



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMOFİLİLİ ÇOCUKLARDA YAŞAM KALİTESİ VE EKLEM TUTULUMUNUN RADYOLOJİK SKORLAMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mahmut SEZGİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Canan ALBAYRAK

Samsun
Temmuz 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görüŐ ve tecrübesinden faydalandığım, birlikte çalıŐmaktan onur duyduğum Anabilim dalı baŐkanımız Sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e,

Birlikte çalıŐmaktan zevk duyduğum, bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, tezimin oluŐmasında yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Canan ALBAYRAK'a,

Bilgi ve tecrübesiyle bize yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Davut ALBAYRAK'a, ihtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, birlikte çalıŐtıđım asistan arkadaŐlarıma,

Radyolojik görüntülerin incelenmesinde ilgi ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. A. Veysel POLAT'a, Doç. Dr. Meltem CEYHAN BİLGİCİ'ye ve Uzm. Dr. Dilek SAĞLAM'a,

Tezimin istatistiki verilerinin değerlendirilmesi aŐamasında yardımlarını gördüğüm sayın Metin ALTIN'a

Beni bugünlere getiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anne ve babama ve de her zaman yanımda olan sevgili eŐime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Hemofili ve von Willebrand Hastalığı (vWH) sık karşılaşılan kalıtsal kanama bozukluklarıdır ve bunlar nedeniyle gelişen hemofilik artropati, kişinin sağlığını ve yaşam kalitesini belirgin bozan bir faktördür. Bu çalışmadaki amacımız hemofilik artropatinin şiddetini ve kişinin yaşam kalitesi ile ilişkisini incelemektir.

Bu çalışma Haziran 2014-Aralık-2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, hematoloji polikliniğine başvuran, yaşları 6 ila 292 ay arasında değişen 74 hastaya (57 hemofili A, 9 hemofili B ve 8 von Willebrand faktör hastası) yapıldı. Bu hastalara Short Form-36 (SF-36) anketi uygulandı ve hastalardaki artropatinin direk grafi ve manyetik rezonans görüntüleri ile skorlaması yapıldı.

Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması $133,07 \pm 75,4$ ay (ortanca:139, en düşük:6, en yüksek:292) idi. Hemofili hastalarının hepsi beklendiği gibi erkekti ve von Willebrand faktör hastalarının 2'si (%25) kız idi. Çalışmadaki hastaların 6'sı (%8) hafif, 9'u (%12) orta ve 59'u (%80) ağır şiddette hastalığa sahip idi. Hastaların 51'i (%68,9) ve ağır hemofili A hastalarının 44'ü (%84,6) düzenli profilaktik faktör tedavisi alıyordu.

Hastaların en sık kanayan eklemleri diz (n=33, %41,7), ayak bileği (n=23, %29,1) ve dirsekti (n=22, %27,8) ve alt ekstremiteler daha çok etkilenmiş idi. Artropatisi olan 46 hastada toplamda 79 hedef eklem saptanmıştı ve kişi başına düşen hedef eklem sayısı 1,72 idi.

Profilaksi alan hastaların Petterson skoru ve MR skoru profilaksi almayanlara göre anlamlı şekilde farklı değildi. Artropati derecelendirmesinde kullanılan MR skorlaması ve Petterson skorlaması arasında ise %50 oranında pozitif ilişki bulundu.

Hastalığın ağırlığı ile mental sağlık haricindeki bütün SF-36 alt skorları arasında (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol) ters ilişki mevcut idi. Hastaların hedef eklem sayısı ile bütün SF-36 alt skorları arasında ters ilişki mevcut idi ve bunlar genel sağlık ve mental sağlık alt skorları haricinde anlamlı idi.

Sonuç olarak SF-36 anketi hemofilide kullanılabilir bir değerlendirme ölçeği olmasına rağmen her alt skor ile anlamlı ilişki saptanamamaktadır. Artropatiye yönelik yapılan Petterson ve MR skora sistemleri arasında ilişki mevcuttur. Düzenli profilaksi kullanımı hastaların fiziksel fonksiyonlarını anlamlı olarak korumaktadır. Artropatiyi ve sonucunda gelişebilecek fonksiyon bozukluklarını önlemek amacı ile

düzenli olarak eklemlere yönelik direk grafi ve MR skorlamalarını yapmamız ve hastaları yaşam kalitesini ölçen anketler ile değerlendirmemiz gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemofili, von Willebrand hastalığı, artropati, short form-36, profilaksi



SUMMARY

Hemophilia and von Willebrand disease (vWD) are common inherited bleeding disorders associated with marked impairment in health and life quality of person suffering from hemophilic arthropathy. Our aim in this study was to evaluate the severity of hemophilic arthropathy and its relationship with the quality of life.

In this study, we assessed 74 patients (57 patients with hemophilia A, 9 patients with hemophilia B and 8 patients with von Willebrand Disease) who admitted to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology between June 2014 - December 2015. A questionnaire, Short Form-36 (SF-36), was applied to the patients and arthropathy (in these patients) was scored by using plain radiography and magnetic resonance imaging (MRI).

The mean age of the patients was 133.07 ± 75.4 (median:139, min:6, max:292) months. All patients with hemophilia were male as expected, while 2 patients (25%) with von Willebrand disease were girl. Patients in this study, 6 (8%) had mild, 9 (12%) had moderate and 59 (80%) had severe disease. A total of 51 (68.9%) patients and 44 (84.6%) patients with severe hemophilia A received prophylaxis treatment with factor concentrates on a regular basis.

The most common sites of joint bleeding were knees (n=33, 41.7%), ankles (n=23, 29.1%) and elbows (n=22, 27.8%). Lower extremities were found to be more affected. In 46 patients who have arthropathy, a total of 79 target joints were detected and the number of target joints per patient was 1,72.

Petterson score and MRI score of the patients on prophylaxis were not significantly different from those without prophylaxis. Stage of arthropathy was determined by using MRI scoring method and Petterson scoring system and there was a 50% positive correlation between them.

There was a reverse relationship between all of the SF-36 subscores except mental health (physical functioning, physical role, pain, general health, vitality, social functioning, emotional role) and severity of disease. The number of target joints and all of SF-36 subscores were in reverse relationship and these findings were statistically significant, excluding general health and mental health subscores.

As a result, SF-36 questionnaire can be used as an assesment scale although significant relationship can not be determined with each subscore. There is a

relationship between Petterson and MRI scoring systems used for arthropathy. Regular use of prophylaxis significantly protects the physical functioning of patients. To prevent the arthropathy and related functional impairments, plain radiographies and MRI scores of joints should be obtained and patients should be assessed with questionnaires evaluating quality of life.

Key words: Hemophilia, von Willebrand disease, arthropathy, short form-36, prophylaxis



KISALTMALAR

vWF:	von Willebrand faktör
vWH:	von Willebrand hastalığı
FVIII:	Faktör 8
FIX:	Faktör 9
SF-36:	Short Form-36 (Kısa Form-36)
aPTZ:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BU:	Bethesda ünitesi
vWF Ag:	von Willebrand faktör antijeni
vWF:RCo:	von Willebrand faktör ristosetin kofaktör aktivitesi
WFH:	Dünya Hemofili Federasyonu
MR:	Manyetik rezonans
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
RAS:	Radyoaktif sinovektomi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
SUMMARY	IV
KISALTMALAR	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar VE ŞEKİLLER	IX
GRAFİKLER	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hemofili	2
2.1.1. Tanım ve genel özellikler	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Klinik	2
2.1.4. Tanı	3
2.1.5. Laboratuvar Özellikleri	3
2.1.6. Hemofili Tedavisi	5
2.1.7. Hemofili Hastalarında FVIII ve FIX İnhibitörleri	6
2.2. Von Willebrand Hastalığı	6
2.3. Hemofilide Profilaksi	8
2.3.1. Epizodik (kanıdığında) tedavi	9
2.3.2. Sürekli tedavi	9
2.3.2.1. Primer profilaksi	9
2.3.2.2. Sekonder profilaksi	9
2.3.2.3. Tersiyer profilaksi	9
2.3.3. Aralıklı (periyodik) profilaksi	9
2.4. Hemofilik Artropati	9
2.5. Hemofilide Hedef Eklem	10

2.6. Radyoaktif Sinovektomi	11
2.7. Hemofilik Artropatide Radyolojik Görüntüleme	11
2.7.1. Direk Grafi	11
2.7.2. Ultrasonografi	14
2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi	14
2.7.4. Anjiografi	14
2.7.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme	14
2.8. Yaşam Kalitesi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Çalışma kurgusu:	18
3.2. Kısa Form-36 (Short Form: SF-36)	19
3.2.1. SF-36 Formu Değerlendirme Yönergesi	24
3.3. İstatistiki Yöntem	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	53

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Hemofili A ve B hastalarında faktör düzeyleri ile hastalığın Şiddetinin ilişkisi	3
Tablo 2: Faktör VIII ve IX'un kanamalaradaki hedef ürün dozları	5
Tablo 3: Von Willebrand Hastalığı ile Hemofili A arasındaki farklar	8
Tablo 4: Hemofilik Artropatide Arnold&Hilgartner Skalası	12
Tablo 5: Petterson Skalası	13
Tablo 6: Progresif ve additif MRG değerlendirmelerine uyumlu skalalar	15
Tablo 7: Hastalıkların ağırlık Şiddetine göre dağılımı	26
Tablo 8: Profilaktik tedavi alan hastaların hastalıklara ve ağırlık Şiddetlerine göre dağılımı	28
Tablo 9: Anket parametre skorlarının hastalıklardaki ortalama ve standart sapmaları	30
Tablo 10: Hedef eklemlerin hastalıklara göre dağılımı	32
Tablo 11: Hedef eklemlerin taraf lokalizasyonları	33
Tablo 12: Hedef eklemlerin ekstremitte lokalizasyonları	33
Tablo 13: Direk grafisi verilen hastanın petterson skorlaması	36
Tablo 14: MR görüntüsü verilen hastamızın progresif MR skoru	37
Tablo 15: Hastaların kanamış eklem sayılarının, eklemlerin aldığı en yüksek Petterson ve MR skorlarının anket parametreleri ile ilişkisi	38
Tablo 16: Hastaların eğitim durumu	40
Şekil 1: Pıhtılaşma mekanizması	4

GRAFİKLER VE RESİMLER

Grafik 1: Hastalıkların yüzdesel dağılımı	26
Grafik 2: Hastalıkların yaşlara göre dağılımı	27
Grafik 3: Profilaktik faktör alan hastaların hastalık gruplarına göre dağılımı	28
Grafik 4: Hedef eklemlerin kanama yerlerine göre dağılımı	32
Grafik 5: Hedef eklem sayıları	33
Grafik 6: Radyoaktif sinovektomi uygulamasının hastalıklara göre dağılımı	34
Grafik 7: Hastaların beyin kanamasına göre dağılımı	39
Grafik 8: Okula giden hastaların eğitimde aksama durumları	40
Grafik 9: Hastaların eğitim durumunun hastalıklara göre dağılımı	40
Resim 1: Bir hastamızın diz eklem grafisi	36
Resim 2: Bir hastamızın diz MR görüntüsü	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofililer en iyi bilinen kalıtsal kanama bozukluklarıdır. Hemofili A'da koagülasyon faktörü VIII'in doğumsal eksikliği mevcutken, hemofili B hastalarında koagülasyon faktörü IX eksiktir. Her iki tip de X'e bağlı kalıtım göstererek tamamen erkekleri etkiler ancak bu kişilerin anneleri ve kızları genetik bozukluğun zorunlu taşıyıcılarıdır (1). Von Willebrand Hastalığı (vWH) ise en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Von Willebrand faktörünün (vWF) eksik veya defektif olması ile karakterize olup, epistaksis ve menoraji gibi değişken şiddette mukokutanöz kanama semptomlarına yol açar (2).

Kanama hastalıkları kliniğın şiddetine ve kan faktör düzeyine göre hafif, orta ve ağır hastalık olarak gruplandırılırlar (1). Orta ve ağır gruptaki hastaların en sık karşılaştığı kanama hemartrozdur ve tekrarlayan hemartrozlar dejenerasyonun ilerlemesiyle kişinin eklem hareketlerini belirgin kısıtlayabilen hemofilik artropatiye ilerlerler (1,3).

Hemofili hastalarında profilaksi uygulaması kanamaları azaltır ve artropati gelişimini yavaşlatır (4). Verilen faktör tedavisine karşı gelişen inhibitöre sahip hastalar ise hemofilinin en çok uğraştıran ve kanamaların en zor kontrol edildiği hasta grubudurlar (1,4).

Artropatinin ilerlemesiyle hareket kısıtlılığı artar ve gerek ruhsal, gerek fiziksel olarak kişinin yaşam kalitesi bu durumdan etkilenir. Ayrıca eklem hasarını göstermek için de radyolojik olarak bazı skorlamalar geliştirilmiştir. Kişinin yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilen ölçekler ve radyolojik eklem skorları hastaların ne kadar etkilendiğini klinisyene yansıtmak için gösterge olarak kullanılabilirler.

Bizim bu çalışmadaki amacımız hemofili ve von Willebrand hastalarını klinik ağırlık şiddetine göre ayırıp bu hastaların eklem tutulumlarını direk grafi ve manyetik rezonans görüntüleri ile incelemek ve bunları hastalara uyguladığımız Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36) yaşam kalitesi ölçeği ile karşılaştırmaktır. Ayrıca profilaksi kullanımının ve inhibitör gelişiminin radyoaktif sinovektomi ile ilişkisi, artropati gelişimi ve yaşam kalitesi üzerine etkisi, hastaların beyin kanama sıklığı ve eğitimlerinin hastalıklardan ne kadar etkilendiğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofili

2.1.1. Tanım ve Genel Özellikler

Hemofili A ve B, X kromozomuna bağılı kalıtım gösterir ve von Willebrand hastalığından sonraki en yaygın koagülasyon bozukluklarıdır. Hemofili A'da faktör VIII, Hemofili B'de (Christmas Hastalığı) faktör IX aktivitesi eksiktir. Hemofili A ve Hemofili B asemptomatik kadın taşıyıcılar tarafından erkek çocuklara geçirilir ve sadece erkek çocuklarda görülür. Yüzde 70 oranında aileden kalımsal olarak geçerken %30 oranında hamilelikte kazanılan bir mutasyon sonucu ilk defa hemofilili birey doğumu gerçekleşir ve sonraki nesillere kalıtılır (5).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hemofili A ortalama 5000 canlı erkek doğumda bir görülür ve hemofili olgularının yaklaşık %80-85'ini oluşturur. Hemofili B ise daha nadirdir ve 30000 canlı erkek doğumda bir görülür (1). Türkiye'de yaklaşık 7000 hemofili hastası vardır ve bunların yaklaşık 4000'i hemofili A, 1000'i hemofili B, 1000'i von Willebrand hastalığı ve geri kalanı da nadir faktör eksiklikleri olan Faktör V, Faktör VII, Faktör X, Faktör XI eksikliği hastalıklarıdır (5). Hemofili A hastalarının yaklaşık %70'i ağır hastalık şiddetine sahipken, bu oran hemofili B'de yaklaşık %50'dir (6).

2.1.3. Klinik

Hastalar kan faktör düzeyine göre çeşitli bölgelerde ve şiddette kanamalarla gelebilirler. Hemofili A ve B klinik olarak ayırt edilemez. En yaygın olarak hemartroz, kas içi kanamalar, hematüri, mukoz membran kanamaları, santral sinir sistemi kanamaları, retrofarengial ve retroperitoneal kanamalar görülür. Bazen kompartman sendromuna ve sinir basısına sebep olabilecek kanamalar ile de gelebilirler. Genellikle ilk kanama yaklaşık 10 aylıkken çocuk mobilize olduğunda görülür (4).

Beyin kanaması hemofili hastalarının en çok ölüme yol açan kanamasıdır. Hemofili hastalarında normal hastalara göre 20-50 kat fazla beyin kanaması görülür.

Nöbet, psikomotor, somatomotor ve yaşam kalitesinde düşüklükle yakından ilgilidir. Hastalığın ağırlığı, hastanın genç olması ve inhibitör varlığı risk faktörlerindedir (7). Hastalığın ağırlığı ile kanamanın yeri ve şiddeti yakın ilişkilidir (Tablo 1).

Tablo 1: Hemofili A ve B hastalarında faktör düzeyleri ile hastalığın şiddetinin ilişkisi (4).

