'e,
- Sağ diz eklemi; ev grubunda 0.50 ± 0.76 'den 0.13 ± 0.35 'e, hastane grubunda 1.88 ± 2.47 'den 1.38 ± 2.33 'e,
- Sol diz eklemi; ev grubunda 0.50 ± 0.76 'den 0.25 ± 0.46 'e, hastane grubunda 2.50 ± 2.45 'den 2.25 ± 2.82 'e,

- Sağ ayak bileği eklemi; ev grubunda 5.25 ± 3.85 'den 3.38 ± 1.60 'e düşmüş olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.
- Sağ ayak bileği eklemi skorlarının hastane grubunda 6.25 ± 3.45 'den 4.00 ± 2.51 'edüşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.041)
- Sol ayak bileği eklem skorları, ev grubunda 5.25 ± 3.85 'den 3.25 ± 1.67 'e (p: 0.024) hastane grubunda ise 5.50 ± 2.56 'den 3.87 ± 2.53 'e (p: 0.038) düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



5. TARTIŞMA

Çalışmamıza toplam 16 erkek hasta alındı. Hepsi ağır hemofili A hastasıydı ve faktör profilaksisi almaktaydı. Bunların 8 tanesi ev grubu, 8 tanesi hastane grubu olarak ayrılıp her iki gruba da aynı program haftada 3 gün, toplam 5 hafta uygulandı. Egzersiz programı öncesinde ve sonrasında tüm hastaların dinamik denge testi, KMY için DEXA ile Z skor ölçümleri ve hemofilik artropati için de MRI tetkikleri yapıldı. İki grup arasında yaş, boy, kilo gibi parametrelerde fark yoktu($p>0,05$).

Dinamik denge açısından hastalarda önemli bir problem saptanmadı. Hastaların bir kısmında kemik mineral yoğunluğunda değişen düzeylerde düşüklük tespit edildi. Hastalarımızda MRI ile yapılan değerlendirmede değişen düzeylerde hemofilik artropati saptandı. Egzersiz programı sonrası bakılan değerlerde artropati, kemik mineral yoğunluğu ve dinamik denge sonucu bakılan ortalama yol hatası değerlerinde, hepsinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da görece düzelmeler saptandı. Bu nedenle, bu popülasyonda egzersiz programları, fizyoterapi ve rehabilitasyonun kas ve eklemlerde güçlenmeyi sağlayarak kanamanın önlenmesine, hemofiliye bağlı komplikasyonların azaltılmasına ve önlenmesine yönelik olarak tedavinin bir parçası olması gerektiği düşünüldü. Bu ihtiyaç, hemofili çocuk ve gençlerde daha da fazladır çünkü bu yaşta hem okulda hem de boş zamanlarda artmış fiziksel aktivitelerin yapılabilmesi için sağlıklı ve güçlü kas ve eklemlere gereksinim vardır.

Bizim çalışmamızda oluşu gibi hemofilik çocuklardaki düşük KMY etyolojisinde hemofilik artropatinin rolünü araştıran başka çalışmalar da vardır(132). Erken dönemde başlanan ve düzenli uygulanan profilaksi ile KMY korunabilmektedir (133).

Özellikle ağır hemofilik hastalarda KMY belirgin şekilde düşmektedir. Bunun da daha çok fiziksel aktivitenin az olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (134,135). Olgularımızda KMY Z - skor ortalama değeri ev grubunda egzersiz öncesi $-1,2 \pm 2,1$, egzersiz sonrası $-1,11 \pm 1,92$ idi. Egzersiz öncesi ev grubunda Z- skoru ≤ -2 olan 2 hasta (% 25), egzersiz sonrasında 4 hasta (% 50) mevcuttu. KMY Z- skor ortalama değeri hastane grubunda egzersiz öncesi $-0,69 \pm 1,4$, egzersiz sonrası $-0,45 \pm 1,3$ idi. Egzersiz öncesi hastane grubunda Z-skoru ≤ -2 olan 1 hasta (% 12,5) mevcutken, egzersiz

sonrasında yoktu. Egzersiz ile KMY’de olumlu değişimler elde edilebileceği, ayrıca fizyoterapist gözetiminde yapılan egzersizlerin daha etkili olduğu sonucuna varıldı. Çocuklarda osteoporoz tanısı için KMY Z-skorunun <-2 ile birlikte kırık hikâyesinin de olması şartı vardır (136). Bu açıdan bakıldığında Z-skoru <-2 olan üç hastamızdan hiç birinde kırık öyküsü yoktu.

Parra ve ark. 62 hemofilik hastanın KMY, fiziksel aktivite ve kalsiyum alımlarını incelemişler ve hastaların %38’inde KMY düşüklüğü (Z-skor <-2) saptamışlar. Kalsiyum alımı açısından kontrol grubu ile benzer bulunan çalışmada, sedanter yaşam süren ve fiziksel aktivitesi kısıtlı ve az olan çocukların oranının hemofilik grupta daha fazla olduğunu ve hemofilik hastalardaki KMY düşüklüğünün de fiziksel aktivite azlığı ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir(137).Biz çalışmamızda olguların kemik metabolizması ile ilgili biyokimyasal parametreleri ve beslenme içeriğini değerlendirmedik.

Ali Naderi ve ark. İran’da ağır hemofili olan 40 erkek hasta arasında yaptığı kesitsel bir kemik yoğunluğu çalışmasında hastaların yaklaşık % 42’inde normal KMY ,% 50’sinde osteopeni ve diğerleri osteoporotik bulunmuş. Hemofilik artropati belirtileri olan hastalar risk altında olarak belirlenmiş. Çünkü osteoporoz hemofili hastalarının gelecekteki tedavisini zorlaştırabilir. Hemofili hastalarının KMY için taranması ve koruyucu tedaviler şiddetle tavsiye edilmiştir(138). Bizim çalışmamızda da egzersiz öncesinde bakılan Z skoru değerlerine göre 3 hasta (%12,5) osteoporotik, 3 hasta (%12,5) osteopenik ve 10 hasta (%75) normal KMY değerine sahipti.