Hastalığın Derecesi	Kandaki faktör düzeyi	Klinik Bulgular
Ağır	<0,01 IU/mL (<%1)	Spontan; hemartroz ve derin yumuşak doku kanaması
Orta	0,01-0,05 IU/mL (%1-5)	Hafif ve orta travmada ciddi kanama; bazen hemartroz; nadiren spontan kanama
Hafif	>0,05 IU/mL (%5-25)	Ciddi kanama sadece orta ve ciddi travmada ya da cerrahi sonrasında olur
Yüksek riskli kızlar	değişken	Genelde jinekolojik ve obstetrik kanamalar

2.1.4.Tanı

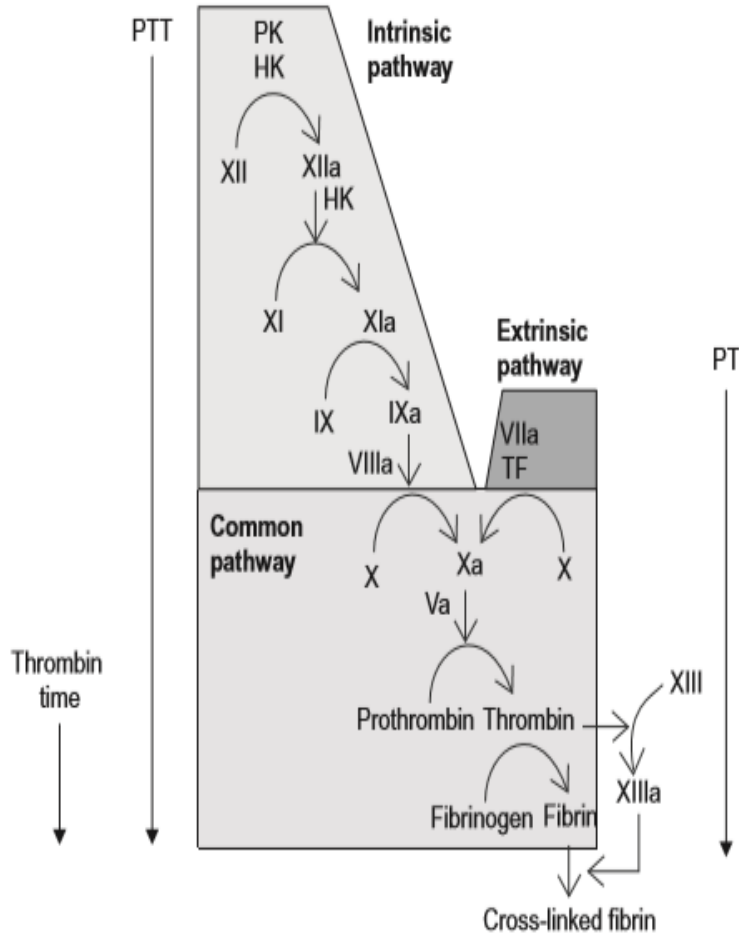
Hemofili hastalığı tanısı olan aile bireylerinin olması tanıyı kolaylaştırır. Hastaların sadece %30'unda ailede koagülasyon bozukluğu olan bireyler yoktur (5). İngiltere'de Kraliçe Victoria'nın spontan olarak faktör IX mutasyonu kazandığı ve Avrupa kraliyet aileleri arasında yaydığı düşünülmektedir (1). Hastalığın kesin tanısında etkilenen bireylerde faktör VIII, faktör IX ve von Willebrand faktör düzeyleri ölçülmelidir ve en az 2 kez bakılmalıdır. Ayrıca gen mutasyon analizi ile taşıyıcılar saptanabilmektedir. Prenatal tanı da koryonik villüs örneği, amniyosentez ve fetal kan ile mümkündür (4).

2.1.5. Laboratuvar Özellikleri

Trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları, kapiller geçirgenlik testleri normaldir. Kanama zamanı genellikle normaldir. Pıhtılaşma zamanı ağır hemofilide uzundur, orta hemofilide bazen uzun olabilir, hafif hemofilide ise normaldir. Faktör VIII sentezi en çok karaciğerin sinüzoidal hücrelerinde ve endotel hücrelerinde

olmaktadır. Faktör VIII'in proteolitik etkiden korunması ve plazmada taşınması için von Willebrand faktöre (vWF) ihtiyacı vardır. Faktör VIII'in aktivitesinde azalma, faktör VIII gen bozukluklarına bağlı olarak faktör VIII proteinin miktarında eksiklik, proteinin anormal fonksiyon yapması veya bu ikisinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda faktör VIII düzeyinde eksiklik ön planda iken %5 gibi az bir kısmında fonksiyonel olarak defektif bir protein vardır (1, 8).

Faktör X'un aktif hale dönüşebilmesi için faktör VIII ve faktör IX'a ihtiyacı vardır. Eksikliklerinde ise kanamanın başlamasıyla aktifleşen trombositlerin agregasyon ve adhezyonu sonucunda oluşan primer tıkaç fibrin ile desteklenemez ve sekonder tıkaç oluşamaz (Şekil 1). Bu durum hemofili hastalarındaki kanamanın başlıca sebebidir (8).



Şekil 1. Pıhtılaşma mekanizması (4).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) hemofili tanısında birinci basamakta kullanılan bir testtir. Faktör VIII, faktör IX ve faktör XI eksiklikleri ile ilişkili durumlarda aPTZ kullanılmaktadır. aPTZ’de uzama faktör VIII düzeyi yaklaşık 30 IU/dL’nin altına indiğinde görülebilmektedir (9).

2.1.6. Hemofili Tedavisi

Hemofilide kalıcı tedavi yoktur, gen tedavisi çalışmaları devam etmektedir. Akut kanamaların önlenmesi ve tedavisi için faktör VIII veya IX’un yeterli plazma düzeylerine ulaşıncaya kadar yerine konması gerekmektedir (1). Hedeflenen faktör düzeyi de kanamanın yerine göre değişebilmektedir (Tablo 2).

Tedavide saflaştırılmış ya da rekombinant olarak elde edilmiş faktör VIII ve faktör IX kullanılır. Rekombinant tedaviler plazma ile geçebilecek virüsler nedeni ile daha çok tercih edilir (3).

Tablo 2: Faktör VIII ve IX’un kanamalardaki hedef ürün dozları (1).

Kanama Tipi	Tedavi Hedefi (% faktör aktivitesi)
Eklem, dış	>30-50
Genitoüriner, gastrointestinal	50
Kas	>80
İntrakranial	100

Faktör VIII dozu hesaplaması: (ağırlık (kg) x faktör düzeyinde istenen değişiklik) / 2

Plazmada hedeflenen terapötik seviyeyi koruyabilmek için başlangıçta hesaplanan doz verildikten sonra 8-12 saatte bir yarı dozu tekrarlanır.

Faktör IX dozu hesaplaması: ağırlık (kg) x faktör düzeyinde istenen değişiklik.

Hesaplanan doz 12-24 saatte bir tekrarlanır.

Yukarıdaki formüllere göre kilogram başına 1 ünite faktör VIII kan faktör düzeyini %2 ve kilogram başına 1 ünite faktör IX kan faktör düzeyini %1 oranında artırır (1).

Tedavide ayrıca desmopressin, kriyopresipitat, faktör VIII veya faktör IX içeren konsantreler, diş çekimleri ve diğer oral cerrahilerde ek olarak epsilon aminokaproik asit ve traneksamik asit kullanılır.

2.1.7. Hemofili Hastalarında FVIII ve FIX İnhibitörleri

Hemofili A hastalarının yaklaşık %10-30'u FVIII'e karşı nötralizan antikor geliştirir ve hemofili hastalarının morbidite ve mortalitesinde bu inhibitörler önemli rol oynar. Hemofili B hastalarında ise risk oldukça düşüktür. İnhibitörlü hastaların tedavi maliyetleri verilen faktörün işe yaramaması nedeni ile yüksektir ve bu hastalar daha çok hedef eklem geliştirirler (1).

Hastanın mevcut faktör düzeyini yarı yarıya azaltan inhibitör aktivitesi 1 Bethesda Ünitesi/ml olarak tanımlanır. 0,6 Bethesda ünitesi (BU) üzerindeki ölçümler pozitif olarak kabul edilir. İnhibitör düzeyi 5 BU'nun altında ise düşük titrajlı inhibitör olarak kabul edilir ve izlemde inhibitörlerin %50'si kaybolabilir. Tedavi ile 5 BU üzerine çıkan inhibitör ise yüksek yanıtlı inhibitör olarak adlandırılır ve klinik olarak en çok problem çıkartan hasta grubunu oluştururlar. Tedavide özellikle yüksek yanıtlı inhibitörü olan hastalarda by-pass edici ajanlar (aktive protrombin kompleks konsantresi ya da rekombinant faktör VIIa) kullanılır (1).

2.2. Von Willebrand Hastalığı

Von Willebrand Hastalığı (vWH), von Willebrand faktörün (vWF) eksikliği (tip 1), fonksiyon bozukluğu (tip 2) ya da yokluğu (tip 3) nedeniyle oluşan otozomal kalıtılan bir kanama hastalığıdır. vWF'nin trombositlerin endotel hasarı olan bölgeye adezyonu, FVIII'e bağlanıp onu taşıması ve plazma proteazlarından korunması

şeklinde önemli fonksiyonları vardır. Matür vWF, endotelial hücrelerin Weibel Palade cisimciklerinden ve trombositlerin alfa granüllerinden salgır. Normalde kanda yeterli miktarda bulunur. Eksikliğinde ise mukokutanöz kanamalar ve travma ve cerrahi sonrası sızma şeklinde uzamış kanamalar görülür (2).

Tip 1 vWH: Hastalığın en yaygın olan formudur ve plazma vWF seviyesinde hafif-orta derecede düşüklükle karakterizedir. Otozomal dominant geçişli olan bu tip toplam vWH olgularının yaklaşık %80'ini ve semptomatik vWH bireylerinin %75'ini oluşturur. Plazma vWF yapısı normaldir. Ristosetin kofaktör aktivitesi ve vWF aktivitesi paralel olarak düşme eğilimindedir (2,4).

Tip 2 vWH: Bu tip vWF'nin kalitatif varyantlarını içerir ve vWH olgularının yaklaşık %20'sini oluşturur. Olguların alt tip olarak 2A, 2B, 2M ve 2N şeklindeki dağılımı coğrafi kökene bağlıdır (2).

Tip 3 vWH: Otozomal resesif geçiş gösterir ve vWF'nin tam yokluğuyla karakterizedir. Klinik fenotipi primer ve sekonder hemostazdaki defisit sonucu ciddi kanamalar şeklindedir. Plazma FVIII ve vWF düzeyleri saptanamayacak düzeydedir. Prevelansı bölgeden bölgeye değişmekle beraber İtalya'da milyonda 0,55 iken İsrail'de milyonda 3,2 kadardır (2,4).

Desmopressin gibi ilaçlar vWF'nin depolarından salınımını uyarır ve daha çok tip 1'de kullanılır. Diğer tiplerde FVIII/vWF konsantreleri kullanılır. Kanamayı kontrol etmek için antifibrinolitik tedaviler de kullanılabilir (2,4). vWF'ün FVIII'e bağlanıp onu taşıması ve proteazlardan korumasına rağmen bu iki hastalık birbirinden birçok yönden ayrılır (Tablo 3).

Tablo 3. Von Willebrand hastalığı ile hemofili A arasındaki farklar (4)

	Von Willebrand Hastalığı	Hemofili A
Semptomlar	Morarma, burun kanaması, menoraji, mukozal kanama	Eklem kanaması, kas kanaması
Cinsiyet dağılımı	Erkek = kız	Erkek
Sıklık	1/200 ila 1/500	1/6000 erkek
Anormal protein	vWF	FVIII
Moleküler ağırlık	0,6-20x10 ⁶ Da	280 kDA
Fonksiyon	Trombosit adezyonu	Pıhtılaşma faktörü
Sentez yeri	Endotel hücresi ve megakaryosit	??
Kromozom	Kromozom 12	X kromozomu
İnhibitör sıklığı	Nadir	%14-25 hastada
Laboratuvar testleri		
aPTT	Normal ya da uzamış	Uzamış
Faktör VIII düzeyi	Sınırdan ya da düşük	Düşük ya da yok
vWF Ag	Düşük ya da yok	Normal ya da artmış
vWF R:Co	Düşük ya da yok	Normal ya da artmış
vWF multimerleri	Normal ya da anormal	Normal

2.3. Hemofilide Profilaksi

Faktör tedavisi akut kanama epizodunda ya da ağır hemofili hastalarının kanama epizodları arasında profilaktik olarak verilebilir. Profilaksi ile ortalama olarak FVIII için haftada 3-4 kez ve FIX için haftada 2 kez faktör uygulayarak kan faktör düzeyini %1'in üzerine çıkartmak amaçlanır. Böylece hasta hafif ve orta şiddetteki hastalık faktör düzeyine ulaşmış olacaktır. Profilaksi uygulaması ve sıklığı hastalığın şiddetine göre değişebilmektedir (4).

Mevcut olan çeşitli profilaksi uygulamaları mevcuttur. Devamlı profilaksi (primer, sekonder ya da tersiyer) aylar ya da yıllar boyunca düzenli olarak verilen profilaksi tipini tanımlar. Aralıklı ya da periyodik profilaksidede ise haftalar ya da aylar süren bir profilaktik tedavi periyodu uygulanmaktadır (10).

2.3.1. Epizodik (kanadığında) tedavi: Kanama olduğunda verilen tedavidir.

2.3.2. Sürekli tedavi

2.3.2.1. Primer profilaksi: Düzenli ve devamlı olan tedavi rejimidir. Ciddi eklem kanamasından ve 3 yaşından önce başlanılır.

2.3.2.2. Sekonder profilaksi: Düzenli ve devamlı olan tedavi rejimidir. Eklem hastalığı ortaya çıkmadan ancak iki ya da daha fazla büyük eklem kanamasından sonra başlanan profilaksi tipidir.

2.3.2.3. Tersiyer profilaksi: Düzenli ve devamlı olan tedavi rejimidir. Eklem hasarından sonra başlanan ve yeni hasar oluşmasının önlenmesini amaçlayan profilaksi tipidir.

2.3.3. Aralıklı (periyodik) profilaksi: Kanamayı kısa süreli bir dönem için önlemeyi amaçlayan profilaksi şeklidir. Cerrahi işlemde önce ve sonra yapılan profilaksi tipi periyodik profilaksidir (10).

Primer profilaksinin amacı eklemde hasar başlamadan önlemek, sekonder profilaksinin amacı ise hematrozu durdurup azaltarak artropatinin ilerlemesini önlemektir. ABD’de yapılmış çok merkezli randomize çalışmaya göre rekürren eklem kanamalarından önce başlanan profilaksi hemofilik artropati gelişimini belirgin olarak azaltmaktadır (4).

2.4. Hemofilik Artropati

Ağır hemofili hastalarında kanamaların % 80'i kas-iskelet sisteminde olur. Tekrarlayan eklem içi kanamalar hemofilik artropatiye sebep olur ki hemofilik artropati hemofilinin en ağır, en fazla sakat bırakan ve tedavisi en pahalı komplikasyonudur (11). Kanama yerlerine bakıldığında, beş yaşın altındaki çocuklarda en sık ayak bileği, beş yaşın üzerinde ise diz ve dirsek eklemının daha sık etkilendiği görülmektedir (12). Genel olarak en sık olarak diz eklemi tutulur, bunu sırasıyla dirsek, ayak bilekleri, kalça ve omuz eklemleri izler. Büyük eklemler diğerlerine göre daha sık tutulmaktadır. Kanamalar genelde çocuğun yürümeye başladığı 12-18 ayları arasında başlar (13). Kanama ataklarının sıklığı çocuğun okula başlaması, fiziksel olarak aktif hale gelmesi ve sosyal yönden gelişmesi ile artar (12).

Eklemde akut kanama hastalar tarafından karıncalanma ve sıcaklık hissi olarak tarif edilir. Sonrasında ise ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı bunu izler (14). Hemartrozdan artropatiye gidişte sinovyal dokularda hemosiderin birikmesi ve bunun sonucundaki yangısal olaylar ile sinovyal proliferasyon ve sinovya altındaki yeniden damarlanma rol almaktadır. Böylece sinovyum kolay parçalanabilir ve vasküler bir özellik kazanır ve en küçük travmada dahi kanamaya hazır hale gelir (15).

Hemofilik artropati gelişiminde demirin rolü hücresele proliferasyona yol açması ve yangısal sitokinleri uyarması bakımından büyüktür. Yapılan in vitro çalışmalarda demirin doza bağılı olarak c-myc ekspresyonuna ve sinovya hipertrofisine neden olduğı gösterilmiştir (16). Demir ayrıca interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktörler ile de eklem kartilaj hasarına yol açmaktadır. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda kanın tek başına da kartilaj için toksik olduğı ve eklem içi proteoglikan sentezini inhibe ettiğı görülmüştür (15).

Kronik hipertrofik sinovit ilerlerse sinovya palpe edilebilir hale gelir ve eklemde şiş görünümünü oluşturur. Kalınlaşmış sinovya ve kartilaj dejenerasyonu da kemik erozyonuna yol açar. Böylece ilerlemiş artropatiye, eklem şişliğine, kronik ağrıya ve eklem hareket kısıtlılığına neden olur (17). Hemofilik artropatinin kronik bulguları genelde 2. ve 3. dekatlarda ortaya çıkar.

Hemofilik artropati tedavisinde fizik tedavi, analjezi, cerrahi sinovektomi, kimyasal sinovektomi, radyonüklid sinovektomi, steroid enjeksiyonu, hyalüronik asit enjeksiyonu ve eklem artroplastisi işlemi uygulanabilmektedir. Özellikle son yıllarda radyonüklid sinovektomi yaygın kullanılmaya başlanmıştır.

2.5. Hemofilide Hedef Eklem

Hedef eklem; aynı eklemde altı aylık süre içinde üç kez veya daha fazla kanaması olan eklem hedef eklem olarak tanımlanır (18).

2.6. Radyoaktif Sinovektomi

Eklemlerde tekrarlayan kanamalar sonrasında sinoviyada hipertrofi ve eklem hareket kısıtlılığı oluşur. Cerrahi sinovektomi, yararı yanında genel anestezi gerektirmesi, enfeksiyon riskinin fazla olması, uzun süre hastanede yatış gerektirmesi, eklem hareketlerinde azalma riski gibi sorunlarla da beraberdir.

Radyoaktif sinovektomi ise basit, etkili, ekonomik ve çocuklarda bile güvenle uygulanabilen bir yöntemdir. Klinik olarak kronik hemofilik sinovit bulguları olan, kanamaların faktör kullanımı ile kontrol altına alınamadığı, ağrısız eklemlerde endikedir (2). Burada yapılan işlem sinoviyada skleroz oluşturmak amacı ile ruhsatlandırılmış olan 3 radyonüklid maddenin (Yttrium-90, Rhenium-186, Erbium-169) eklem içine uygulanmasıdır (19). Tedavinin başarısında uygun radyonüklid seçimi ve maddenin uygulanma tekniği önemlidir.

Radyoaktif sinovektomide uygulamayı takiben radyoaktif partiküller sinovyal membrandaki tip A hücreleri tarafından fagosite edilir ve koagülasyon nekrozu oluşur. Ayrıca dokularda oldukça reaktif, lipid peroksidasyonu ile hücrel membranlara zarar veren sekonder oksijen radikalleri ortaya çıkar. Sinovyal kıvrımlarda birkaç hafta içinde inflamatuvar dokuda azalma oluşur (20).

Tedavi sonrası hedef eklemden kanama sayısının %80 oranında azalması, sinovitin düzelmesi, eklem fonksiyonlarının yeniden kazanılması başarılı sonuç olarak kabul edilmektedir. %20-25 vakada radyosinovektominin tekrarı gerekebilir. 3 ay ara ile uygulanan 3 radyoaktif sinovektomiden sonuç alınamadığında cerrahi sinovektomi önerilmektedir (20).

Tedavinin komplikasyonu olarak geçici radyasyon sinoviti, ciltte ülserasyon, periartiküler dokuda nekroz ve geçici lenfödem görülebilirken, geç dönem komplikasyonu olarak eklem dışı, karaciğer, dalak ve bölgesel lenf nodlarına kaçak görülebilir (20).

2.7. Hemofilik Artropatide Radyolojik Görüntüleme

2.7.1. Direk Grafi

Hemofilik artropatide en erken direk grafi değişiklikleri yumuşak dokuda izlenir. Burada eklem kapsülü gerilmiş ve intrartiküler kanama artan yoğunluk ile belirginleşmiştir. İrreversibl radyolojik değişiklikler ise proliferatif sinovitin

ilerlemesiyle meydana gelir. Bu değişiklikler periatriküler yumuşak dokuda kalınlaşma, demineralizasyon, marjinal erozyonlar, subkondral düzensizlik ve kist oluşumu, eklem aralığında azalma, osteofitler ve kondrokalsinozdur. Hemofilik artropatinin spesifik bulguları arasında femoral interkondiler çentiğin genişlemesi, patella distal kenarının açılanması, proksimal radiusun büyümesi ve ayak ekleminde ankilozla birlikte ya da tek başına talusun düzleşmesi bulunmaktadır (21). Osteopeni, deformasyon ve ilerlemiş kemik destrüksiyonu direk grafi ile daha kolay değerlendirilebilir (22).

De Palma 1966 yılında klinik, patolojik ve radyolojik bulguları içeren bir sınıflandırma yapmıştır (23). 1969'da Wood ve arkadaşları (24) kanama atağı sayısını göz önüne alarak akut ve kronik değişikliklere dayanan puanlama sistemine sahip bir radyolojik sınıflandırma yapmışlardır. Günümüzde halen kullanılmakta olan iki radyolojik sınıflandırma sistemi mevcuttur: Arnold & Hilgartner (1977) ve Petterson (1980) sınıflandırmaları.

Arnold-Hilgartner Skalası (Tablo 4) eklem hasarının progresyonunu göz önünde bulundurarak değerlendirme yapmakta kullanılır. Bu şekilde en ağır eklem bulgusunu gösterir (25).

Tablo 4. Hemofilik artropatide Arnold&Hilgartner Skalası

Evre	Bulgu
Evre-1	İskelet sistemi normal. Yumuşak doku ödemi mevcut.
Evre-2	Osteoporoz ve epifizde genişleme. Erozyon ve eklem aralığında daralma yok
Evre-3	Erken subkondral kemik kistleri, patellada köşelenme. Distal femur ve humerusta interkondiler aralıktaki genişleme, eklem aralığı korunmaktadır
Evre-4	Derece III bulgularında ağırlaşma, eklem aralığında önemli daralma mevcut
Evre-5	Son safha, fibröz eklem kontraktürü, eklem aralığı kaybolmuştur, epifizlerde belirgin büyüme mevcut ve eklemler büyük ölçüde tahrip olmuştur

Petterson sınıflandırması (Tablo 5) ise kümülatif puana dayanır ve görülen tüm anomalilerin toplamı puanlanır. 1981'de World Federation of Hemophilia

(WFH), Petterson sınıflandırmasının kullanımını önermiştir. Bu skorlamada düz filmlerde değerlendirilmesi güç olan yumuşak doku değişiklikleri (eklemde şişme ve sinoviyal kalınlaşma gibi) puanlamaya katılmamıştır. Dolayısıyla Petterson sistemi sadece ölçülebilir, geri dönüşümsüz bulguları dikkate alır (25).

Tablo 5: Hemofilik artropatide Petterson Skalası

Değişiklik türü	Bulgu	Skor (puan)
Osteoporoz	Yok	0
	Var	1
Epifizde genişleme	Yok	0
	Var	1
Subkondral yüzey düzensizliği	Yok	0
	Kısmi	1
	Tamamı	2
Eklem aralığında daralma	Yok	0
	Aralık > 1 mm	1
	Aralık < 1 mm	2
Subkondral kist formasyonu	Yok	0
	1 kist	1
	Birden fazla kist	2
Eklem köşelerinde erozyon	Yok	0
	Var	1
Eklem katılan kemik yüzeylerinde önemli uyumsuzluk	Yok	0
	Hafif	1
	Belirgin	2
Eklem deformitesi (angülasyon ve/veya deplasman)	Yok	0
	Hafif	1
	Belirgin	2

İki yöntem arasında bazı farklılıklar mevcuttur. Arnold&Hilgartner skorlamasında progresif metod kullanılır ve uygulaması kolaydır. Petterson skorlamasında ise additif metod kullanılır ve uğraştırıcıdır. Ancak Petterson skorlaması artropatinin farklı evrelerini daha iyi ayırır (26).

Direk grafide erken safhadaki kemik ve kartilaj hasarı, sinovyal hiperplazi, erken kemik kistleri ve erozyonları net değerlendirilemez ve atlanabilir. Eklem aralığındaki daralma kartilaj kaybı olarak değerlendirilebilir (27). Bu yüzden ileri görüntüleme yöntemleri ihtiyacı doğmuştur.

2.7.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi, eklem sıvısını, sinoviyal kalınlaşmayı ve hematoma nedeniyle oluşan eklem şişliklerini değerlendirir. Ayrıca kıkırdak kalınlığını değerlendirmede de kullanılır ve invazif olmaması önemli bir avantajdır (28). Ayrıca doppler USG ile sinovyal dokunun vaskülarizasyonu hakkında bilgi edinilebilir.

2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi subkondral kistlerin ve kemik içi hemorajilerin değerlendirilmesinde kullanılır. Kemik içi hemorajilerin ve subkondral kistlerin değerlendirilmesinde faydalıdır. Ancak sinoviyumu ve kıkırdağı değerlendirmedeki yararı kısıtlıdır (29). Ayrıca kemik destrüksiyonunu saptamada, kemik psödötümörleri ve yumuşak doku kitlelerinin lokalizasyonunun değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (3,30).

2.7.4. Anjiyografi

Önceleri sinoviyal hipertrofiyi ve kanlanmayı göstermek amaçlı kullanılmışken artık bu amaçla kullanılmamaktadır.

2.7.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hemofilik artropatide manyetik rezonans görüntülemeyi, ilk olarak 1986'da Kulkarni kullanmıştır (21). Manyetik rezonans görüntüleme tüm eklem yapıları hakkında detaylı bilgiler verir ve sinoviyal kalınlaşma, kanama ve kartilaj hasarını saptamada oldukça duyarlıdır (31). Manyetik rezonans görüntüleme yardımıyla hemartrozlu eklemleri skorlamada skalalar geliştirilmiştir. Denver ve Avrupa skorlaması ve sonrasında ise progresif ve additif skala uyumlu yeni bir skorlama geliştirilmiştir (32). Bu şekilde iki skala rahatlıkla karşılaştırılabilir. Progresif skala 10 puanlık ve additif skala 20 puanlıktır (Tablo 6).

Tablo 6: Progresif ve additif MRG değerlendirmelerine uyumlu skalalar.

	Progresif Skala (P)	Additif Skala (A)
Efüzyon/hemartroz Az Orta Çok	1 2 3	
Sinoviyal Hipertrofi Az Orta Çok	4 5 6	1 2 3
Hemosiderin Az Orta Çok	4 5 6	1
Subkondral kemik veya eklem kenarlarında değişme Yüzey erozyonu En az iki kemikte yüzey erozyonu En az bir kemikte eklem yüzeyinin yarısı veya fazlasında erozyon En az iki kemikte eklem yüzeyinin yarısı veya fazlasında erozyon En az bir subkondral kist Birden fazla subkondral kist En az iki kemikte subkondral kistler En az iki kemiğin her birinde birden çok subkondral kist	7 8 8 7 8	1 1 1 1 1 1 1 1
Kartilaj kaybı Eklem kartilaj yüksekliğinde azalma En az iki kemikte eklem kartilaj	9	1

yüksekliğinde azalma En az bir kemikte, eklem yüzeyinin 1/3'ünden fazlasını kaplayan kartilaj yükseklik kaybı		1
En az iki kemikte, eklem yüzeyinin 1/3'ünden fazlasını kaplayan kartilaj yükseklik kaybı		1
En az bir kemikte, tam kalınlıkta kartilaj kaybı	10	1
En az iki kemikte tam kalınlıkta kartilaj kaybı		1
En az bir kemikte, eklem yüzeyinin en az 1/3'ünü kapsayan tam kalınlıkta kartilaj kaybı		1
En az iki kemikte, eklem yüzeyinin en az 1/3'ünü kapsayan tam kalınlıkta kartilaj kaybı	10	1
SKORLAR	En yüksek puan: 10 (P)	En yüksek puan:20 (A)

2.8. Yaşam Kalitesi

Kişinin içinde yaşadığı kültürel değerler sistemi ve kendi beklentileri açısından yaşamdaki durumu ile ilgili algısına "yaşam kalitesi" adı verilmektedir (*WHO, 1993*). Sağlık ise WHO tarafından kişinin sadece hastalığının olmaması değil, fiziksel, mental ve sosyal olarak tam bir iyilik halinin olması şeklinde tanımlanmıştır. Kişinin sağlık durumunun değerlendirilmesi ise sadece hekimin fizik muayene ve çeşitli ölçümler sonucu elde ettiği bulgulara dayandırılmamalı, hastanın kendisini nasıl ifade ettiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle hastanın yaşam kalitesinin ölçülebilmesi ihtiyacı doğmuş ve bu amaçla 1990'lı yıllardan itibaren anketler geliştirilmeye başlanılmıştır (33).

Kullanılan bazı yaşam kalitesi anketleri:

Kısa form-36 (SF-36) anketi,

Dünya sağlık örgütü yaşam kalitesi anketi (WHOQOL-100),

Yaşam kalitesi anketi yaşlı modülü (WHOQOL-OLD),

Çocuklar için KINDL ve PedsQol ölçekleri,

Engelliler için DIS-Qol,

Nottingham Health Profile (NHP),

Sickness Impact Profile (SIP),

General Health Perception Questionnaire,

Hastalığa özgöl anketlerden Haemofilia-QoL İspanya'da, Hemolotain-QoL Güney Amerika'da, Haem-A-QoL İtalya'da, Qual-Hemo Fransa'da, HAEMO-QoL-A Almanya ve İspanya'da kullanılmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2014-Aralık-2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, hematoloji polikliniğine başvuran hemofili A, hemofili B ve von-Willebrand hastalıklarına sahip yaşları 6 ila 292 ay arasında değişen 75 hastaya yapıldı. Çalışmaya fakültemizde takip edilmiş ve kan faktör düzeyleri tetkik edilmiş hastalar dahil edildi. Sistemde faktör düzeyi bulunmayan 1 hemofili A hastası ise çalışmadan çıkarıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı (26.06.2014 tarihi OMÜ KAEK 2014/700 karar numarası).

3.1. Çalışma Kurgusu

Hastaların hepsine doldurmaları için anket verildi. Anketlerde hastaların şimdiye kadar olan kanama öyküsü ve eklem şişliği ya da hareket kısıtlılığı yapan kanama lokalizasyonu, eğitim durumu, radyoaktif sinovektomi uygulanma ve profilaktik tedavi alma durumu sorgulandı ve hastaların hepsinden SF-36 anketini doldurmaları istendi. Hastaların yaşlarına ve anlama kabiliyetlerine göre doldurmakta zorlandıkları anketler istatistiki veri olarak kullanılmadı.

Çalışmaya alındığı tarihte hastaların hastanemizde kullanılan “nucleus bilgi sistemi”nde kayıtlı olan direk grafi ve MR görüntüleri kullanıldı. Farklı radyologlar tarafından direk grafi ve MR görüntüleri değerlendirilip ilgili skorlamalar yapıldı. Direk grafi görüntüleri Petterson skorlama sistemi ile, MR görüntüleri de progresif ve additif metodların karşılaştırılabildiği MR skorlama sistemi ile skorlandı ve birbirleriyle ve anket parametreleriyle olan ilişkileri incelendi. İstatistiki karşılaştırma yapılırken eklemin aldığı en yüksek MR ve Petterson skoru kullanıldı.

Hastaların hemofili türü, ağırlığı, profilaktik tedavi kullanım ve tedaviye karşı inhibitör geliştirme durumları, radyoaktif sinovektomi uygulanma durumu ve sayısı, anket parametrelerinin ortalamaları ile karşılaştırıldı ve aralarındaki ilişki incelendi.

Çalışmada yaşam kalitesi anketlerinden fiziksel fonksiyon kaybını gösteren hastalıkları daha iyi yansıttığından dolayı SF-36 anketi kullanıldı.

3.2. Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36)

Yaşam kalitesi ölçekleri içinde geniş açılı ölçüm sağlayan Kısa Form-36 Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur (34). Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek 36 maddeden oluşan bir kendi kendini değerlendirme anketidir. 8 parametrenin değerlendirilmesini sağlar: fiziksel fonksiyon (10 madde), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde), sağlığın genel algılaması (5 madde). Alt ölçekler sağlığı 0 ile 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu, 100 iyi sağlık durumunu göstermektedir. Ölçeğin toplam puanının hesaplanması söz konusu değildir. SF-36'nın en belirgin üstünlüğü fiziksel fonksiyon ve bununla ilişkili yetileri ölçmesidir. Bedensel hastalığı olan hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılması önerilmektedir.

YAŞAM KALİTESİ (SF36) FORMU

Adı-Soyadı:

Tarih:

1. Genel sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

	Bir tanesini yuvarlak içine alınız
Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2- Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz?

	Bir tanesini yuvarlak içine alınız.
Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak elektrik süpürgesi ile süpürmek	1	2	3
c. Alışveriş poşedi kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya okul aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

	evet	hayır
a. İş yada okuldaki aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

	evet	hayır
a. İş ya da diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme	1	2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

a. Hiç	1
b. Çok az	2
c. Orta derecede	3
d. Biraz	4
e. Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

a. Hiç	1
b. Çok az	2
c. Orta	3
d. Çok	4
e. İleri derecede	5
f. Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ya da okulunuza ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

a. Hiç	1
b. Çok az	2
c. Orta	3
d. Çok	4
e. İleri derecede	5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğunuze en yakın olan sadece bir tanesine cevap veriniz.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız .

	Her zaman	Çoğu zaman	Bir kısım	Bazen	Çok nadir	Hiçbir zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sınırlı bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar mutsuz hissediyor musunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

a. Her zaman	1
b. Çoğu zaman	2
c. Bazı zamanlarda	3
d. Çok az zaman	4
e. Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız.

	Tamamen doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Tamamen yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

11 soru 36 maddeden oluşan anketteki parametreler skorlanırken aşağıdaki yönerge kullanıldı.