Roushan ve ark. İmam Humeyni Hastanesi Hemofili Merkezi (Tahran, İran) takip edilen orta ya da şiddetli hemofili A hastası olan 42 hasta (18-72 yaş arası) ile yaptıkları çalışmada KMY’yi etkileyen bilinen hastalıkları olanları (Cushing sendromu, tirotoksikoz, hiperparatiroidi ve ağır karaciğer, böbrek veya akciğer hastalıkları) dışlamışlar ve KMY’yi DEXA ile ölçmüşler. Hastaların% 73.8’inde (31/42) omurga ve / veya femurlarında düşük KMY bulmuşlar(139). Karimi ve diğ. (140) Güney İran’da vaka kontrol çalışmasında 55 (16-35 yaş) hemofilili hasta grubunda omurga ve femurda anlamlı düşük KMY bulmuşlardır. Ayrıca artropatinin ciddiyeti ile düşük KMY arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Bizim çalışmamız pediatrik yaş grubunda yapılmışve

bu kadar yüksek oranda KMY düşüklüğü bulunmamış olup bu hastaların erişkin yaşlarda da KMY açısından taranması gerekliliği düşünülmüştür.

Alioğlu ve ark. ağır HA'lı 44 çocuk ve 40 adet yaş ve cinsiyete eşlenik sağlıklı kontrol denekleri ile yapılan çalışmada kemik remodelling markerları ve serum kemiğe spesifik alkalenfosfataz, paratormon, 25-hidroksi-vitamin D3 (25HOvitD3), osteokalsin ve kalsitonin düzeyleri gibi osteoklast düzenlemesi markerları ve kemik mineral dansitesi çalışmışlar. Kemik remodelling'inin ve osteoklast düzenlenmesinin markerlarının ölçümü ağır HA'lı çocuklarda artmış osteoklast-aracılıklı rezorbsiyon ve azalmış osteoblastik aktivitesini göstermiştir. Osteopeni derecesi de tutulan eklem derecesi ile istatistiksel anlamlı bir korelasyon göstermiştir. KMY sağlıklı kontrollere kıyasla ağır hemofililerde anlamlı olarak düşük bulunmuş. Ağır HA'lı tüm çocukların KMY açısından rutin olarak taranmalarını önermişlerdir (141).

Erkeklerde yaşam boyu osteoporotik kırık riski % 13'tür, bu 75 yaşından sonra çarpıcı şekilde artmaktadır (142). Ghosh ve diğ. Hindistan'da 500 hemofili hastası üzerinde yapılan geniş bir çalışmada,% 4,4 kırık oranı bildirmiştir(143). Hemartroz, artropati, hareketsizlik ve sonuçta ortaya çıkan osteoporoz için başlangıç olayı olduğundan profilaktik faktör replasmanı ve sigara içme gibi risk faktörlerinin kontrolünün osteoporoza karşı iyi koruyucu önlemler olduğu görülmektedir.

Öte yandan, hemofili hastalarında kırık, ortopedist, hematolog ve fizyoterapistin hasta yönetiminde yakın işbirliğine ihtiyaç duyması nedeniyle zahmetlidir (144). Bu nedenle, herhangi bir hastada risk faktörleri hakkında daha fazla araştırma yapılması ve hatta kemik mineral dansitometrisi takibi garanti altına alınmalıdır.

Hastalarımızda dinamik dengenin etkilenmediği görülmüştür. Dinamik denge testinde ki ortalama yol hatasının (A.T.E) istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için hastanın kendisinin platforma uyguladığı net yük vektörünü gösteren imleci 120 sn boyunca en az 5 tur döndürmesi gerekmektedir (130). Katılımcıların ortalama yol hatası ev grubunda egzersiz öncesi % 28,38 ± 23,71, egzersiz sonrası % 22,38 ± 9,55 olarak hesaplanmıştır. Hastane grubunda ise egzersiz öncesi % 28,38 ± 13,47, egzersiz sonrası % 23,50 ± 11,6 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlarımızla A.T.E değeri hemofilik artropatili hastalarındaki dinamik denge bozukluğu hipotezini desteklememektedir.

Ancak genel olarak egzersiz programı ile A.T.E değerlerinde düzelme gözlenmiştir. Hastalarımızın 5 tanesi (3'ü ev grubu, 2'si hastane grubu) imleci 5 tur döndürebildiğinden A.T.E değeri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olabilir. Literatüre bakıldığında daha önce hemofilik artropati tanılı hastalarda A.T.E değerinin çalışılmadığı görülmüştür. Dinamik denge testinin daha çok sporculara yönelik planlanmış olması nedeniyle bu testlerin hasta gruplarında henüz çalışılmamış olduğu düşünülebilir. Bu parametrelerin denge ile olan ilişkisinin anlaşılabilmesi için daha çok hasta sayısının olduğu daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim sonuçlarımızın da ileride yapılacak olan çalışmalara öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

Bizim hastalarımız pediatrik yaş grubunda olduğundan dinamik dengeleri henüz bozulmamış olabilir. İlerleyen yaşlarda dengenin korunması için hemofilik artropatinin gelişiminin engellenmesine yönelik tedavilerde devamlılık sağlanması bu anlamda önemlidir. Denge testi çalışmaları hemofilik artropatili çocuklarda erken denge bozukluklarının saptanması, eklem kanamalarının mekanik etkilerinin anlaşılmasına yardımcı olabilir ve daha etkili tedavi seçenekleri planlayabilir. F.M.B Souza ve arkadaşlarının 18 hemofili hastası ve 20 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; gözler açık ve gözler kapalı durumda ön-arka salınım, sağa –sola salınım, ortalama ağırlık merkezi, ortalama ileri-geri ve sağa-sola hız parametrelerini incelediği çalışmada denge ve hareketliliğin klinik önemlerini, hemofilik artropatide motor ve / veya duyuşal girdilerde bir eksiklik olabileceği bildirilmiştir (145).