3.2.1. SF-36 Formu Değerlendirme Yönergesi

1	2	3	4	5	6	7	8	9	9	10	11	11
		Her şık	Her şık	Her şık				a,e,d,h	b,c,f,g,i		a. c	b, d
a:5	a:5	Oldukça:1	Evet:1	Evet:1	a:5	a:6	a:5	a:6	a:1	a:1	a:1	a:5
b:4	b:4	Biraz:2	Hayır:2	Hayır:2	b:4	b:5	b:4	b:5	b:2	b:2	b:2	b:4
c:3	c:3	Hiç:3			c:3	c:4	c:3	c:4	c:3	c:3	c:3	c:3
d:2	d:2				d:2	d:3	d:2	d:3	d:4	d:4	d:4	d:2
e:1	e:1				e:1	e:2	e:1	e:2	e:5	e:5	e:5	e:1
						f:1		f:1	f:6			

Parametre	İlgili Şıklar	En düşük ham puan	Olası ham puan
Fiziksel fonksiyon	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j	10	20
Fiziksel rol	4a+4b+4c+4d	4	4
Ağrı	7+8	2	9
Genel sağlık	1+11a+11b+11c+11d	5	20
Vitalite	9a+9e+9g+9i	4	20
Sosyal fonksiyon	6+10	2	8
Emosyonel rol	5a+5b+5c	3	3
Mental sağlık	9b+9c+9d+9f+9h	5	25

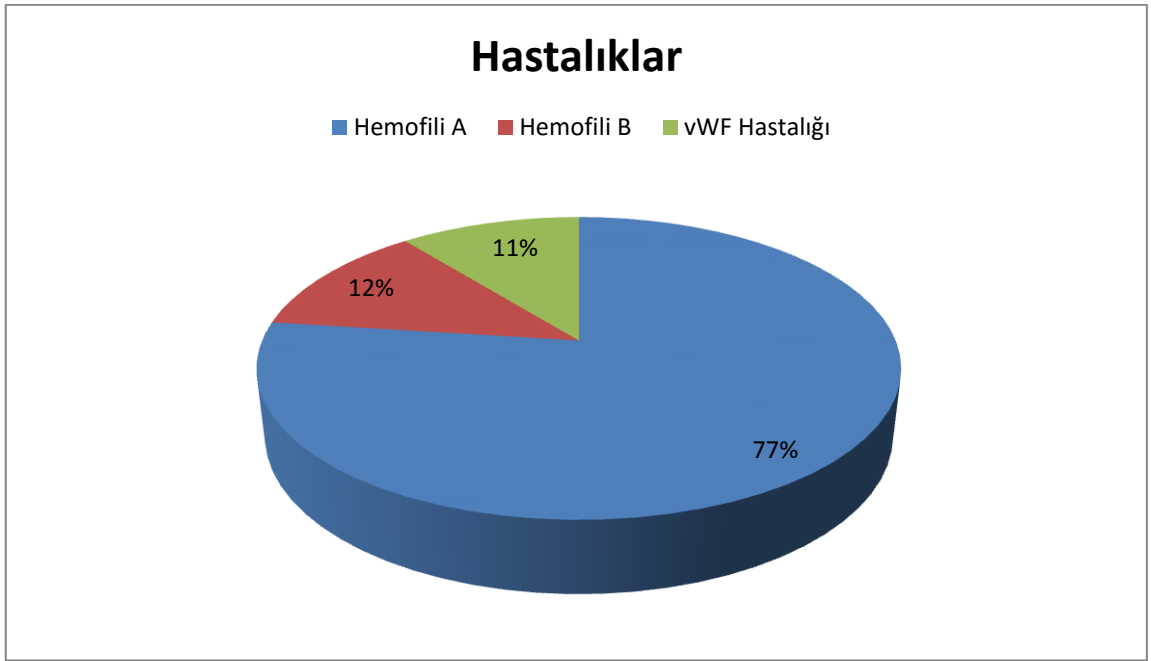
Puanlama Skoru: $\frac{\text{Elde edilen ham puan} - \text{en düşük ham puan}}{\text{olası ham puan}} \times 100$

3.3. İstatistiki yöntem

Hesaplamalarda ‘‘SPSS statistics version 22 programı’’ kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, ortanca, en düşük ve en yüksek değerler olarak verildi. Non parametrik değişkenler ki kare testi ya da Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İki değişkenin karşılaştırılması için Pearson korelasyon testi, üç ve daha fazla grubun arasındaki ilişki için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya hemofili A, hemofili B ve vWF hastalığı olan toplamda 74 hasta katıldı. Hastaların 57'si (%77) hemofili A, 9'u (%12,1) hemofili B ve 8'i (%10,8) vWF hastası idi (Grafik 1). Hemofili A hastalarının 2'si (%3,5) hafif, 3'ü (%5,2) orta ve 52'si (%91,3) ağır şiddette idi. Hemofili B hastalarının 1'i (%11,1) hafif, 3'ü (%33,3) orta ve 5'i (%55,6) ağır şiddette idi. vWF hastalarının 3'ü (%37,5) hafif, 3'ü (%37,5) orta ve 2'si (%25) ağır şiddette hastalığa sahip idi (Tablo 7).

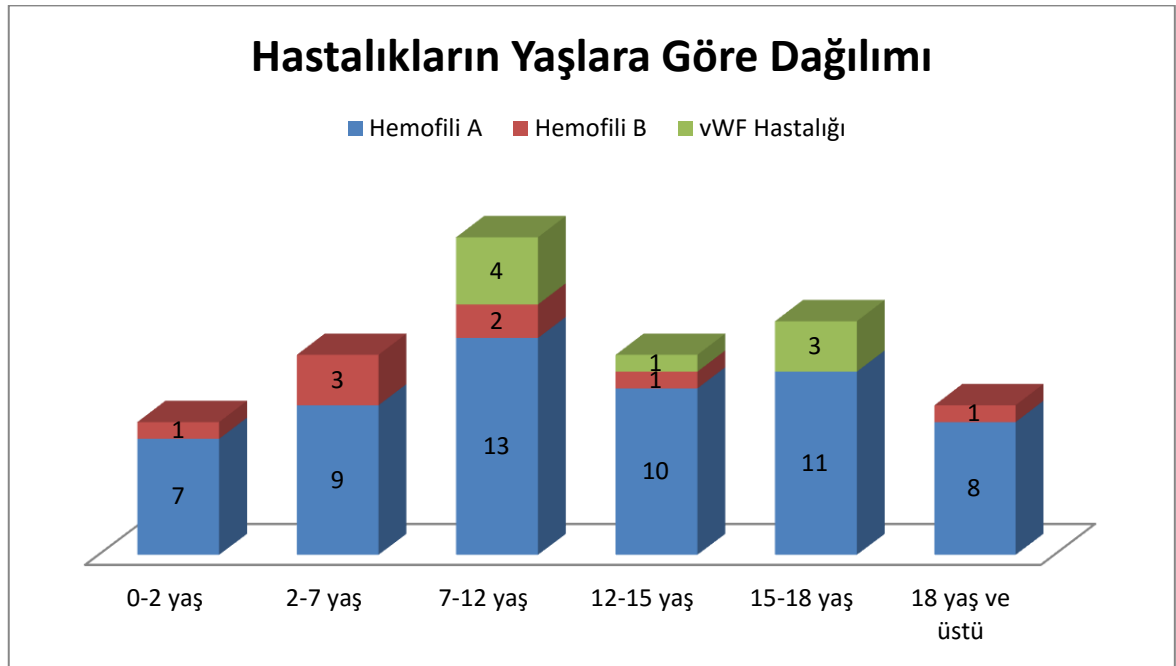


Grafik 1. Hastalıkların yüzdesel dağılımı

Tablo 7. Hastalıkların ağırlık şiddetine göre dağılımı

	Hemofili A	Hemofili B	vWF Hastalığı	Toplam
Hafif	2 (%3,5)	1 (%11,1)	3 (%37,5)	6 (%8)
Orta	3 (%5,2)	3 (%33,3)	3 (%37,5)	9 (%12)
Ağır	52 (%91,3)	5 (%55,6)	2 (%25)	59 (%80)
Toplam	57 (%77)	9 (%12)	8 (%11)	74 (%100)

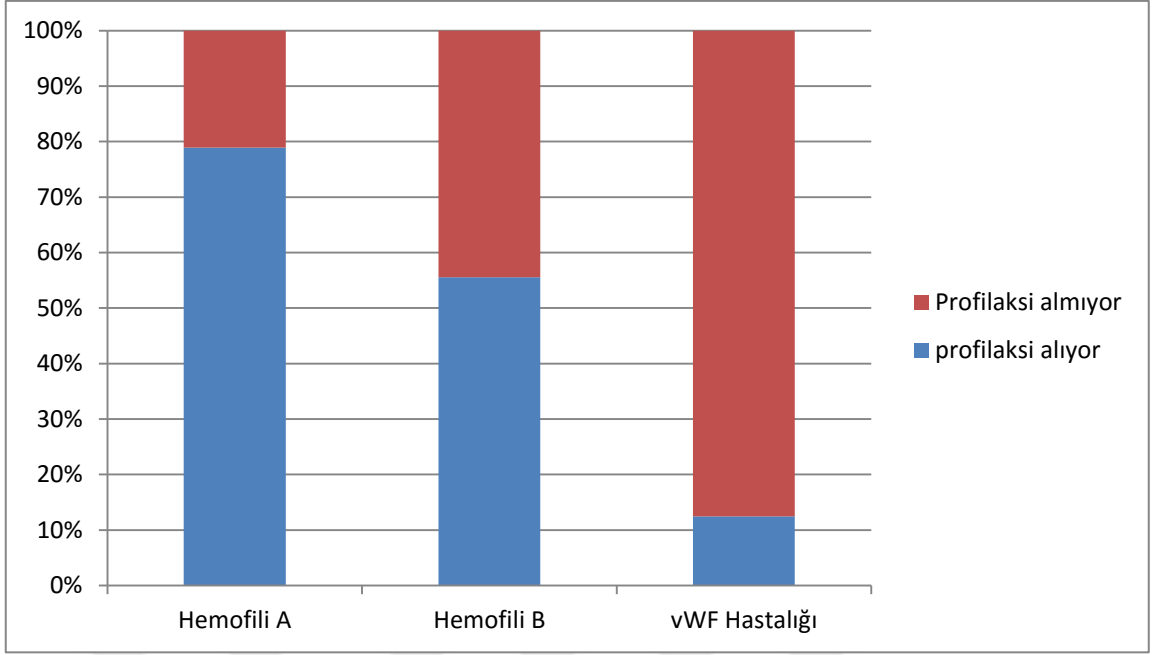
Çalışmadaki tüm hastaların yaş ortalaması $133,07 \pm 75,4$ ay (ortanca:139; en düşük:6, en yüksek:292) idi. Hemofili A hastalarının yaş ortalaması $138,04 \pm 76,9$ ay (ortanca:145; en düşük:8, en yüksek:292), hemofili B hastalarının yaş ortalaması $89,44 \pm 79,2$ ay (ortanca:54; en düşük:6, en yüksek:241) ve vWF hastalarının yaş ortalaması $146,75 \pm 42,7$ ay (ortanca:147,5; en düşük:98, en yüksek:205) idi. Çalışmadaki hastaların farklı yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2. Hastalıkların yaşlara göre dağılımı

Beklendiği üzere X’e bağlı resesif geçiş nedeni ile hemofili hastalarının hepsi erkek idi. vWF hastalarının ise 2’si (%25) kız idi.

Hastaların 51’i (%68,9) düzenli profilaktik faktör tedavisi alıyordu. Tüm hemofili A hastalarının 45’i (%78,9), ağır hemofili A hastalarının 44’ü (%84,6), hemofili B hastalarının 5’i (%55,5) ve vWF hastalarının 1’i profilaksi almakta idi (Grafik 3). Profilaktik faktör tedavisi alan hastaların 49’u (%96) ağır şiddette hastalığa sahip idi. Orta şiddette olan bir hemofili A hastası ve hafif şiddette olan bir hemofili B hastası da düzenli profilaksi almaktaydı (Tablo 8). Profilaksi alan en küçük yaştaki hasta hemofili A grubunda ve 9 aylık idi. Primer profilaksi için sınır yaş olan 24 aylıktan küçük hastaların 5’i (%55,5), 12-24 ay arasındaki hastaların 4’ü (%66,6) ve 6 yaş altındaki hastaların 13’ü (%65) profilaktik tedavi almaktaydı.



Grafik 3. Profilaktik faktör alan hastaların hastalık gruplarına göre dağılımı

Tablo 8. Profilaktik tedavi alan hastaların hastalıklara ve ağırlık şiddetlerine göre dağılımı

Profilaksi alanlar	Ağırlık derecesi			Toplam
	Hafif	Orta	Ağır	
Hemofili A	-	1	44	45 (%88)
Hemofili B	1	-	4	5 (%10)
vWF hastalığı	-	-	1	1 (%2)
Toplam	1 (%2)	1 (%2)	49 (%96)	51 (%100)

Hemofili A ve B hastalarında profilaksi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında Petterson skoru, MR skoru, eğitimde aksama durumu, radyoaktif sinovektomi yapılma durumu ve sayısı bakımından anlamlı fark saptanmadı (Petterson skoru $p=0,598$, MR skoru $p=0,858$, eğitimde aksama durumu $p=0,813$, radyoaktif sinovektomi yapılma durumu $p=0,167$ ve sayısı $p=0,201$). Anket parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol ve ağrı skorları profilaksi alan grupta profilaksi almayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek iken genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon,

emosyonel rol ve mental sağlık skorları bakımından anlamlı fark yoktu (fiziksel fonksiyon $p=0,008$, fiziksel rol $p=0,005$, ağrı $p=0,042$, genel sağlık $p=0,302$, vitalite $p=0,308$, sosyal fonksiyon $p=0,261$, emosyonel rol $p=0,243$, mental sağlık $p=0,811$).

Hastalıkların türü ve ağırlığı ile yaşam kalitesi değerlendirme ölçeğindeki (SF-36 anketi) veriler karşılaştırıldı.

Anket parametrelerinden fiziksel fonksiyon skor ortalaması hemofili A'da 74,5, hemofili B hastalarında 91,67, vWF hastalarında 93,13 idi (Tablo 9). Fiziksel fonksiyon skor ortalaması ağır hemofili A'da 72,92, hafif hemofili A'da 92,5 idi ve hemofili ağırlığı ile fiziksel fonksiyon arasında istatikselsel olarak anlamlı zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0.368$, $p=0,008$) (Tablo 15). Hemofili A, B ve vWF hastalıklarının hastalardaki fiziksel fonksiyonu bozma oranları arasında anlamlı fark vardı ($p=0,026$) ve fiziksel fonksiyonu en kötü olan grup hemofili A grubu idi (Tablo 9).

Anket parametrelerinden fiziksel rol skor ortalaması hemofili A'da 50,63 , hemofili B'de 75,00 , vWF hastalarında 75,00 idi (Tablo 9). Fiziksel rol skor ortalaması ağır hemofili A'da 47,92 ve orta hemofili A'da 50,00, hafif vWF hastalığında 66,67 ve orta şiddetteki vWF hastalığında da 66,67 idi. Hastalıkların şiddeti ile fiziksel rol skoru arasında ters yönde bir ilişki vardı ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildi (Tablo 15).

Anket parametrelerinden ağrı skor ortalaması hemofili A'da 71,00, hemofili B'de 70,33 ve vWF hastalığında 69,5 idi (Tablo 9). Ağrı skor ortalaması hafif hemofili A'da 83,5, orta şiddetteki hemofili A'da 78,00 ve ağır şiddetteki hemofili A'da 69,92, hafif ve orta şiddetteki vWFH'da 66,67 olarak geldi. Hastalıkların ağırlığı ile ağrı skoru arasında ters yönde ilişki mevcuttu ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildi (Tablo 15).

Anket parametrelerinden genel sağlık skor ortalaması hemofili A'da 63,63, hemofili B'de 58,33 ve vWF hastalığında 66,25 idi (Tablo 9). Genel sağlık skor ortalaması hafif hemofili A'da 82,5, orta şiddetteki hemofili A'da 67,5 ve ağır şiddetteki hemofili A'da 62,36, hafif vWFH'da 71,67 ve orta şiddetteki vWFH'da 58,33 olarak geldi. Hastalıkların ağırlığı ile genel sağlık skoru arasında ters yönde ilişki mevcuttu ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildi (Tablo 15).

Anket parametrelerinden vitalite skor ortalaması hemofili A'da 68,13, hemofili B'de 85,00 ve vWF hastalığında 79,38 idi (Tablo 9). Vitalite skor ortalaması hafif hemofili A'da 85,00, orta şiddetteki hemofili A'da 57,50 ve ağır şiddetteki hemofili A'da 67,78, hafif şiddetteki vWFH'da 83,33, orta şiddetteki vWFH'da 76,67 ve ağır

şiddetteki vWFH'da 77,5 olarak geldi. Hastalıkların ağırlığı ile vitalite skoru arasında ters yönde ilişki mevcuttu ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildi (Tablo 15).

Anket parametrelerinden sosyal fonksiyon skor ortalaması hemofili A'da 67,88, hemofili B'de 75,00 ve vWF hastalığında 78,13 idi (Tablo 9). Sosyal fonksiyon skor ortalaması hafif hemofili A'da 87,00, orta şiddetteki hemofili A'da 56,50 ve ağır şiddetteki hemofili A'da 67,42, hafif şiddetteki vWFH'da 87,33, orta şiddetteki vWFH'da 79,33 ve ağır şiddetteki vWFH'da 62,5 olarak geldi. Hastalıkların ağırlığı ile sosyal fonksiyon skoru arasında ters yönde ilişki mevcuttu ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildi (Tablo 15).

Anket parametrelerinden emosyonel rol skor ortalaması hemofili A'da 65,60, hemofili B'de 55,67 ve vWF hastalığında 91,75 idi (Tablo 9). Emosyonel rol skor ortalaması orta şiddetteki hemofili A'da 66,65 ve ağır şiddetteki hemofili A'da 63,64, orta şiddetteki vWFH'da 89,00 ve ağır şiddetteki vWFH'da 83,50 olarak geldi. Hastalıkların ağırlığı ile emosyonel rol skoru arasında ters yönde ilişki mevcuttu ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildi (Tablo 15).

Anket parametrelerinden mental sağlık skor ortalaması hemofili A'da 68,45, hemofili B'de 80,00 ve vWF hastalığında 83,00 idi (Tablo 9). Mental sağlık skor ortalaması hafif hemofili A'da 48,00, orta şiddetteki hemofili A'da 56,00, ağır şiddetteki hemofili A'da 70,28, hafif şiddetteki vWFH'da 80,00 ve orta şiddetteki vWFH'da 77,33 olarak geldi. Hastalıkların ağırlığı ile mental sağlık skoru arasında ters yönde ilişki mevcut değildi ve bu istatikselsel olarak da anlamlı değildi (Tablo 15).