S. Pérez ve arkadaşlarının 19 hemofili grubu ve 19 kontrol grubu ile yaptıkları çalışma da benzer şekilde sonuçlanmıştır. Bu çalışmada gözler açık ve gözler kapalı, çift ve tek ayak testinde ön-arka salınım, sağa –sola salınım, ortalama ağırlık merkezi, ortalama ileri-geri ve sağa-sola hız parametreleri incelenmiş ve tüm parametrelerde hemofili grubunda kontrol grubuna göre daha kötü denge skorları ortaya çıkmıştır (146). Çalışmamızda statik denge parametrelerini değerlendirmemiş olmamıza rağmen daha önce yapılan çalışmalarda pediatrik grupta da benzer sonuçlar alınmıştır. Hemofilik hastalarda postürel kontrolü araştıran çalışmaların eksikliğine rağmen rehabilitasyon programlarının bir parçası olarak denge ve sensorimotor eğitim önerilmektedir. Tekrarlayan kanamaların fiziksel ve motor gelişiminin tamamlanmadığı

hemofilik artropatili çocuklarda postürel kontrolü nasıl etkileyebileceği bilinmemektedir.

Artropatinin değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen fizik muayene ve direk grafinin yanı sıra hasarları göstermede daha duyarlı olan manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler de kullanılmaktadır (147). Biz de çalışmamızda MRI ile hemofilik artropati skorlaması kullandık.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hemofili hastalarındaki eklem değişikliklerinin belirlenmesinde üstün özelliklere sahiptir. MRI ile sinoviyum ve kıkırdak değişikliklerinin klasik DG'de görülemeyen bulgularını daha erken safhada tespit edilebilmesi nedeniyle hemofilik artropatinin radyolojik skorlanmasında tercih edilen görüntüleme yöntemi olma yolundadır. Kıkırdak ve yumuşak doku değişikliklerinin erken evrede saptanması ile hastaların erken tedavi şansı ve tedaviye yanıtı hakkında fikir sahibi olunabilir (148-154). MRI'nin özellikle sinoviyal hipertrofiyi saptamadaki duyarlılığı çeşitli çalışmalarla da gösterilmiştir ve günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir (155,156). Çalışmamızda DG çekmemiş olmamızla beraber çok küçük eklem değişiklikleri dahi MRI ile görüntülenebilmiştir.

Bizim çalışmamızda FM yapılmamakla birlikte Helkske ve ark. hemofililerde kalıcı eklem hasarını araştırdıkları bir çalışmada artropati derecesinin en iyi FM ile değerlendirilebileceğini vurgulanmıştır(157).

Manyetik rezonans görüntüleme ile hemofilik psödotümörlerin tespiti ve ligaman yırtığı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (158). Bizim çalışmamızda psödotümör ve ligaman yırtığı her iki incelemede de saptanmadı.

Hemofilide kanama daha çok eklemlerde olur ve genelde hasta yürümeye başladığı zaman görülür. Alt ekstremiteler daha çok etkilenir. Sıklık sırasıyla erişkinlerde en çok diz (%44), dirsek (%25), ayak bileği (%15), omuz (%8), kalça (%5) ve diğer eklemler (%3) etkilenir(159). Diz ve dirsek eklemlerindeki kanamaların fazla olması bu eklemlerin menteşe tipi olmasına ve sinovial dokunun fazla olmasına bağlanmaktadır (160).

Payal ve arkadaşlarının çocuk hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada hastaların %68'inde dizde, %52'sinde ayak bileğinde, %36'sında dirsekte ve %13'ünde kalçada kanama bulmuşlardır (161). Bizim çalışmamızda sadece alt ekstremiteler değerlendirilmiştir. IPSTG hemofilik artropati skoru ayak bileklerinde daha yüksek saptanmıştır. Bu durum çocukların yürümeye başladığında ilk kanayan eklemlerinin ayak bileği olmasına bağlanabilir (162). Türkiye gibi çocukların futbol ile büyüdüğü ülkelerde de bu beklenen bir durum olabilir.

Bizim çalışmamızın aksine Haje ve ark. primer profilaksinin eklem hasarı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, düzenli replasman kullanan hemofilili çocuk hastaların % 82'sinin eklemlerinde radyolojik ve klinik olarak hasar tespit edilmediğini göstermişlerdir(163). Bizim hastalarımızın hepsinde MRI ile değişen düzeylerde eklem değişiklikleri gözlenmiştir.

Fizyoterapi ve rehabilitasyon tekrarlayan akut hemartrozların kısır döngüsünün kırılmasına yardımcı olur. Fizyoterapi bu nedenle hemofilik artropatiden korunma ve tedavide önemli rol oynar ve ağır hemofili hastasının multidisipliner tedavi yaklaşımında yer alır. Rehabilitasyonun amacı ağrı tedavisi, EHA'nın korunması, deformitelerin ve kontraktürlerin önlenmesi ve tedavisi, kasların güçlendirilmesi, egzersiz kapasitesinin, koordinasyon ve propriosepsiyonun artırılmasıdır (164-166).