Tablo 9. Anket parametre skorlarının hastalıklardaki ortalama ve standart sapmaları

	Hemofili A	Hemofili B	vWF hastalığı	P değerleri
Fiziksel fonksiyon	74,75 ±23,1	91,67 ±7,6	93,13 ±8,8	0,026
Fiziksel rol	50,63 ±42,8	75,00 ±25,0	75,00 ±32,7	0,260
Ağrı	71,00 ±25,3	70,33 ±16,2	69,50 ±19,6	0,918
Genel sağlık	63,63 ±23,0	58,33 ±16,0	66,25 ±13,2	0,797
Vitalite	68,13 ±24,9	85,00 ±15,0	79,38 ±16,5	0,317
Sosyal fonksiyon	67,88 ±30,3	75,00 ±25,0	78,13 ±21,9	0,716
Emosyonel rol	65,60 ±39,8	55,67 ±50,9	91,75 ±15,2	0,203
Mental sağlık	68,45 ±23,3	80,00 ±10,5	83,00 ±15,3	0,150

Hemofili B hastalarının yaşlarının küçük olması nedeni ile anketi dolduramadıklarından anket parametrelerinin istatistikî verileri yeterli olarak elde edilemedi. SF-36 anketini ortalama olarak 7 yaş ve altındaki çocukların, soruların bu yaş grubuna göre uygun olmaması nedeni ile dolduramadıkları görüldü.

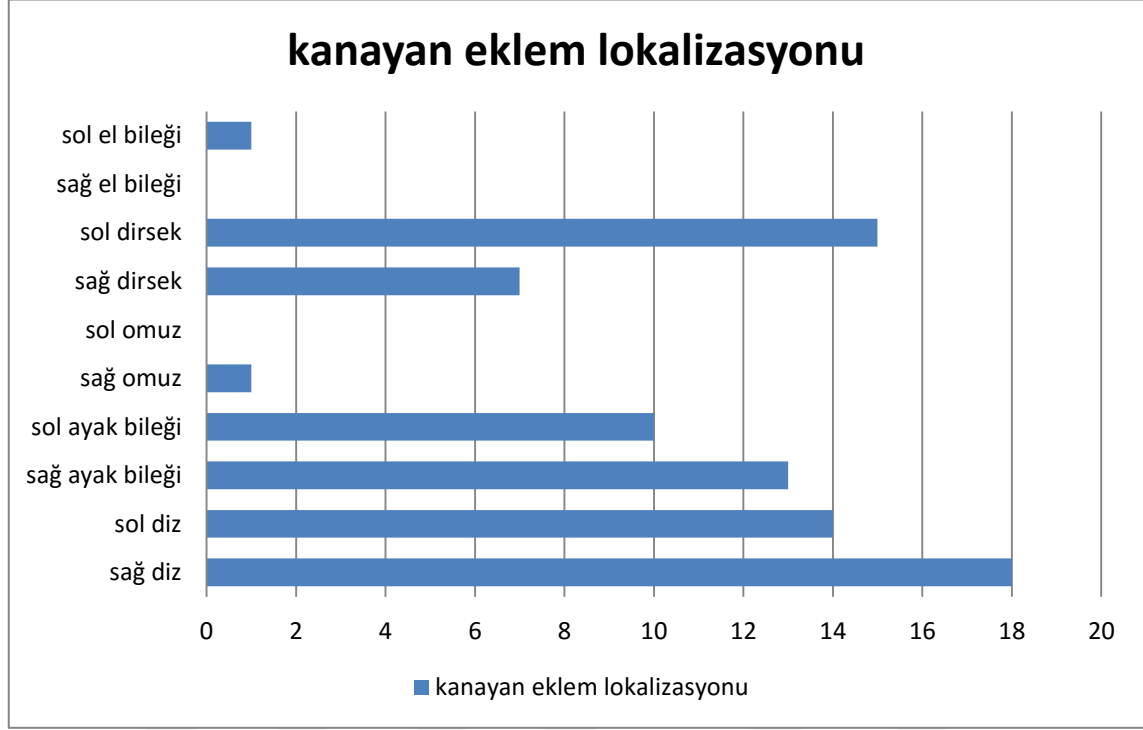
Hemofili A, B ve vWF hastalıkları arasında anket parametreleri skorları bakımından fiziksel fonksiyon haricinde anlamlı ilişki yoktu (Tablo 9). Hemofili A fiziksel fonksiyonu vWFH'a göre daha çok bozmaktaydı ($p=0,014$). Fiziksel fonksiyonu bozma bakımından hemofili A ile B arasında ($p=0,18$) ve hemofili B ile vWFH arasında ($p=0,747$) anlamlı fark yoktu.

Hastaların şimdiye kadar kanamış olan eklem sayısı incelendiğinde eklem kanamasına sebep olma bakımından hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,029$). Hemofili A ve hemofili B arasında kanamaya sebep olma bakımından anlamlı fark yokken ($p=0,783$), hemofili A'nın ($p=0,01$) ve hemofili B'nin ($p=0,027$) vWFH'a göre anlamlı oranda kanamaya sebep olduğu görüldü. Hastalıkların ağırlık şiddeti arttıkça hedef eklem sayısı da istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktaydı ($p=0,002$).

Hastaların şimdiye kadar kanamış olan eklem sayısı ile anketteki bütün parametreler arasında ters yönde ilişki mevcut idi ve bu istatistiksel olarak fiziksel fonksiyon skorunda ($p=0,00$), fiziksel rol skorunda ($p=0,009$), ağrı skorunda ($p=0,041$), vitalite skorunda ($p=0,01$), sosyal fonksiyon skorunda ($p=0,026$) ve emosyonel rol skorunda anlamlı ($p=0,004$), genel sağlık skorunda ($p=0,617$) ve mental sağlık skorunda ($p=0,086$) ise anlamlı değil idi (Tablo 15).

Eklem kanaması olan 46 hastada toplamda 79 hedef eklem tespit edildi. Hedef eklemler sağ diz (18), sol dirsek (15), sol diz (14), sağ ayak bileği (13), sol ayak bileği (10), sağ dirsek (7), sol el bileği (1) ve sağ omuz (1) idi. Çalışmadaki hastalardan kalçada, sağ el bileğinde ve sol omuzda hedef eklemi olan yoktu (Grafik 4). Bir adet hedef eklemi olan 19 hasta, 2 adet hedef eklemi olan 22 hasta, 3 adet hedef eklemi olan 4 hasta ve 4 adet hedef eklemi olan 1 hasta vardı (Grafik 5). 2 hedef eklemi olanlardaki en sık beraberlikler sağ diz+sol diz (7) ve sağ ayak bileği+sol ayak bileği (7) şeklinde idi. Kanamaların 39'u (%49,4) sağ tarafta ve 40'ı (%50,6) sol tarafta idi (Tablo 11). Alt ekstremitedeki kanama sayısı 55 (%69,6) ve üst ekstremitedeki kanama sayısı 24

(%30,4) idi (Tablo:12). 74 hastanın 46'sında artropati gelişmiş olup toplamda 79 hedef eklem saptanmıştı ve kişi başına düşen hedef eklem sayısı 1,72 idi.

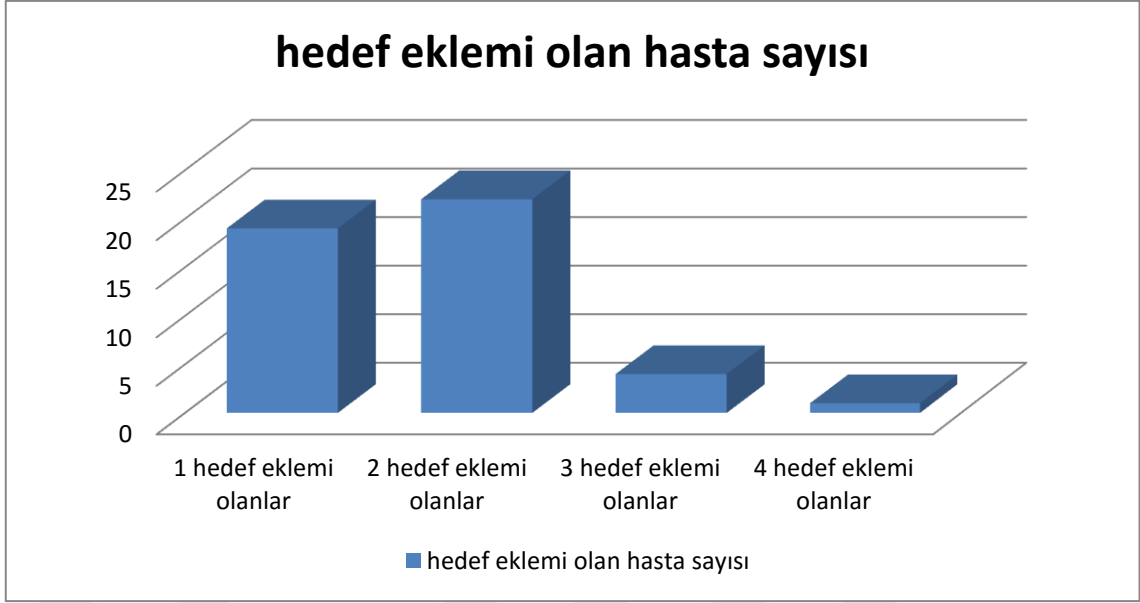


Grafik 4. Hedef eklemlerin kanama yerlerine göre dağılımı

Hedef eklemler en çok hemofili A hastalarında mevcuttu ve en çok diz, ayak bileği ve dirsek eklemleri etkilenmiş idi (Tablo 10).

Tablo 10. Hedef eklemlerin hastalıklara göre dağılımı

	Hemofili A			Hemofili B			vWF Hastalığı		
	sağ	sol	toplam	sağ	sol	toplam	sağ	sol	toplam
El bileği	0	0	0	0	1	1	0	0	0
Dirsek	6	11	17	1	4	5	0	0	0
Omuz	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Ayak bileği	12	9	21	0	0	0	1	1	2
Diz	14	13	27	4	1	5	0	0	0
Toplam	33	33	66	5	6	11	1	1	2



Grafik 5. Hedef eklem sayıları

Hastaların hedef eklemlerinin lokalizasyonu ile anket parametrelerinin hiçbiri arasında ilişki saptanmadı. (Fiziksel fonksiyon $p=0,779$, fiziksel rol $p=0,714$, ağrı $p=0,448$, genel sağlık $p=0,715$, vitalite $p=0,094$, sosyal fonksiyon: $0,620$, emosyonel rol $p=0,374$, mental sağlık $p=0,748$).

Tablo 11. Hedef eklemlerin sağ-sol lokalizasyonları

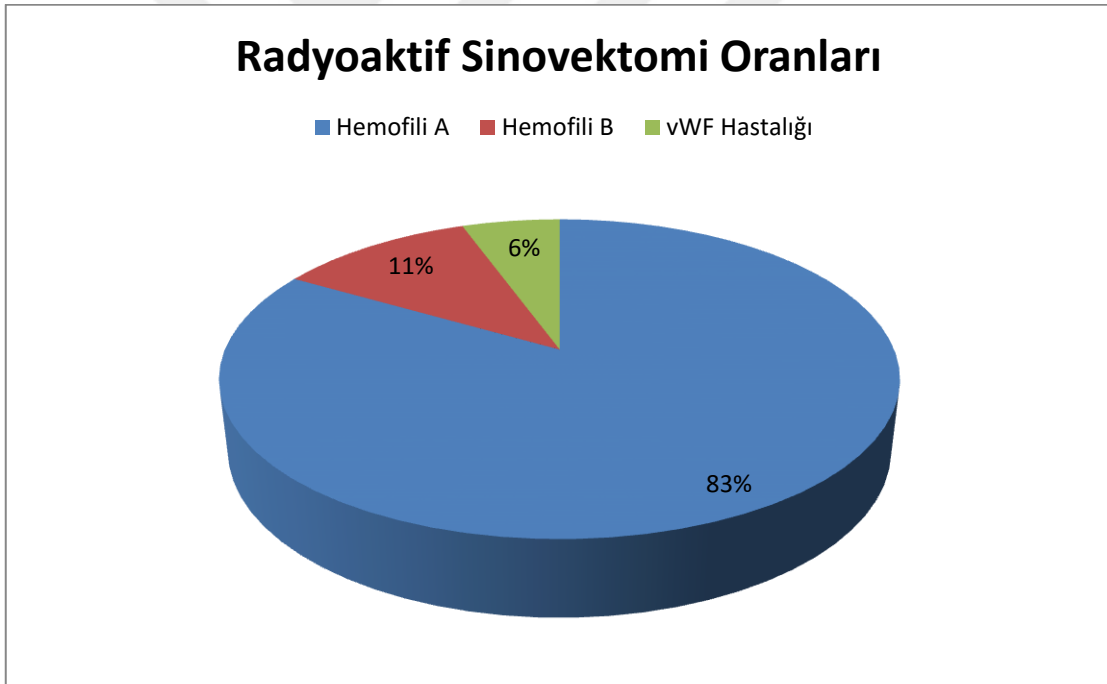
Ekstremité	Tutulan eklem sayısı	Yüzde %
Sağ	39	49,4
Sol	40	50,6
Toplam	79	100

Tablo 12. Hedef eklemlerin alt-üst ekstremité lokalizasyonları

Ekstremité	Tutulan eklem sayısı	Yüzde %
Alt	55	69,6
Üst	24	30,4
Toplam	79	100

Hastaların kanamış olan hedef eklemlerini alt ekstremitte ve üst ekstremitte olarak ayırdığımızda bu iki lokalizasyon anket parametrelerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı (Fiziksel fonksiyon $p=0,293$, fiziksel rol $p=0,983$, ağrı $p=0,772$, genel sağlık $p=0,987$, vitalite $p=0,572$, sosyal fonksiyon:0,858, emosyonel rol $p=0,436$, mental sağlık $p=0,792$).

Çalışmadaki hastaların 18'ine (%24,3) toplamda 27 radyoaktif sinovektomi işlemi yapılmıştı. Bu hastaların 15'i (%83) hemofili A, 2'si (%11) hemofili B ve 1'i (%6) vWF hastası idi (Grafik 6). Radyoaktif sinovektomi yapılan 15 hemofili A hastasına toplamda 21 işlem, 2 hemofili B hastasına toplamda 4 işlem ve 1 vWF hastasına da 2 işlem yapılmıştı. 1 hastaya ilerlemiş eklem hareket kısıtlılığı nedeni ile cerrahi yöntemle protez eklem takılmıştı.



Grafik 6. Radyoaktif sinovektomi uygulamasının hastalıklara göre dağılımı

Hemofili A, hemofili B ve vWF hastalıkları arasında bir kişiye birden fazla radyoaktif sinovektomi işlemi yapılması bakımından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,071$). Ancak radyoaktif sinovektomi işlemi yapılan kişi sayısı hemofili A hastalarında anlamlı olarak fazla idi ($P<0.001$).

Hemofili şiddeti arttıkça radyoaktif sinovektomi yapılan hasta oranı artıyor idi ($P=0,02$). Kişi başına düşen radyoaktif sinovektomi sayısı da hastalığının şiddeti arttıkça artmakta idi ($p=0,002$).

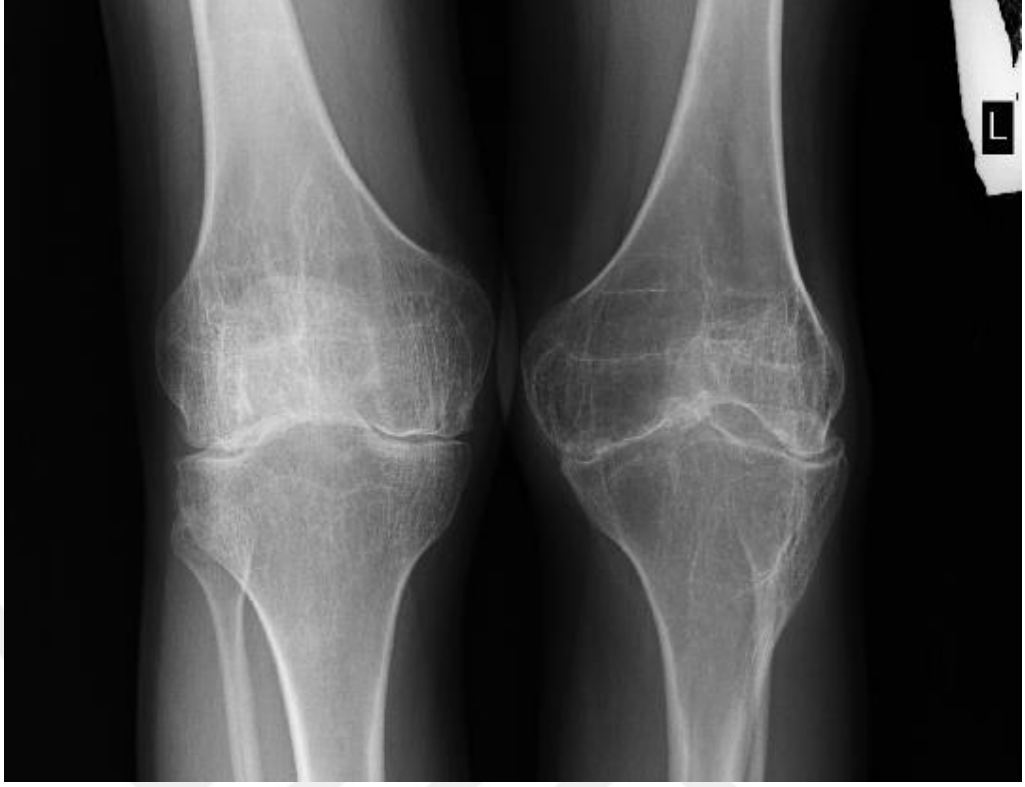
Radyoaktif sinovektomi yapılan hastaları yapılmayan hastalar ile karşılaştırdığımızda SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon ($p=0,016$) ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken, fiziksel rol ($p=0,315$), ağrı ($p=0,222$), genel sağlık ($p=0,356$), vitalite ($p=0,274$), sosyal fonksiyon ($p=0,542$), emosyonel rol ($p=0,752$) ve mental sağlık ($p=0,440$) alt skorları bakımından fark saptanmadı. Eğitimde aksama ($p=0,01$) ve Petterson skoru ($p=0,01$) bakımından anlamlı fark bulunmuşken, MR skoru ($p=0,828$) bakımından fark yoktu.

Hemofili A hastalarının 3'ünde (%5,3) verilen faktör tedavisine karşı kalıcı inhibitör tespit edildi. Sekiz hastada ise geçici inhibitör görüldü ve çalışmaya alındığı tarihte aktif inhibitörleri yoktu. Geçici inhibitör oranı hemofili A'da %14 idi ve herhangi bir zamanda inhibitör geliştirmiş hastalar hemofili A hastalarının %19'u idi. İnhibitör sadece ağır hemofili A grubunda mevcuttu. Geçici inhibitörlerin hepsi düşük titrajlı (<5 BU) idi. İnhibitörlü hastaların birine yaşının küçük olması nedeni ile SF-36 anketi uygulanamamıştı. Diğer iki hastanın anketleri incelendiğinde ise parametrelerdeki skorların belirgin düşük olduğu görüldü. Hemofili B ve vWF hastalığında ise inhibitöre rastlanılmadı.

Hastaların hedef eklemlerinden aldığı en yüksek Petterson skoru ile anketteki parametreler karşılaştırıldı. Mental sağlık skoru haricindeki bütün parametreler ile ters yönde bir ilişki bulundu ancak parametrelerin hiçbirisiyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Fiziksel fonksiyon $p=0,645$, fiziksel rol $p=0,407$, ağrı $p=0,382$, genel sağlık $p=0,767$, vitalite $p=0,623$, sosyal fonksiyon $p=0,962$, emosyonel rol $p=0,366$, mental sağlık $p=0,337$) (Tablo 15).

Hastaların hedef eklemlerinden aldığı en yüksek Petterson skoru ile hemofili A, hemofili B ve vWFH'ı karşılaştırdığımızda bunların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,112$).

Hastalarımızdan birine ait hedef eklem için direk grafisi (Resim 1), buna ait Petterson skoru (Tablo 13), MR görüntüsü (Resim 2) ve buna ait MR skorlaması (Tablo 14) aşağıda gösterilmiştir.



Resim 1. Bir hastamızın diz eklem grafisi

Tablo 13. Direk grafisi verilen hastanın Petterson Skorlaması

Değişiklik Türü	Bulgu	Petterson skoru
Osteoporoz	var	1
Epifizde genişleme	var	1
Subkondral yüzey düzensizliği	tamamı	2
Eklem aralığında daralma	aralık<1mm	2
Subkondral kist formasyonu	birden fazla kist	2
Eklem köşelerinde erozyon	var	1
Eklem katılan kemik yüzeylerinde önemli uyumsuzluk	hafif	1
Eklem deformitesi (angulasyon ve/veya deplasman)	yok	0
Toplam puan		10



Resim 2. Bir hastamızın diz MR görüntüsü

Tablo 14. MR görüntüsü verilen hastamızın progresif MR skoru

Mevcut bulgu	Progresif puan
Efüzyon/hemartroz az miktarda	1
Sinoviyal hipertrofi orta miktarda	5
Hemosiderin orta derecede mevcut	5
En az bir kemikte eklem yüzeyinin yarısı veya fazlasında erozyon	8
En az iki kemiğin her birinde birden çok subkondral kist	8
En az iki kemikte, eklem yüzeyinin 1/3'ünden fazlasını kaplayan kartilaj yükseklik kaybı	9
Toplam puan	9

Hastaların hedef eklemlerinden aldığı en yüksek MR skoru ile anketteki parametreler karşılaştırıldığında genel sağlık skoru ve vitalite skoru haricindeki bütün anket parametreleri ile ters yönde bir ilişki mevcuttu ancak parametrelerin hiçbirisiyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Fiziksel fonksiyon $p=0,439$, fiziksel rol $p=0,291$, ağrı $p=0,178$, genel sağlık $p=0,910$, vitalite $p=0,933$, sosyal fonksiyon $p=0,630$, emosyonel rol $p=0,401$, mental sağlık $p=0,599$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların kanamış eklem sayılarının, eklemlerin aldığı en yüksek Petterson ve MR skorlarının anket parametreleri ile ilişkisi

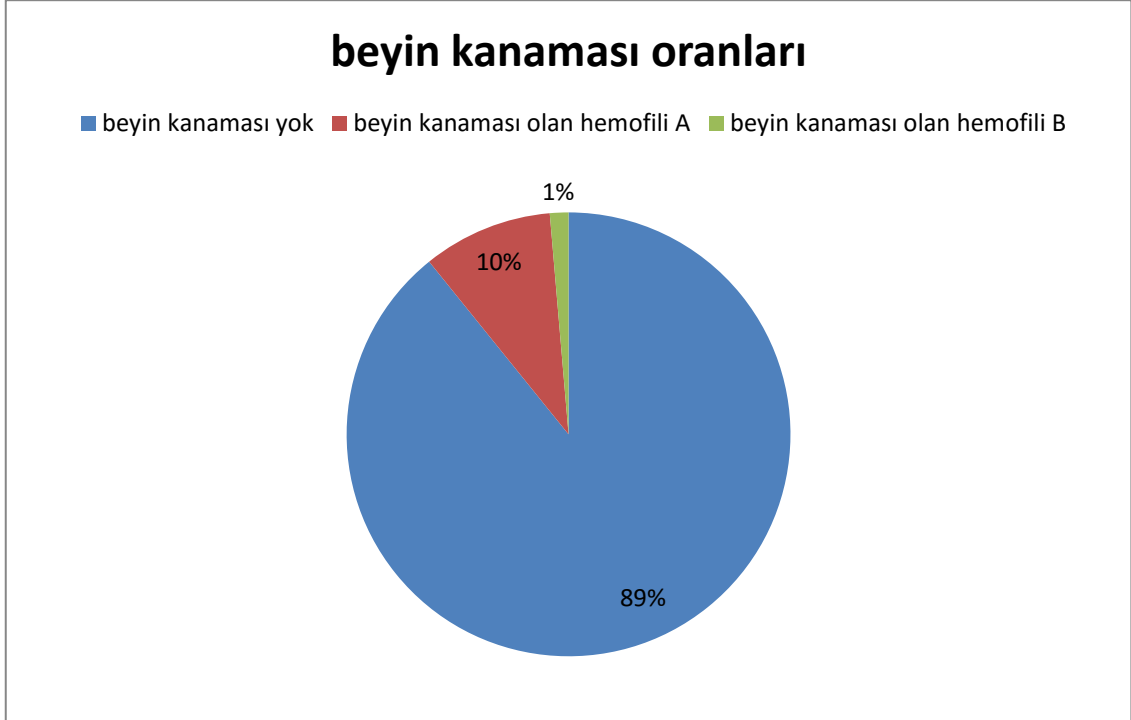
Yaşam kalitesi alt skorları	Hastalıkların şiddeti		Kanamış eklem sayısı		Petterson skorlaması		MR skorlaması	
	r	P	r	p	r	p	r	p
Fiziksel fonksiyon	-0,368	0,008	-0,513	0,001	-0,086	0,645	-0,208	0,439
Fiziksel rol	-0,228	0,107	-0,364	0,009	-0,155	0,407	-0,281	0,291
Ağrı	-0,039	0,786	-0,287	0,041	-0,163	0,382	-0,354	0,178
Genel sağlık	-0,149	0,297	-0,072	0,617	-0,55	0,767	0,031	0,91
Vitalite	-0,119	0,404	-0,438	0,001	-0,092	0,623	0,023	0,933
Sosyal fonksiyon	-0,120	0,401	-0,312	0,026	-0,009	0,962	-0,130	0,630
Emosyonel rol	-0,193	0,175	-0,396	0,004	-0,168	0,366	-0,225	0,401
Mental sağlık	0,057	0,690	-0,243	0,086	0,179	0,337	-0,142	0,599

Hemofili A'daki ve Hemofili B'deki hedef eklem MR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,343$). Hastalıkların ağırlık şiddeti ile MR skoru arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,145$). vWF hastalarının sistemde çekilmiş MR görüntüsü olmadığından karşılaştırma yapılamadı.

MR skorunun ve Petterson skorunun anketteki parametreler ile arasında anlamlı ilişki olmaması nedeni ile bu iki skora sistemi anket parametreleri bakımından karşılaştırılmadı. MR skorlaması ve Petterson skorlaması arasında ise %50 oranında pozitif ilişki bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,065$).

Çalışmadaki hemofili hastalarının 8'inde (%12,1) beyin kanaması mevcuttu ve bunların 7'si (%10,6) ağır şiddette hemofili A ve 1'i (%1,5) orta şiddette hemofili B hastası idi (Grafik 7). Çalışmada beyin kanaması olan vWF hastası yoktu. Hemofili A

ve hemofili B arasında beyin kanamasına sebep olma bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,679$). Hemofili A ve B’de hastalıkların şiddeti arttıkça beyin kanaması sıklığı artmakta idi ($p=0,034$). Hastaların beyin kanamaları 7 ay ile 8 yaş arasında olmuştu. 8 yaşında kanaması olan ağır şiddette bir hemofili A hastasının kanaması travma öyküsü olmadan gerçekleşmişken diğerleri travma sonrası olmuştu.



Grafik 7. Hastaların beyin kanamasına göre dağılımı

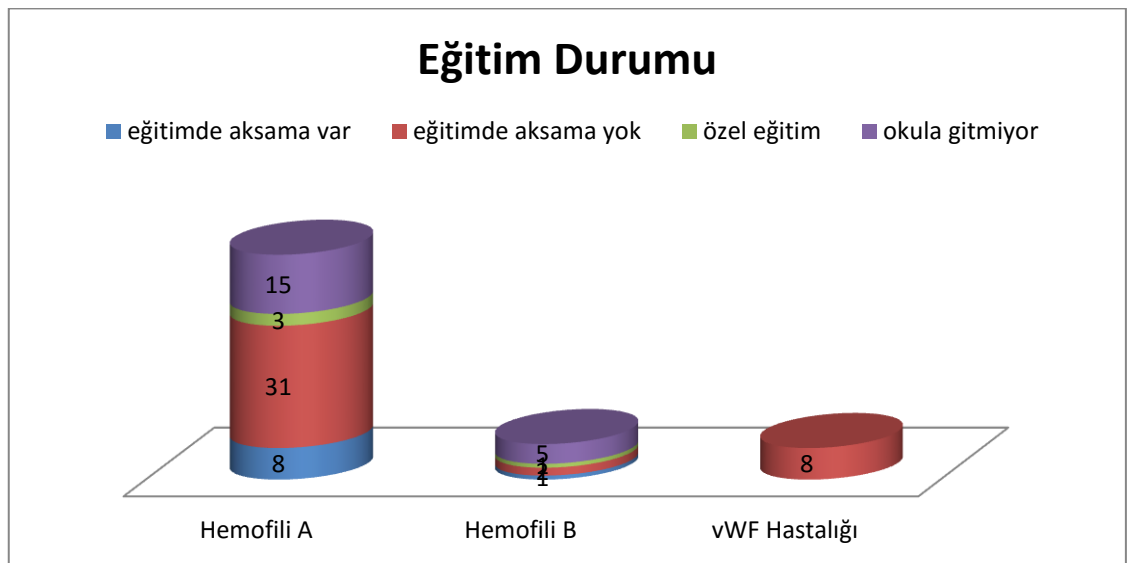
Hastaların eğitim durumları incelendiğinde 9’unun (%12,2) hastalık nedeni ile eğitime ara verdiği ya da yıl kaybına uğradığı, 41’inin (%55,4) eğitiminde herhangi bir aksama olmadığı, 4’ünün (%5,4) mental durumu nedeni ile özel eğitim aldığı ve 20’sinin (%27) henüz okula başlamadığı görüldü (Tablo 16). Okula başlamış olan 50 hastanın %18’inde eğitimde aksama mevcuttu (Grafik 8). Eğitimde aksama hemofili A hastalarının 8’inde (%14) ve hemofili B hastalarının 1’inde (%11,1) mevcuttu (Grafik 9). vWF hastalarında eğitiminde aksama olan yoktu. Hemofili A’nın hemofili B’den istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla eğitimde aksama ve yıl kaybına neden olduğu görüldü ($p=0,02$). Eğitiminde aksama olan hastalardan hemofili B grubunda olan 1 kişi orta şiddette hastalığa sahip iken hemofili A grubunda olanların hepsi ağır şiddette hastaydı.

Tablo 16. Hastaların eğitim durumu

Eğitim Durumu	Sıklık	% oran
Eğitimde aksama var	9	12,2
Eğitimde aksama yok	41	55,4
Okula başlamadı	20	27,0
Özel eğitim	4	5,4
Total	74	100,0



Grafik 8. Okula giden hastaların eğitimde aksama durumları



Grafik 9. Hastaların eğitim durumunun hastalıklara göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Hemofili A ve B faktör VIII ve faktör IX eksikliği nedeni ile görülen X'e bağlı resesif geçen hastalıklardır. Kandaki faktör düzeylerine göre hafif, orta ve ağır şiddetteki hastalık olarak ayrılırlar. Hemofili A yaklaşık 5000 doğumda bir görülürken bu oran hemofili B'de 30000 doğumda birdir. vWF hastalığı en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Toplumda rastgele çalışılan kan örneklerinde yaklaşık %1 oranında saptanabilir ve bunların ancak %1'i klinik bulgu oluşturur (35). Bizim çalışmamızda 57 hemofili A hastası, 9 hemofili B hastası ve 8 vWF hastası vardı.

Literatürde hemofili A hastalarının üçte ikisi ağır hastalık şiddetine sahipken çalışmamızdaki bu oran %91,3 idi. Timur ve arkadaşları (36) Türkiye'de hemofili A hastaları ile yaptıkları bir çalışmada hastaların %50'sini ağır, %10'unu orta ve %30-40'ını hafif hastalık grubunda bulmuşlardı. Karaman ve arkadaşları (37) ise yaptıkları çalışmada hemofili A'da hastaların %60'ını ağır, %24'ünü orta ve %16'sını hafif hastalık şiddetinde bulmuşlardı. Bizim çalışmamızdaki farklılık bölgemizin sosyo-ekonomik durumu ve 3. basamak bölge hastanesi olduğumuz düşünüldüğünde özellikle ağır hasta grubunun zorunlu olarak daha çok tedavi ihtiyacı duyup takiplerine devam etmesi, hafif ve orta şiddetteki hemofili hastalarının ise hastanemize daha az başvurması şeklinde yorumlandı. Hemofili B hastalarımızda ise % 55,6 olan ağır gruptaki hasta oranı literatür ile uyumlu idi (6).

Hemofilinin ağırlığı, klinikte birçok durumun belirleyicisidir. Hastalığın ağırlık şiddeti arttıkça spontan, ciddi ve erken yaşta kanama oranı artar. Travma sonrası geç kanamalar ya da sızıntı şeklinde kanamalar daha sık görülür (38,39). Bizim çalışmamızda da hemofili hastalığının ağırlığı arttıkça kişi başına düşen hedef eklem sayısı, radyoaktif sinovektomi yapılma sayısı ve oranı anlamlı şekilde artmakta idi.

Hemofili hastalarının en ağır komplikasyonu artropatidir ve bunun şiddetini değerlendirmek için fizik muayene, ağrı skorlaması, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak bu veriler hastanın hastalığı nasıl hissettiğini ve nasıl algıladığını ve bu durumun hayatını ne ölçüde etkilediğini hekime gösteremez. Bunları elde etmek amacı ile en az klinik ölçümler kadar önemli geri bildirim sistemleri geliştirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların yaşam kalitesini incelemek amacı ile fiziksel hasarı olan hastalarda sık olarak kullanılan SF-36 anketini kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki hemofili A, hemofili B ve vWF hastalıkları SF-36 anketi ile karşılaştırıldığında aralarında fiziksel fonksiyon alt skoru haricinde fark saptanmadı. İntrensek yolda beraber aktivite gösteren FVIII ve FIX'a bağlı hemofili A ve hemofili B hastaları için bu beklenen bir durumdu ancak vWF hastaları ile fark görülememesi, vWF hastalarının sayısının az olmasına ve olan kanamaların mukoza ve kas içi kanamaları şeklinde olup eklem içi kanamaların ise daha seyrek görülmesine bağlandı.

Hedef eklem sayısı bakımından bu üç hastalık karşılaştırıldığında ise hemofili A ve B hastalıkları arasında anlamlı fark yokken hemofili A'nın ve hemofili B'nin vWF hastalığına göre anlamlı şekilde daha fazla hedef eklem oluşumuna sebep olduğu görüldü. Bu vWF hastalığının oluşturduğu klinik durum nedeni ile literatür ile uyumlu idi (4).