Çalışmamızda MRI ile bakılan IPSTG hemofilik artropati skorları egzersiz programı öncesi ve sonrası değerleri

- Sağ kalça eklemi; ev grubunda 1.25 ± 2.55 'den 0.88 ± 2.47 'ye, hastane grubunda 0.38 ± 0.74 'den 0.25 ± 0.46 'e,
- Sol kalça eklemi; hastane grubunda 0.63 ± 1.19 'den 0.25 ± 0.71 'e,
- Sağ diz eklemi; ev grubunda 0.50 ± 0.76 'den 0.13 ± 0.35 'e, hastane grubunda 1.88 ± 2.47 'den 1.38 ± 2.33 'e,
- Sol diz eklemi; ev grubunda 0.50 ± 0.76 'den 0.25 ± 0.46 'e, hastane grubunda 2.50 ± 2.45 'den 0.25 ± 0.46 'e, hastane grubunda 2.50 ± 2.45 'den 2.25 ± 2.82 'e,

- Sağ ayak bileği eklemi; ev grubunda 5.25 ± 3.85 'den 3.38 ± 1.60 'e düşmüş olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.
- Sağ ayak bileği eklemi skorlarının hastane grubunda 6.25 ± 3.45 'den 4.00 ± 2.51 'e düşüşü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.041)
- Sol ayak bileği eklem skorları, ev grubunda 5.25 ± 3.85 'den 3.25 ± 1.67 'e (p: 0.024) hastane grubunda ise 5.50 ± 2.56 'den 3.87 ± 2.53 'e (p: 0.038) düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar da egzersiz programının eklem sağlığı üzerin etki ve önemini desteklemektedir.

Forsyth ve ark. egzersiz ve fiziksel aktivitenin, yaşlı hemofilili erkeklerde genel sağlık ve fonksiyonel hareketliliğini iyileştirmede anahtar olduğunu belirtmişlerdir. Bu hasta popülasyonunda daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, aerobik, kuvvet antrenmanı ve denge ve esneklik aktivitelerini içeren düzenli bir egzersiz programının düşme, osteoporoz ve osteoporotik kırık riskini azaltıp yaşam kalitesini arttıracaklarını tespit etmişler. Hemofili ile ilgili özel zorluklar nedeniyle, bir egzersiz rejimine başlayan hastaların değerlendirme, eğitim ve öğretim ve takip için uygun şekilde eğitilmiş fizyoterapistlere yönlendirilmelerini önermişler. Çeşitli yardımcı cihazların kullanılması egzersizin daha kolay ve daha konforlu bir şekilde yapılmasını sağlayabileceğini de belirtmişlerdir(167). Bizim çalışmamızda da yardımcı cihazlar kullanılmamakla beraber özellikle fizyoterapist gözetiminde yapılan egzersiz programı sonrasında hepsi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ve 5 hafta gibi kısa bir program uygulanmış olmasına rağmen KMY ve artropati skorlarında görece düzelmeler gözlenmiştir. Sağlıklı bir kas iskelet sistemi için düzenli egzersiz programı yaşam biçimi haline getirilmelidir.

6. SONUÇ

- Hastalarımızda çeşitli derecelerde hemofilik artropati saptanmış, ancak bunun dinamik denge ve KMY üzerine olumsuz bir etkisi olup olmadığı istatistiksel olarak ispat edilememiştir.
- Hastaların dinamik dengelerinin etkilenmediği görülmüştür. Bu da henüz pediatrik yaş grubunda olmalarına bağlanıp ilerleyen yaşlardaki izlemlerde dinamik dengenin de etkilenebileceği düşünülmüştür.
- Egzersiz programının olumlu etkisi en belirgin şekilde MRI ile yapılan hemofilik artropati skorlarında gözlenmiştir.
- Egzersiz programının 5 hafta ile sınırlandırılmış olması hemofilik artropati ve KMY değerlerinde yeterli ve beklenen iyileşmeyi sağlayamadığından belki daha uzun süreli fizyoterapi ve rehabilitasyon programları ile daha olumlu sonuçlar alınabilir.
- KMY'lerde düşüklük saptanan hastaların etyolojik olarak araştırılması planlanmıştır.
- Hemofili hastalarında beklenen düşük KMY değerleri ve hemofilik artropati skorlarında düzelme, egzersiz programları, fizyoterapi ve rehabilitasyonun tedavinin bir parçası olması gerektiğini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. DiMichele D. Hemophilia: New approach to an old disease. *Ped Clin North Am*, 1996; 43(3): 709-737.
2. Corrigan JJ. Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15 th Edition. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, 1424-1427.
3. Montgomery RR, Gill JC, Scot JP. Hemophilia and von Willebrand Disease. In: *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D (eds), WB Saunders Co, Philadelphia 2003; vol 2:1547-1576.
4. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and Rabbinic writings. *Ann Intern Med*, 1969;70:833-834.
5. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families (Reprinted from the *Medical Repository* Vol.VI No:1 p 1-4, 1803) *Clin Orthop Rel Res*, 1996; 328: 4-7.
6. Ingram GIC. The history of hemophilia. *J Clin Pathol*, 1976; 29:3-8.
7. Wood WI, Capon DJ, Simonsen CC. Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones. *Nature*, 1984; 312: 330-337.
8. Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM et al. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature*, 1984; 312: 342-347.
9. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 2. Nobel kitapevi*, 1990
10. Gürçay E, Ekçioğlu E, Çakıcı A. Hemofilik artropati ve rehabilitasyon, Artroplasti artroskopik cerrahi / *Journal of arthroplasty & arthroscopic surgery* 2003; Vol.4 no.3: (188-193)
11. Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia and related conditions- inherited deficiencies of prothrombin, factor V, and factors VII to XII. In: *Williams Hematology*, Fifth Edition. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). McGraw-Hill Co. New York, 1995; 1413- 143