SF-36 anketi ile değerlendirmemizde literatür ile uyumlu şekilde hastalıkların ağırlık şiddeti arttıkça yaşam kalitesi alt skorlarında (Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, mental sağlık) azalma olduğunu gördük. Hastalıkların ağırlığı ile sadece SF-36 yaşam kalitesi alt skorlarından mental sağlık skoru arasında ilişki yoktu. Miners ve arkadaşlarının (40) ve Molho ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmalar SF-36 anketinin farklı yaş ve ağırlık grubundaki hemofili hastaları arasındaki ilişkiyi göstermede başarılı olduğunu göstermiştir. Fischer ve arkadaşları (42) yaptıkları çalışmada hemofili eklem sağlık skoru ile SF-36 anketinin fiziksel alt skorları arasında orta derecede korelasyon saptamışlardı. Aznar ve arkadaşlarının (43) 70 hemofili hastası ile yaptıkları bir çalışmada SF-36 anket alt skorlarından emosyonel rol ve mental sağlık skoru haricindeki parametreler kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştı ve bu bizim bulgularımızla benzer idi.

Hemofilide kanama daha çok eklem kanaması şeklinde olur ve bu genelde hasta yürümeye başladığı zamanlarda görülür. Alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre daha çok etkilenir. Sıklık sırasına göre erişkinlerde en çok diz (%44), dirsek (%25), ayak bileği (%15), omuz (%8), kalça (%5) ve diğer eklemler (%3) kanar (44). Diz ve dirsekteki kanamaların fazla olması bu eklemlerin menteşe tipi eklem olmasına ve sinovial dokularının fazla olmasına bağlanmaktadır (45). Payal ve arkadaşlarının pediatrik hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada eklem kanamalarını hastaların %68'inde dizde, %52'sinde ayak bileğinde, %36'sında dirsekte ve %13'ünde kalçada bulmuşlardır (46). Bizim çalışmamız da literatüre benzer şekildeydi

ve tüm hastalardaki en sık kanayan eklemler diz (33, %41,7) , ayak bileği (23, %29,1) ve dirsekti (22, %27,8) ve alt ekstremiteler daha çok kanamış idi. Erişkin hastalardan farklı olarak bizim çalışmamızda ayak bileği kanama oranı daha yüksekti ve bu durum çocukların yürütmeye başladığında ilk kanayan eklemlerinin ayak bileği olmasına (47) bağlandı. Türkiye gibi çocukların futbol ile içli dışlı büyüdüğü ülkelerde bu beklenebilecek bir durumdu.

Hedef eklem lokalizasyonunu incelediğimizde sağ taraftaki tutulum oranı %49,4 ve sol taraftaki tutulum oranı %50,6 , alt ekstremitte tutulumu %69,6 ve üst ekstremitte tutulumu %30,4 olarak gelmişti ve bulgular Özkan ve arkadaşlarının (48) yaptığı çalışmadaki bulguları (sağ:%47,1 , sol:%52,9 , alt ekstremitte:%71,8 ve üst ekstremitte:%28,2) ile benzerdi.

Kişi başına düşen kanayan eklem sayısı Dalyan ve arkadaşlarının (48) 2000 yılında yaş ortalaması 17 olan 25 hemofili hastası ile yaptığı bir çalışmada 3,3, Özkan ve arkadaşlarının (49) 2011 yılında yaş ortalaması 29,9 olan 30 hemofili hastası ile yaptığı çalışmada ise 2,8 olarak gelmişti. Bizim çalışmamızda ise kişi başına düşen kanayan eklem sayısı 1,72 idi. Bizdeki kanayan eklem sayısının düşük olmasını bu çalışmalardaki hastaların sekonder, tersiyer ya da kanadıkça profilaksi almasına, hastalarımızın pediatrik grupta olmasına ve profilaksiyi benimsemiş bir merkez olmamıza bağlandı.

Hemofili hastalığında profilaktik faktör uygulaması ağır hemofili vakalarındaki spontan kanamaları azaltmanın en mantıklı yoludur. Yüzde 1'in üzerine çıkan faktör düzeyi ile ağır hastalık orta şiddetteki hastalık fenotipine ulaşacaktır. Özellikle erken dönemlerde başlanan primer profilaksi, kanadıkça verilen tedavi rejimine göre sonraki dönemlerde oluşabilecek artropatiyi belirgin oranda azaltmaktadır (4,50,51). Türkiye'de profilaktik faktör uygulaması 2000 yılından sonra başlamıştır (52). Bu yüzden 2000 yılından önce doğan hemofili hastaları o dönemde sadece kanadıkça tedavi almaktaydı. Bu da erişkin ya da ileri yaşlardaki pediatrik grupta olan artmış artropati sıklığını açıklamaktadır.

Dünyada profilaksi oranlarına baktığımızda 2 yaş altında profilaktik faktör kullanımı oranı 2009 yılında Japonya'da %22, İngiltere'de %28, Kanada'da %27 ve İsveç'de %73 iken bizim çalışmamızda 2 yaş altı profilaksi kullanım oranı %55,5 ve 12-24 ay arasında ise %66,6 idi. (53). Amerika'da 2010 yılında 6 yaş altı hastaların %51,3'ü profilaksi kullanıyorken (54) bizim çalışmamızda bu oran %65 olarak geldi. Bu da merkezimizin primer profilaksiye verdiği önemi göstermektedir.

Çalışmamızda hemofili A ve B hastalarında profilaksi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında Petterson skoru, MR skoru, eğitimde aksama durumu, radyoaktif sinovektomi yapılma durumu ve sayısı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Amerika'da 2007'de yapılan randomize bir çalışmada 30 aylıktan küçük ağır hemofili A hastası olup profilaktik tedavi alan hastalar (n=32) ile kanadıkça tedavi görüp kanama sonrasında en az üç doz faktör tedavisi alan hastaların (n=33) hedef eklemeleri direk grafi ve MR ile incelenmiştir. Hastalar 6 yaşına geldiklerinde profilaksi alan grupta %93 oranında ve kanama sonrası faktör tedavisi alan grupta ise %55 oranında normal eklem MRG bulguları saptanmıştır (p=0,006). Yıllık eklem kanaması ve total kanama oranı da profilaksi grubunda diğer gruba göre düşük bulunmuştur (p<0,001)(50). Gringeri ve arkadaşlarının (51) 2011'de yaptığı randomize kontrollü çalışmada yaşları 1-7 (median:4) arasında değişen, radyolojik olarak eklem hasarı görülmeyen ve son 6 ay içinde en az 1 eklem kanaması geçirmiş 45 hasta alınmış ve bu hastalar profilaksi alanlar ve kanama sonrasında faktör tedavisi alanlar olarak gruplandırılıp 10 yıl boyunca izlenmiştir. Profilaksi alan grupta kişi başına düşen aylık kanama sayısı 0,20 iken kanama sonrası tedavi alan grupta bu oran 0,52 olarak bulunmuştur. Yaşları 36 ay altında olup başlangıçta hiçbir radyolojik eklem hasarı olmayan grupta ise bu oran 0,12 ile en düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda eklem hasarı oluşumunda radyolojik görüntülemeye profilaksinin ayırt edici gücünün az olması, primer profilaksiyi benimseyen merkez olmamıza rağmen yaşı büyük hastaların da olup bunların daha çok sekonder ve tersiyer profilaksi alan hastalar olmasına, bazı hastaların profilaksi dozlarını aksatmalarına ve hastaların sosyo-ekonomik durumlarına bağlandı. Ayrıca bizim çalışmamızda hasta seçiminde hastanın geldiği zamanki bilgileri alındı ve nucleus bilgi sistemindeki mevcut grafi ve MR görüntüleri kullanıldı. Hastaların uzun dönemde oluşabilecek eklem hasarları ise gerek klinik gerek radyolojik olarak izlenemedi. ESPRIT çalışmasında profilaksi grubunda 46,2 ay ve epizodik tedavi grubunda 51,8 ay izlem yapılmış ve Petterson skoru ile iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur (51). Manco-Johnson ve arkadaşlarının (50) yaptığı çalışmada da 49 aylık izlem sonunda iki grup arasında Petterson skoru ile anlamlı fark saptanmamışken MR skoru ile anlamlı fark bulunmuştur. Yine bizim çalışmamızda karşımıza çıkan profilaksi uygulamasında yanılmalara sebep olabilecek bazı faktörler mevcuttu. Hastalarımızın bazılarının ağır şiddette hastalığa sahip olup kendilerine profilaksi önerildiği halde,

sadece kanama olduğunda faktör tedavisi kullandıkları, bazı hastaların ise damar yolu açılması sırasında canının yandığı belirtilerek önerilen dozdan daha az sıklıkta faktör aldıkları görülmüştür. Bu da hastalarda farkındalık ve eğitimin ne kadar önemli olduğunu bizlere göstermektedir.

Gilbert, hemofilide eklem kanamasını incelediği bir makalede klinik ile radyolojik bulgular arasında zayıf bir ilişki bulunduğunu ve sadece radyolojik skorlama ile tedavi yapılmasının uygun olmayacağını belirtmiştir (55). Pettersson ve arkadaşlarının (56) yaptığı bir çalışmada profilaksi uygulanmasının kanama sıklığını azalttığı ve klinikte iyileşme yaptığı ancak radyolojik bulgularda düzelme oluşturmadığı görülmüştür.

Tek bir eklem kanamasının bile hemartroz sürecini başlatabildiği bilinmektedir. Bu yüzden radyolojik değerlendirmelerin hemartrozun eklem olan uzun dönem etkilerini gösterdiğini söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızdaki hemofili A ve hemofili B hastalarındaki profilaksi alan ve almayan grupları karşılaştırdığımızda, iki grup arasında Petterson ve MR skorları bakımından anlamlı ilişki bulunmamıştı. Bu sonucun sekonder ve tersiyer profilaksi almış hasta sayısının çok olması nedeniyle ortaya çıktığı düşünüldü. Sekonder profilaksinin sonraki dönemlerde oluşabilecek kanamaları azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir ancak eklem fonksiyonu ve anatomisinin bozulmasının geri dönüşümsüz olduğu da bilinen bir gerçektir (57). Kreuz ve arkadaşlarının (58) yaptığı bir çalışma profilaksi öncesinde 3-6 eklem kanaması olan hastaların, başlangıçtaki eklem skorları normal olsa dahi, en sıkı profilaksi programı ile bile 3 yıl içinde artropati geliştirebildiklerini göstermiştir. Bu durumda Petterson ve MR skorlarının daha çok eklem kanaması henüz olmamış primer profilaksi alan erken çocukluk dönemi hastalarının uzun süreli izleminde, klinisyene hastada mevcut olan aktif hasarı gösterebileceğini düşündük. Bizdeki Petterson ve MR skorları arasında ilişki saptanmamasının bir nedeninin de sistemdeki tüm direk grafi ve MR görüntülerinin aynı tarihte olmaması ve bunların geçmiş tarihe ait olmasına rağmen anketlerin hasta ile karşılaştığı tarihte yapılması olarak düşünüldü.

Profilaksi alan hastalarımızın SF-36 anket parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol ve ağrı skorlarının profilaksi almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Diğer SF-36 alt parametreleri hastaların emosyonel durumlarını yansıtmaktaydı. Bu bulgular Royal ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmanın

bulgularına yakın idi. Royal ve arkadaşları 16 Avrupa ülkesinden 903 hemofili hastası ile yaptıkları bir çalışmada profilaktik tedavi alan hastalar ile sadece kanama olduğunda faktör tedavisi kullanan hemofili hastalarını SF-36 yaşam kalitesi anketini kullanarak karşılaştırmışlardı. Fiziksel fonksiyon, ağrı ve genel sağlık skor ortalamaları profilaksi alan grupta almayan gruba göre anlamlı oranda daha yüksek idi (fiziksel fonksiyon $p=0,02$, ağrı $p=0,001$ ve genel sağlık $p=0,001$). Profilaksi grubunda anlamlı bulunan fiziksel fonksiyon, ağrı ve genel sağlık skorlarının, bu skorların fiziksel rol skoru ile beraber hastaların fiziksel durumlarını daha iyi yansıtmalarına bağlandı. Ancak çalışmamızdaki hastaların şimdiye kadar kanamış olan eklem sayıları ile SF-36 alt skorları arasındaki ilişkiyi incelediğimizde genel sağlık skorunda çelişkili olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Mental sağlık skoruyla ilişki olmaması ve diğer alt skorlarla anlamlı ilişki saptanması ise diğer bulgularımızla uyumlu idi.

Eklem kanaması ve disfonksiyonu olan bir hastalıkta SF-36 anketinin kullanılıp, fiziksel durumu gösteren alt skorlar ile güçlü, diğer SF-36 alt parametreleri ile zayıf ilişki saptanmasını emosyonel ve mental skorları gösteren anket sorularının daha çok son 4 haftayı sorgulamasına bağlandı. Halbuki hemofilik artropati epizodlar halinde görülmekteydi ve son dört haftada hastalarda eklem kanamasının olmaması ya da eklemlerde ciddi bir hareket kısıtlılığının olmaması durumunda hastaların anketlerdeki ilgili soruları yüksek skorladığını düşündük. Ayrıca hastaların anketleri doldururken o günkü ruhsal durumlarının da anket sorularına farklı cevaplar vermelerine yol açtığını gözlemledik. Örneğin aç olan ya da o gün için hastanede uzun saatler beklemiş çocukların özellikle emosyonel ve mental sağlığı gösteren anket sorularını daha karamsar cevapladıklarını gördük. Böylece SF-36 anketinin literatürde belirtildiği gibi fiziksel hastalığı olan hastalıkları daha iyi değerlendirdiğini düşündük. Ancak hemofilik artropatinin kronik etkilerinin yanında epizodik komponentinin de olması nedeniyle SF-36 anketinin mental ve emosyonel değerlendirme yetersiz olduğunu ve hemofilide hastalık spesifik anketlerin kullanılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca yaklaşık 7 yaş ve altındaki hastaların anketteki sorulara yanıt veremediğini, anketin küçük yaşlardaki çocuklar için uygun olmadığını gördük. Erişkin hasta grubunda SF-36 anketi ile yapılan çalışmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı bulguların olması, bu anketin pediatrik gruptan ziyade erişkinlerde daha uygun bir anket olduğunu düşündürmektedir.

Radyoaktif sinovektomi ucuz, minimal invaziv ve kolay uygulanabilen, özellikle gelişmekte olan ve primer profilaksiyi ve gerekli faktörü yeterince temin edip kullanamayan ülkelerde sık kullanılan bir methodur. Özellikle kolay kanayan sinovial dokuyu fibrotik hale getirerek kırılğanlığın önlenmesi amaçlanır (2, 20, 37). Zülfikar ve arkadaşları 39 hastanın 69 eklemine radyoaktif sinovektomi uyguladıklarını bildirmişlerdir (60) (27 diz, 16 ayak bileği, 15 dirsek ve 2 omuz eklemi). Bizim çalışmamızda 18 hastanın 27 eklemine RAS yapılmış olup lokalizasyonları (13 diz, 8 ayak bileği, 6 dirsek eklemi) literatür ile uyumlu idi.

Radyoaktif sinovektomi oranı hemofili şiddetinin artması ile artmakta idi. Bu durum radyoaktif sinovektomi yapılan hastaların hastalıklarının ağırlık şiddeti nedeni ile daha kötü eklem bulgularına sahip olmalarına ve daha çok radyoaktif sinovektomi ihtiyacı duymaları şeklinde yorumlandı.

Hemofilide inhibitör gelişimi hastalığın mortalitesi, morbiditesi, artropati şiddeti, düşük yaşam kalitesi ve hastalığın maliyeti ile yakın ilişkilidir. Hemofili A hastalarının %10-30'unda faktör VIII'e karşı nötralizan antikor gelişebilir (1, 4). Karaman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hemofili A hastalarının %9,6'sında bir dönemde inhibitör geliştiğini, Kavaklı ve arkadaşları ise yaptıkları çok merkezli bir çalışmada hemofili A hastalarının %11,2'sinde ve ağır hemofili A hastalarının %15,8'inde kalıcı inhibitör geliştiğini görmüşlerdir (37, 61). Bizim çalışmamızda sadece hemofili A hastalarında inhibitör gelişmişti ve herhangi bir dönemde inhibitörü olan hasta oranı %19 idi. Sadece ağır hasta grubunda inhibitör mevcuttu ve bulgularımız genel olarak literatür ile uyumlu idi. Ancak bizim çalışmamızdaki kalıcı inhibitörü olan hemofili A hasta oranı (%5,3) literatürden düşük idi. CANAL çalışmasında (Concerted Action on Neutralizing Antibodies in severe hemophilia A) yaşamın ilk ayında faktör ile karşılaşarlarda %41 oranında görülen inhibitör oranı, ilk olarak 18. ayda karşılaşarlarda %18 olarak bulunmuştur. Ayrıca profilaktik tedavi alanlarda kanadıkça tedavi alanlara göre daha az inhibitör görülmüştür (62). Kavaklı ve arkadaşlarının (61) Türkiye'de yaptığı çok merkezli çalışmaya göre inhibitörlü hasta sayısının düşük olmasını, merkezimizde primer profilaksiye engel olmayacak şekilde, erken yaşta gereksiz faktör kullanımından kaçınmamıza ve sekonder profilaksi almış hastaların erken yaşta faktör ile karşılaşmamasına bağlandı. Ayrıca laboratuvar olarak

gösteremediğimiz halde bu farklılıkta hastaların genetik yapısının da rol aldığını düşünmekteyiz.

Eğitimde aksama hemofili hastalarında önemli bir sorundur. Woolf ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 26 hemofili hastası çocuğun okul performansları incelenmiş, yıllık ortalama 18 gün okula gelmedikleri, 16 hastanın yapılan testte ortalamanın altında başarı gösterdikleri görülmüştür. Okul başarısızlığı, hastalığın şiddeti ya da okula gidilmeyen gün sayısı ile ilişkili bulunmamıştır (63). Bizim çalışmamızda eğitimde yıl kaybı olan bir tane orta şiddetteki hemofili B hastası hariç hepsi (8 hasta) ağır şiddette hemofili A hastası idi ve okul çağındaki hastaların %18'inde eğitimde aksama mevcuttu. Çalışmamızda profilaksi alan grup ile kanama olduğunda tedavi alan grup arasında eğitimde aksama bakımından fark görülmedi. Verma ve arkadaşları 2013'de yaşları 1-10 yaş arasında değişen 21 hasta ile (11 kişi profilaksi alan, 10 kişi kanadığında tedavi gören) bir çalışma yapmışlardır. Yıllık okula devamsızlık gün medianı profilaksi grubunda 3 (min:0, max:30) ve kanama olduğunda faktör kullanan grupta 25 (min:2, max:70) olarak gelmiş ve anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur (64). Benzer bulgular Çin çalışmasında da mevcut olup profilaksi alan grupta okula gitmeme ortalaması 1,4 gün iken diğer grupta 20,4 gün olarak saptanmıştır (65). Bizim çalışmamızda ise okul başarısızlığındaki kriter yıl kaybı olarak kabul edilmişti. Hastalar gerek profilaktik tedavilerini yaptırmak için, gerek kanama nedeni ile olan fiziksel ve ruhsal problemler nedeni ile okula devamsızlık yaptıklarını sözel olarak belirtmişlerdi ancak bu genel olarak yıl kaybına sebep olmamıştı. Hastalarımızın hemen hepsi profilaktik faktör uygulamasını evinde almaktaydı ve bu da hastaların okuldaki devamsızlık günlerini azaltmada önemli bir faktör idi.

Beyin kanaması hemofili hastalarındaki en ağır kanama şekli olup, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Bu tip kanamalarda gecikmeden faktör uygulaması yapılmalıdır. Beyin kanamasının travma olmadan dahi olabileceği unutulmamalı ve ciddi baş ağrılarında uyanık olunmalıdır (37). Özgönenel ve arkadaşlarının (66) 84 hemofili hastasının 5 yıllık dönemde acil servise gelme nedenlerini incelediği bir çalışmada hastaların 5'inde (%5,9) beyin kanaması görülmüştür. Bizim çalışmamızda beyin kanaması hastaların 8'inde (%10,8) mevcuttu. Sadece 1 hastada travma öyküsü olmadan beyin kanaması görülmüştü ve hepsi 3 yaşından önce olmuşken bir tanesinin kanaması 7 yaşında iken olmuştu. Genç yaş hemofilide beyin kanaması için risk

faktörüydü ve bulgularımız beyin kanamasının hemofilide görülebilen %1,9-12 oranındaki prevalansı ile uyumlu idi (7).



6. SONUÇ

- Bu çalışmaya hemofili A, hemofili B ve vWF hastalığı olan toplamda 74 hasta katıldı.
- Hastaların 57'si (%77) hemofili A, 9'u (%12,1) hemofili B ve 8'i (%10,8) vWF hastası idi.
- Hemofili A hastalarının 2'si (%3,5) hafif, 3'ü (%5,2) orta ve 52'si (%91,3) ağır şiddette idi.
- Hemofili B hastalarının 1'i (%11,1) hafif, 3'ü (%33,3) orta ve 5'i (%55,6) ağır şiddette idi.
- vWF hastalarının 3'ü (%37,5) hafif, 3'ü (%37,5) orta ve 2'si (%25) ağır şiddette hastalığa sahip idi.
- Beklendiği üzere X'e bağlı resesif geçiş nedeni ile hemofili hastalarının hepsi erkek idi. vWF hastalarının ise 2'si (%25) kız hasta idi.
- Hastaların 51'i (%68,9) düzenli profilaktik faktör tedavisi alıyordu. Tüm hemofili A hastalarının 45'i (%78,9), ağır hemofili A hastalarının 44'ü (%84,6), hemofili B hastalarının 5'i (%55,5) ve vWF hastalarının 1'i profilaksi almakta idi.
- Anket parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol ve ağrı skorları profilaksi alan grupta profilaksi almayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi (fiziksel fonksiyon $p=0,008$, fiziksel rol $p=0,005$, ağrı $p=0,042$).
- Hemofili A ve B hastalıkları vWH'den daha fazla eklem kanamasına sebep olmaktadır. Hastalıkların ağırlık şiddeti arttıkça hedef eklem sayıları da anlamlı olarak artmaktadır ($p=0.002$).
- Hastaların kanamış olan eklem sayısı ile SF-36 yaşam kalitesi alt ölçeklerinin tamamı ters orantılı idi. Kanamış eklemlerden elde edilen Petterson skorlaması ile anketteki parametrelerden mental sağlık skoru haricindeki tüm parametreler (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol) arasında ters ilişki mevcuttu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Çalışmadaki hastalarda toplamda 79 hedef eklem tespit edildi en çok kanayan eklemleri diz (%40,5), ayak bileği (%29,1) ve dirsek (%27,8) idi. Kanamaların

%49,4'ü sağ tarafta, %50,6'sı sol tarafta, %69,6'sı alt ekstremitede ve %30,4'ü üst ekstremitede idi.

- Çalışmadaki hastaların 18'ine toplamda 27 radyoaktif sinovektomi işlemi uygulanmış idi. Bu hastaların 15'i hemofili A, 2'si hemofili B ve 1'i vWF hastası idi.
- Radyoaktif sinovektomi yapılan hasta oranı hastalıkların şiddeti arttıkça artmakta idi. Hemofili A hastalarında radyoaktif sinovektomi yapılma oranı diğerlerine göre anlamlı fazla idi ($p<0,001$).
- Verilen faktöre karşı inhibitör sadece ağır şiddetteki hemofili A hastalarında görüldü. Hemofili A hastalarının 3'ünde (%5,3) kalıcı inhibitör ve %14'ünde geçici inhibitör mevcut idi. Geçici inhibitörlerin hepsi düşük titrajlı idi.
- Hemofili hastalarının 8'inde (%12,1) beyin kanaması mevcuttu ve bunların 7'si ağır şiddette hemofili A hastası ve 1'i orta şiddette hemofili B hastası idi. vWF hastalarından beyin kanaması olan yoktu. Bir ağır hemofili A hastasının kanaması travma öyküsü olmadan gerçekleşmişken diğerleri travma sonrası olmuştu. Hastalıkların şiddeti ile beyin kanama sıklığı arasında anlamlı ilişki mevcut idi ($p=0,034$).
- Hastaların eğitim durumları incelendiğinde 9'unun (%12,2) hastalık nedeni ile eğitime ara verdiği ya da yıl kaybına uğradığı görüldü. Bunların 8'i hemofili A ve 1'i hemofili B hastası idi ve hemofili A hastalığı hemofili B'ye göre anlamlı şekilde fazla eğitimde aksamaya sebep olmakta idi ($p=0,02$).
- Hemofili hastaları doğumdan itibaren gerek beyin kanaması gerek eklem ve organ kanamaları bakımından ciddi risk altındadır. Bu kanamalar sonucunda mortalite ya da kişinin yaşamını ömür boyu etkileyecek fonksiyon bozuklukları görülebilir. Bunlar fiziksel etkilenmeyle beraber hastanın ve yakınlarının ruhsal durumunu, hastanın eğitimini, iş ve aile hayatını da yakından etkileyebilir. Bizim amacımız bu hastalıkları erken tanıma ve tanı sonrasında en iyi desteği verebilmek olmalıdır. Hemofili hastalarında ağırlık şiddeti göz önünde bulundurularak profilaksi önceliğimizdir. Hastaların eklem bulgularının incelenmesi ve önlemler alınması ileri yıllardaki sorunları önlemek amacı ile mutlaka gereklidir. Bunun için kanaması olan eklemlerin direk grafi ve gerekirse MR ile değerlendirilmesi ve skorlamasının yapılması gereklidir. Bunun yanında

hastanın kendisini nasıl gördüğünü ve nasıl hissettiğini gösteren yaşam kalitesi anketleri de bizlere yol gösterici olacaktır. Bu çalışma ünitemizde yaşam kalitesi anketi kullanılarak yapılmış ilk çalışmadır. Hastalara polikliniklerde düzenli olarak toplumumuza uygun özellikteki yaşam kalitesi anketleri yapılarak tedavi planı belirlenebilir. Özellikle küçük çocuklar için ailelerinin kaygılarını, hastalığa ve hastalarına bakışını yansıtabilecek yaşam kalitesi ölçekleri geliştirilmelidir.



7. KAYNAKLAR

- 1- Boggio L. Hemofililer: Klinik bulgular tanı ve tedavi. Hematolog 2012; 2:24-50.
- 2- Simpson L. Von Willebrand hastalığı: Klinik bulgular, tanı ve tedavi. Hematolog 2012; 2:82-93.
- 3- Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumor. Int Orthop. 1995; 19: 225-260.
- 4- Suchitra S, Acharya M.D. Hemostatic Disorders. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed., Academic Press is an imprint of Elsevier, London, UK. 2011: 395-416.
- 5- Zülfikar B. Hemofili.11. Uluslararası Türkiye Hemofili Kongresi, İstanbul, özet kitabı. 2014 giriş sayfası
- 6- Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. Semin Thromb Hemost. 2012; 38:727.
- 7- Witmer C. M. Low mortality from intracranial haemorrhage in paediatric patients with haemophilia. Haemophilia. 2015; 21:359-363
- 8- Bithell TC. Hereditary Coagulation Disorders. In: Lee GC, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukene JN (eds): Wintrobe's Clinical Hematology, 9th edition. Philadelphia Lea and Febiger. 1993: 1422-1472.
- 9- Demir M. Temel Koagülasyon Testleri ve Ayırıcı Tanı. 8. Ulusal Hemofili Kongresi, Antalya, özet kitabı 2011: 34-43.
- 10- World Federation of Hemophilia 2016. Types of prophylaxis. www.wfh.org/en/abd/prophylaxis/types-of-prophylaxis.
- 11- Acharya SS. Hemophilic joint disease-current perspective and potential future strategies. Transfus Apher Sci. 2008; 38:49-55.
- 12- Gürçay E, Ekşioğlu E, Çakıcı A. Hemofilik Artropati ve Rehabilitasyon, Artroplastik Artroskopik Cerrahi/ Journal of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery 2003; 4:188-193.
- 13- Resnick D. Bleeding Disorders. In Bone and Joint Imaging. Philadelphia, WB Saunders, 1989;715-724.
- 14- Furie B. S.A. Limentani, and C.G. Rosenfield, A Practical Guide to the Evaluation and Treatment of Hemophilia. Blood, 1994; 84:3-9.

- 15- Roosendaal G. And F.P. Pathogenesis of Hemophilic arthropaty. *Hemophilia*, 2006; 12:117-121.
- 16- Wen, F.Q. et al. C-myc Proto-oncogene Expression in Hemophilic Synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood*, 2002; 100:912-916.
- 17- Raffini L. And C. Modern management of hemophilic arthropaty. *Br J Haematol*, 2007; 136:777-787.
- 18- Balkan C, Demir M. Hemofili tanısı. *Türk Hematoloji Derneği Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu* 2011: 5
- 19- Küpesiz A. Hedef Eklem ve Kronik Sinovitli  ocuğa Yaklaşım. 8. Ulusal Hemofili Kongresi, Antalya,  zet kitabı. 2011: 71-73.
- 20- Türkmen C. Radyosinovektomi. 7. Ulusal Hemofili Kongresi, İstanbul,  zet kitabı. 2010: 65-67.
- 21- Kulkami MV, Drolshagen LF, Kaye JJ. MR imaging of hemophilic arthropaty. *J Comput Asisit Tomogr*. 1986; 10:445-449.
- 22- Erlemann R, Pollmann H, Vestring T. The MR tomography of hemophilic osteoarthropathy with special reference to the synovial and chondrogenic changes. *Rofo*. 1992; 156:270-276.
- 23- De Palma AF. Hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*. 1967; 52:145-165.
- 24- Wood K, Omer A, Shaw MT. Haemophilic arthropathy. A combined radiological and clinical study. *BR J Radiol*. 1969; 42:498-505.
- 25- Petterson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980: 153-159.
- 26- Erlemnn R, Rosenthal H, Walters EM, Almeida P, Calleja R. Reproducibility of the petterson scoring system. An interobserver study. *Acta Radiol*. 1989; 30:147-151.
- 27- Greene WB, Yankaskas BC, Guilford WB. Roentgenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. *J Bone Joint Surg Am*. 1989; 71:237-244.
- 28- Wyld PJ, Dawson KP, Chisholm RJ. Ultrasound in the assessment of synovial thickening in the hemophilic knee. *Aust NZ J Med*. 1984; 14:678-680.
- 29- Baunin C, Railhac JJ, Younes I, et al. MR imaging in hemophilic arthropathy. *Eur J Pediatr Surg*. 1991; 1:358-363.

- 30- Pettersson H, Ahlberg A. Computed tomography in hemophilic pseudotumor. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1982; 23:453-457.
- 31- Hermann G, Gilbert MS, Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:119-123.
- 32- B. Lundin, P. Babyn, A.S.Doria, R Kılcoyne, R Ljung, S. Miller and H. Pettersson on behalf of the international prophylaxis study group; Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy: *Haemophilia* 2005; 11:109-115.
- 33- Sarper N. Hemofilide Yaşam Kalitesi. 8. Ulusal Hemofili Kongresi kitapçığı, Antalya. 2011: 74-77.
- 34- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36 -item Short-Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med care*. 1992; 30:473-483.
- 35- Sadler JE, Mannucci PE, Berntorp E, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2000: 84-160.
- 36- Timur AA. Molecular Pathology and Management of Hemophilia A in Turkish Families., Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul, doktora tezi 1999.
- 37- Karaman K, Akbayram S, Garipardıç M, et al. Diagnostic evaluation of our patients with hemophilia A: 17-year experience. *Turk Pediatri Ars*. 2015; 50: 96-101.
- 38- Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2010; 8:421.
- 39- Venkateswaran L, Wilimas JA, Jones DJ, et al. Mild hemophilia in children: prevalence, complications and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:32.
- 40- Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA. Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5:378-85.
- 41- Molho P, Rolland N, Lebrun Tet al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. *Haemophilia* 2000; 6:23-32.
- 42- Fischer K, Nijdam A, Holmström M, et al. Evaluating outcome of prophylaxis in haemophilia: objective and self reported instruments should be combined. *Haemophilia* 2016; 22:80-86.

- 43- Aznar J.A, Magallon M, Querol F, et al. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000; 6: 170–176.
- 44- 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.
- 45- Rodriguez-Merchan EC. Common orthopedic problems in hemophilia. *Hemophilia* 2000; 5:53-60.
- 46- Payal V, Sharma P, Goyal V, et al. Clinical profile of hemophilia patients in Jodhpur Region. *Asian J Transfus Sci* 2016; 10:101-104.
- 47- Mulder K, Llinas A. The target joint. *Haemophilia* 2004; 10:152–156.
- 48- Ozkan S. Van ili ve çevresindeki hemofili hastalarının eklem muayeneleri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, tıpta uzmanlık tezi* 2011.
- 49- Dalyan M, Tuncer S, Kemahlı S. Hemophilic arthropaty:evaluation of clinical and radiological characteristics and disability. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 205-209.
- 50- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357:535.
- 51- Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9:700.
- 52- Bezgl F. Hemofili tedavisi. Türkiye Hemofili Derneği. www.turkhemoder.org/sayfa/10/hemofili-nedir.
- 53- Taki M, Shirahata A. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. *Haemophilia* 2009; 15:78-82
- 54- Rossbach HC. Review of antihemophilic factor injection for the routine prophylaxis of bleeding episodes and risk of joint damage in severe hemophilia A. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6:59-68.
- 55- Gilbert MS. Propylaxis: Musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*, 1993; 30:3-6.
- 56- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980: 153-159.

- 57- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol.* 1994;47:113–117.
- 58- Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia.* 1998; 4:413–417.
- 59- Royal S, Schramm W, Berntorp E. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8:44-50.
- 60- Zulfikar B, Taser O, Kizir A, et al. Radioactive synovectomy in hemophiliacs. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul, 2003: 63.
- 61- Kavakli K, Aktuğlu G, Kemahlı S, et al. Inhibitor screening for patient with hemophilia in Turkey. *Turk J Hematol.* 2006; 23:25–32.
- 62- Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109:4648–4654.
- 63- Woolf A, Rappaport L, Reardon P, et al. School functioning and disease and severity in boys with haemophilia *J Dev Behav Pediatr* 1989 ; 10:81-85.
- 64- S.P. Verma, T.K. Dutta, S. Mahadevan et al. A randomized study of very low-dose FVIII prophylaxis in severe haemophilia- A success story from a resource limited country. *Haemophilia* 2016 (doi: 10.1111/hae.12838).
- 65- Wu R, Luke KH, Poon MC et al. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe an moderate haemophiliac children; a pilot study in China. *Haemophilia* 2011; 17:70-74.
- 66- Özgenel B, Zia A, Callaghan U, Chitlur M, Rajpurkar M, Lusher J. Emergency department visits in children with hemophilia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:1188–1191.