12. www.turkhemoder.org
13. Guyton A.C, John E.H. Tıbbi Fizyoloji.10. baskı. London; W.B. Saunders Company, 1987
14. Ananyeva N.M, Kouiyavskaya D.V, Shima M, Saenko E.L, Catabolism of the Coagulation Factor VIII, Trends Cardiovasc Med, 2001;11: 251-257
15. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2008, Montreal, 2009:1-34
16. Kavaklı K, Gringeri A, Bader R. Inhibitor development and substitution therapy in a developing country: Turkey. Haemophilia. 1998;4:104-108.
17. www.wfh.org2008 ulusal kongre
18. www.turkhemoder.org, 10. Ulusal Hemofili kongresi 2013
19. Müftüoğlu M. Klinik Hematoloji. 4. Baskı. ğahin Yayıncılık ve Dağıtım Diyarbakır. 1995: 495-573.
20. Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. Ann Rheum Dis. 1991;50(8):588-91.
21. Fruie B, Fruie BC. The molecular basis of blood coagulation. Cell, 1988; 53: 505-518
22. Bithell TC: Hereditary coagulation. disorders; in Lee GC, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. (eds): Wintrobe's Clinical Hematology, ed 9. Philadelphia: Lea and Febiger. 1993: 1422-1472.
23. Nilsson IM.Hemophilia.Pharmacia Plasma Products,Sweeden 1994;58-65
24. Lankowsky p. Hemostasis.In:manuel of Pediatric Hematology and Oncology. Lankowsky P, ed. San Diego,Churchill Livingstone. 2011;385
25. Montgomery RR, Scott JP, Leslie J. Hemorrhagic and Thrombotic Diseases. In. Berhman RE, Kliegman R (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2011: 1693-1703
26. Zülfikar B. Hemofili (Bölüm I). İçinde: Zülfikar B. Hemofili El Kitabı. İstanbul: Türkiye Hemofili Derneği Yayınları 1997: 1-43.

27. 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.
28. Arkin S. Hemostatic disorders. In. Lanskowsky P (eds) *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th ed., New York: Elsevier Academic Press, 2005: 295-328.
29. Di Michele D. Hemophilia 1996 New approach to and old disease *Pediatr Clin North Am* 1996;43:709-736
30. 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. *Hematology*, 2nd ed.,** Churchill Livingstone 1999; 585-601.
31. Arkin S. Hemostatic disorders. In. Lanskowsky P (eds) *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th ed., New York: Elsevier Academic Press, 2005: 295-328.
32. Bitthel TC. Hereditary coagulation disorders In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lee GR, Bitthel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, (eds) Lea and Febiger Co, Philadelphia, 1993;1422-1473.
33. Lusher JM, Warrier I, Hemophilia A *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:1021-1033
34. Corrigan JJ Hemorrhagic and thrombotic diseases. In: *Nelson Textbook Pediatrics*, 15th Edition Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, (eds). Lea and Febiger Co, Philadelphia 1993;1422-1473
35. Bell B, Canty D, Audet M. Hemophilia: An updated review. *Pediatrics Review* 1995;16:290-298
36. Montgomery RR, Scott JP. Hemostasis: diseases of the fluid phase. In; *Hematology of infancy and Childhood*. Fourth Edition. Nathan DG, Oski FA (eds) WB Saunders Philadelphia, 1993;1613-1620

37. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Com 2002: 543.
38. Patton LL. Bleeding and Clotting (Chapter 17). Greenberg MS, Glick M. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment. 10th ed. Hamilton: BC Decker Inc. 2003: 454-78.
39. Pekçelen Y. Hemostaz Bozuklukları (21. Bölüm). _çinde: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T. Klinik Hematoloji. _stanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2003: 347-92.
40. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki PG. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd ed. St Louis: Mosby Inc 2004: 420-26
41. Ljunf RCR. Prenatal diagnosis of hemophilia. Bailliere"s. Clin Haematol 1996;9:243-57.
42. Gitschier J, Lawn RM, Rotblat F, Goldman E, Tuddenham EGD. Antenatal diagnosis and carrier detection of haemophilia A using factor VIII gene probe. Lancet 1985;1:1093-4.
43. Peake IR, Lillicrap DP, Boulyjenkov V, Briet E, Chan V, Ginter EK et al. Report of a joint WHO / WFH meeting on the control of haemophilia: carrier detection and prenatal diagnosis. Blood Coag Fibrinol 1993; 4:313-44.
44. Hematology: basic principles and practise editorler, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ ve ark; 5. baskı, Çin: Elsevier, 2009. bölüm 125; 1911-1930.
45. Guidelines for management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2013.
46. Rodriguez-Merchan EC. Common orthopedic problems in hemophilia. Hemophilia 2000; 5: 53-60.
47. Roosendal G, Lafaber F. Blood- induced joint damage im hemophilia. Semin Thromb Hemos 2003 Feb; 29(1): 37-42.
48. Gilbert MS. The hemophilic pseudotumor. Prog Clin Biol Res 1990; 324: 257-262.

49. Hakobyan N, Enockson C, Cole AA ve ark. Experimental haemophilic arthropathy in a mouse model of a massive haemarthrosis: gross, radiological and histological changes. *Haemophilia* 2008; 14: 804-809.
50. Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D ve ark. Neo-angiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood*. 2011 Feb 24; 117(8): 2484-2493.
51. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol* 2007; 136(6): 777-787.
52. Acharya SS. Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management. *Br J Haematol* 2012 Jan; 156(1): 13-23.
53. Dunn LA. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patient with haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17: 571-578.
54. Arnold WD, Hillgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977 Apr;59(3):287-305
55. Rodriguez-Merchan EC. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328:7–13.
56. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX ve ark. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood* 2002; 100: 912–916
57. Mainardi CL, Levine PH, Werb Z ve ark. Proliferative synovitis in hemophilia: biochemical and morphologic observations. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 137-144.
58. Roosendal G, Lafaber F. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12 (suppl.3): 117-121.
59. Hilliard P, Funk S, Zourikian N ve ark. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006; 12: 518–525.

60. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS ve ark. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systemic protocol. *Haehophilia* 2007; 13: 293-304.
61. Hermann G, Gilbert MS, Abdelwahab IF. Haemophilia: evaluation of musculoskeletal involment with CT, sonography, and MR imaging. *AJR AM J Roentgenol* 1992; 158: 119-123.
62. Lotspeich-Steininger CA, Martin ES. *Clinical Hematology*, Lippincot Company, 1992:689-91.
63. Johnson WT, Leary JM: Management of dental patients with bleeding disorders: review and update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(3):297-303.
64. Devecioğlu Ö. Kanama ve Pıhtılaşma Bozuklukları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*, 4. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2010: 1322-1325.
65. Neufeld JE, Di Michele D. Hemophilia: a new approach to an old disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 1998, 12: 709-37.
66. Türk Hematoloji Derneği. Hemofili tanı ve tedavi klavuzu, 1. baskı, 2011: 3-23.
67. Bertnorp E, Knobe K. New treatments in hemophilia: insights fort he clinician. *Therapeutic Advances in Hemotology*, 2012, 3(3): 165-175.
68. Hill FGH fort the United Kingdom Hemophilia Center Doctor Organization. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat hemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Hemophilia* 2003;9:1-23.
69. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *Thromb Haemost* 2003;1:1349-55.
70. Tekgündüz E. Plazma ve plazma kökenli kan ürünlerinin transfüzyonu. In: Ülkü Birsen, Soysal T. Eds. *Herkes için transfüzyon tıbbi*. 1. baskı İstanbul CTF Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları: Deomed Medikal Yayıncılık; 2005:163-74.
71. Dural Özalp EA: *Farmakoloji*. 3. Bask. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 139- 592.

72. Kavaklı K. Hemofililer. İçinde: Anak SS, Aydoğan G, Çetin M, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek MA, *Pediatric Hematology*, 2011,1: 479-494.
73. Bolton-Maggs PHB and Pasi RJ. Hemophilias A and B. *Lancet*, 2003; 361: 1801-8.
74. Kren BT, Parashar B, Bandyopadhyay P, Chowdhury NR, Chowdhury JR, Steer CJ. Correction of the UDP- glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler- Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10349-54.
75. Pasi KJ. Gene therapy for haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 115: 744-57.
76. Pipe SW, Saint-Remy JM, Walsh CE. New high-technology products for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 56-63.
77. Gilchirs GS, Piepgras DG, Roskos RR. Neurologic complications in hemophilia. In *Hemophilia in the Child and Adult*. Ed MW Hilgartner, C, Pochedly. Raven Press, New York 1989:56-65.
78. Meyers RD, Adams W, Dardick K, Jeinisch J, Reyn FV, Renna T, McIntyre OR. The social and economic impact of hemophilia- A survey of 70 cases in Vermont and New Hampshire. *AJPH* 1972; 4 (April): 530-5.
79. Öztürk M, Zülfiyar B, Sayar K, Uğurad I, Zoroğlu S, Tüzün Ü, Elemek A. Hemofilili çocuklar ve annelerinde emosyonel zorlanma. *Yeni Symposium* 2005; 43(4): 157-62.
80. Mannucci PM, Ronchi G, Rota L, Colombo M. A clinicopathological study of liver disease in haemophiliacs. *J Clin Pathol* 1978; 31: 779-83.
81. Hay CR, Preston FE, Triger DR, Underwood JC. Progressive liver disease in haemophilia: an understated problem? *Lancet* 1985; 1: 1495-8.
82. Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JC, Rice KM, Triger DR. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; 94: 746-52.
83. Lethagen S, Widell A, Berntorp E, Verbaan H, Lindgren S. Clinical spectrum of hepatitis C-related liver disease and response to treatment with interferon

- and ribavirin in haemophilia or von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2001; 113: 87–93.
84. Wilde JT, Lee CA, Collins P, Giangrande PL, Winter M, Shiach CR. Increased bleeding associated with protease inhibitor therapy in HIV-positive patients with bleeding disorders. *Br J Haematol* 1999; 107: 556–9.
 85. Evatt BL, Farrugia A, Shapiro AD, Wilde JT. Haemophilia 2002: emerging risks of treatment. *Haemophilia* 2002; 8: 221–9.
 86. Prowse C, Ludlam CA, Yap PL. Human parvovirus B19 and blood products. *Vox Sang* 1997; 72: 1–10.
 87. Yee TT, Cohen BJ, Pasi KJ, Lee CA. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by clotting factor concentrate. *Br J Haematol* 1996; 93:457–9.
 88. Brettler DB. Inhibitors in congenital haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 319–29.
 89. Goodeve AC, Peake IR. The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:23–30.
 90. Racoosin JA, Kessler CM. Bleeding episodes in HIV-positive patients taking HIV protease inhibitors: a case series. *Haemophilia* 1999; 5: 266–9.
 91. Rizza CR, Spooner RJ, Giangrande PL. Treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981–1996. *Haemophilia* 2001; 7: 349–59.
 92. Hay CR. Factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 1995;1(suppl 3):14–21.
 93. Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2001;7:346–8.
 94. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systemic review. *Haemophilia*. 2003;9:418–435
 95. Lusher J, Abilgaard C, Arkin S, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with

- hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost.* 2004;24:574–83.
96. Nilsson IM, Berntorp E, Zetterval O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988;318:947-50.
 97. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 912–8.
 98. Bachrach LK, Sills IN. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2011;127(1):189–94.
 99. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *The Journal of endocrinology.* 2014.
 100. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):368–81.
 101. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl. 3): 117–21.
 102. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 691–701.
 103. Ljung R. Paediatric care of the child with haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 178–82.
 104. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25–32.
 105. Rosendaal FR, Smit C, Varekamp I, Broekman-Vriends AH, van Dijk H, Suurmeijer TP et al. Modern haemophilia treatment: medical improvements and quality of life. *J Intern Med* 1990; 228: 633–40.

106. Fischer K, Van den Berg HM, Thomas R, Kumar S, Poonoose P, Viswabandya A et al. Dose and outcome of care in haemophilia—how do we define cost-effectiveness? *Haemophilia* 2004; 10(Suppl. 4): 216–20.
107. Manco-Johnson MJ, Pettersson H, Petrini P, Babyn PS, Bergstrom BM, Bradley CS et al. Physical therapy and imaging outcome measures in a haemophilia population treated with factor prophylaxis: current status and future directions. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl. 4): 88–93.
108. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236: 391–9.
109. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535–44.
110. Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2004; 10: 383–9.
111. Lundin B, Ljung R, Pettersson H. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia – comparison with clinical data. *Haemophilia* 2005; 11: 116–22.
112. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer AL, Rosky JW, Mawhinney S et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 2000; 6: 162–9.
113. Dobon M, Lucia JF, Aguilar C, Mayayo E, Roca M, Solano V et al. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2003; 9: 76–85.
114. Soler R, Lopez-Fernandez F, Rodriguez E, Marini M. Hemophilic arthropathy. A scoring system for magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2002; 12: 836–43.
115. Mathew P, Talbut DC, Frogameni A, Singer D, Chrissos M, Khuder S et al. Isotopic synovectomy with P-32 in paediatric patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 547–55.

116. Funk MB, Schmidt H, Becker S et al. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2002; 8: 98–103.
117. den Uijl IE, de Schepper AM, Camerlinck M, Grobbee DE, Fisher K. Magnetic resonance imaging in teenagers and young adults with limited haemophilic arthropathy: baseline results from a prospective study. *Haemophilia* 2011; 17: 926–30. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02513.x.
118. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59: 287–305.
119. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 149: 153–9.
120. Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia* 2008; 14(Suppl. 3): 162–9.
121. Lundin B, Babyn P, Doria AS, Kilcoyne R, Ljung R, Miller S et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005; 11: 109–15.
122. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group B. LUNDIN,* M. L. MANCO-JOHNSON,† D. M. IGNAS,‡ R. MOINEDDIN,§ V. S. BLANCHETTE,¶ A. L. DUNN,** S. V. GIBIKOTE,†† S. N. KESHAHA,††† R. LJUNG,‡‡ M. J. MANCO-JOHNSON,§§ S. F. MILLER,¶¶ G. E. RIVARD*** and A. S. DORIA††† ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL PROPHYLAXIS STUDY GROUP *Department of Clinical Sciences Lund, Division of Diagnostic Radiology and Center for Medical, *Haemophilia* (2012), 18, 962–970.
123. Okubo J, Watanabe I, Takeya T, Baron JB. (1979). Influence of foot position and visual field condition in the examination of equilibrium function and sway of centre of gravity in normal persons. *Agressologie*, 20(2), 127-132.)

124. Arslanoğlu, E., Aydoğmuş, M., Arslanoğlu, C., & Şenel, Ö. (2010). Badmintoncularda reaksiyon zamanı ve denge ilişkisi. Niğde Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi, 4(2), 131-136.)
125. Muratlı S. (2003). Çocuk ve spor (antrenman bilimi yaklaşımıyla). Ankara: Nobel yayın dağıtım S:164-166-201.
126. Donath L, Roth R, L. Zahner L, Faude O. Testing single and double limb standing balance performance: comparison of COP path length the valuation between two devices. Gait Posture 2012; 36(3): 439–443
127. Asseman F, Caron O, Cr'emieux J. Is there a transfer of postural ability from specific to unspecific postures in elite gymnasts? Neuroscience Letters, 2004; 358(2): 83-86.
128. Tortop, Y., Aksu, A. İ., & Yıldırım, İ. (2014). 12 Haftalık semazen eğitimi çalışmalarının statik ve dinamik denge üzerine etkisinin belirlenmesi. Sstb International Refereed Academic Journal of Sports, Health & Medical Sciences, 11(4).
129. Raty HP, Impivaara O, Karppi SL. (2002). Dynamic Balance in Former Elite Male Athletes and in Community Control Subjects. Scand J Med Sci Sports, 12(2):111-6.
130. PROKIN Systems – Operator's Manual. 2009; 27/ 43-4.
131. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Effectiveness of two modalities of physiotherapy in the treatment of haemophilic arthropathy of the ankle: a randomized pilot study.Hemophilia. 2014; 20(1): e71-e8
132. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, Ekert H and Monagle P. Reduced bone density among children with severe hemophilia. Pediatrics, 2004, 114: 177-181
133. Khawaji M, Akesson K and Berntorp E. Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. Haemophilia, 2009, 15: 261-266.
134. Alioğlu B, Ozsoy H, Koca G, Sakaogulları A, Selver B, Ozdemir M and Dallar Y.The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis

- in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia*, 2010, 16: 932–936.
135. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 2010, 103: 596-603.
 136. Bachrach LK, Sills IN. Clinical report-bone densitometry in Children and adolescents. *Pediatrics*, 2011,127:189-194
 137. Parra AT, Zambrano MR, Rabago NT, Flores MA, Guido BL and Alcala JO. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children Although. *British Journal of Haematology*,2008, 140: 562–567.
 138. Ali Naderi MD1, Mehran Nikvarz MD2, Majid Arasteh MD3, Mostafa Shokoohi MS•4, Osteoporosis/Osteopenia and Hemophilic Arthropathy in Severe Hemophilic Patients 2012
 139. Nader Roushan • Alipasha Meysamie • Mohammadreza Managhchi • Javad Esmaili • Tarane Dormohammadi Bone Mineral Density in Hemophilia Patients *Indian J Hematol Blood Transfus* (Oct-Dec 2014) 30(4):351–355 DOI 10.1007/s12288-013-0318-4
 140. Rezaeifarid M, Soveid M, Ghaemi S, Karimi M (2011) Bone mineral density in Iranian patients with haemophilia: the first experience in southern Iran. *Haemophilia* 17(3):552–553
 141. B. ALIOGLU, B. SELVER, H. OZSOY, G. KOCA, M. OZDEMIR and Y. DALLAR Evaluation of bone mineral density in Turkish children with severe haemophilia A: Ankara hospital experience _ Departments of Pediatric Hematology, Pediatrics, and Orthopedics, The Ministry of Health of Turkey, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, 2012, *Haemophilia* (2012), 18, 69–74
 142. Goldman L, Schafer AI (2011) *Goldman’s cecil medicine*, vol 2, 24th edn. Saunders, Philadelphia, pp 1578–1581
 143. Ghosh K, Madkaikar M, Jijina F, Shetty S (2007) Fractures of long bones in severe haemophilia. *Haemophilia* 13:337–339

144. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, Stopeck AT (2009) Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia* 15(2):559–565
145. F. M. B. SOUZA,* P. MCLAUGHLIN: effects of repetitive haemarthrosis on postural balance in children with haemophilia. *Haemophilia* (2013), 19, e212–e217
146. Balance evaluation in haemophilic preadolescent patients using Nintendo Wii Balance Board. *Haemophilia*(2017),23, e18–e24
147. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H and Aronis S. Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*, 2006, 12: 241–247.
148. Kulkarni MV, Drolshagen LF, Kaye JJ, Gren NE, Burks DD, Janco RL, Nance EP Jr. MR imaging of hemophiliac arthropathy. *J Comput Assist Tomogr.* 1986 May- Jun;10(3):445-9
149. Yulish BS, Lieberman JM, Strandjord SE, Bryan PJ, Mulopulos GP, Modic MT (1987). Hemophilic arthropathy: assessment with MR imaging. *Radiology.* 1987 Sep;164(3):759-62
150. Idy-Peretti I, Le Balc'h, Yvart J, Bittoun J (1992). MR imaging of hemophilic arthropathy of the knee: classification and evolution of the subchondral cysts. *Magn Reson Imaging* 1992;10(1):67-75
151. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Wiedel J, Manco-Johnson M. Utility of magnetic resonance imaging for management of hemophilic arthropathy in children. *J Pediatr.* 1993 Sep;123(3):388-92
152. Pettersson H, Gillespy T, Kitchens C, Kentro T, Scott KN. Magnetic resonance imaging in hemophilic arthropathy of the knee. *Acta Radiol.* 1987 Sep- Oct;28(5):621-5
153. Baunin C, Railhac JJ, Younes I, Gaubert J, du Boullay C, Dirat G, Robert A. MR imaging in hemophilic arthropathy. *Eur J Pediatr Surg.* 1991 Dec;1(6):358-63

154. Kilcoyne RF, Lundin B, Pettersson H. Evolution of the imaging tests in hemophilia with emphasis on radiography and magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2006 Apr;47(3):287-96
155. Giovagnorio F, Martinoli C, Coari G. Power Doppler sonography in knee arthritis—a pilot study. *Rheumatol Int.* 2001 Apr;20(3):101-4
156. Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001 Feb;44(2):331-8
157. Gilbert MS. Prophylaxis: Musculoskeletal evaluation. *Semin Hematoprol.* 1993;30(3):3-6.
158. Jaovisidha S, Ryu KN, Hodler J, Schweitzer ME, Sartoris DJ, Resnick D. Hemophilic pseudotumor: spectrum of MR findings. *Skeletal Radiol.* 1997 Aug;26(8):468-74
159. Upchurch KS, Doreen BB. Hemophilic Arthropathy. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB Eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: WB Saunders, 2001; 1567-1574
160. Rodriguez-Merchan EC. Common orthopedic problems in hemophilia. *Hemophilia* 2000; 5:53-60
161. Payal V, Sharma P, Goyal V, et al. Clinical profile of hemophilia patients in Jodhpur Region. *Asian J Transfus Sci* 2016; 10:101-104
162. Mulder K, Llinas A. The target joint. *Haemophilia* 2004; 10:152–156
163. Haje DP, Ono F, Oliveira GB, Almeida J, Paula J, Neto LV and Barros SB. Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. *Haemophilia*, 2011, 17: 228–232.
164. Rodriguez –Merchan EC, Jimenez-Yuste V, AznarJA, Hedner U, et al. Joint protection in hemophilia. *Hemophilia* 2011;17(Suppl. 2):1-23.

165. Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, et al. Management of hemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl. 4)11-19.
166. Luck JV, Silva M, Rodriguez –Merchan EC, et al. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:234-45.
167. L. FORSYTH,* D. V. QUON_ and B. A. KONKLE Role of exercise and physical activity on haemophilic arthropathy, fall prevention and osteoporosis
*Penn Comprehensive Hemophilia Program, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; _Orthopaedic Hospital of Los Angeles, Hemophilia Treatment Center, Los Angeles, CA, USA; and _Puget Sound Blood Center, Seattle, WA, USA, 2011

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Arş.Gör.Dr. Elif YÜCEL ÇEÇEN

Doğum tarihi: Bursa- 1980

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: YYÜ Tıp Fak. Çocuk sağlığı ve hastalıkları A.B.D,

E-posta adresi:elifyucel1980@yahoo.com

Telefon: 05054309829

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Akdeniz Üniv. Tıp Fak.

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2005

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz:

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz: : Van Alaköy Sağlık Ocağı, Van Merkez 2 Nolu Sağlık Ocağı, Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Van Merkez 1 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul Avrupa 112 Komuta Kontrol Merkezi, Bolu Toplum Sağlığı Merkezi, Van YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz:

Klinik Araştırmalar Derneğiİleri İyi Klinik Uygulamalar Kursu

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Adı soyadı:

Tarih (gün/ay/yıl olarak): .../.../.....

İmza: