HEMOFİLİK ÇOCUKLARDA KAS İSKELET SİSTEMİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN ve İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Assessment of Musculoskeletal Changes and Related Factors in Children with Hemophilia

1Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana
Bilim Dalı, Erzurum

2Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim
Dalı, Erzurum

3Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Ana Bilim Dalı, Erzurum

4Sakarya Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Hematoloji-
Onkoloji Bilim Dalı, Sakarya

Sorumlu yazar yazışma adresi:
Mustafa BÜYÜKAVCI. Sakarya
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı,
Sakarya, Türkiye

E-mail: buyukavci@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 05.05.2020

**Yayın hakları Güncel Pediatri'ye
aittir.**

Güncel Pediatri 2020;18(2):263-75

Büşra Demir(0000-0001-7957-8734)¹, Zuhale Keskin Yildirim(0000-0001-8689-4014)², Suat Eren(0000-0002-7379-6922)³, Mustafa Büyükcavci(0000-0002-9054-3134)⁴

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, hemofili tanısı ile takip edilen hastaların kas-iskelet sistemindeki hasarlanmayı ve bununla ilişkili olan faktörleri saptamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Araştırmaya hemofili tanılı 35 hasta dahil edildi. Bunlardan hedef eklemi gelişmiş olan hastalar saptanarak fizik muayene, kanama ve radyolojik skorlamalar ile bu eklemlerin hasarlanma düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca olguların tedavi şekilleri, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve serum D vitamini düzeylerinin hem hedef eklem gelişmesindeki rolü hem de eklemlerdeki hasarlanma düzeyiyle ilişkileri araştırıldı.

BULGULAR: Hastalarımızın 12'sinde (%34,2) hedef eklem gelişmiş olduğu gözlemlendi. Hedef eklemi olan ve olmayan gruplar arasında KMY, serum D vitamini düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu. Hedef eklemi olan hastaların %50'sinde serum D vitamini düzeyi normalden daha düşükken %17'sinde KMY Z-skoru -2'nin altında idi. KMY ile fizik muayene skorlaması, radyolojik skorlama ve D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Aynı zamanda D vitamini düzeyi ile fizik muayene skorlaması ve radyolojik skorlama arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak fizik muayene ve radyolojik skorlamalar birbiriyle anlamlı düzeyde ilişkiliydi. KMY ve serum D vitamini düzeyinin hastaların yaşı, hemofilinin türü ve hastalığın ağırlığından etkilenmediği tespit edildi. Hiçbir hastamızda demir eksikliği anemisi gözlemlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hemofilik olgularımızın yaklaşık 1/3'ünde hedef eklem geliştiği gözlemlendi. Ayrıca bu eklemlerde farklı düzeylerde

hasarlanmanın olduğu fiziksel ve radyolojik olarak saptandı. Hepsisi ağır hemofili tanısıyla izlenen bu olgularda hedef eklem gelişmesi ve artropatinin derecesiyle KMY ve serum D vitamini düzeyinin bir ilişkisi olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: hemofili, hedef eklem, kemik mineral yoğunluğu, D vitamini

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to investigate the musculoskeletal changes and related factors in children with hemophilia.

MATERIALS and METHODS: Thirty-five children with hemophilia enrolled the study. Joint damage and its stage were evaluated by using physical examination, hemorrhage and radiological scoring in patients with target joints. In addition, the role and association of the treatment modalities, bone mineral density (BMD) and serum vitamin D levels of the patients in both target joint development and the stage of the damage were evaluated.

RESULTS: Target joint was detected in 34.2% of the patients. BMD and serum vitamin D levels were similar in both groups with and without target joints. Vitamin D levels were lower than normal in 50% of the patients and BMD values were lower than normal (Z-score<-2) in 17% of the patients with target joint. No significant correlation was determined between BMD and physical examination scoring, radiological scoring or serum vitamin D levels. At the same time, there was no significant correlation between the serum vitamin D level and physical examination or radiological scoring. However, physical examination and radiological scorings were significantly correlated. BMD and vitamin D levels were not affected by patient's age, type of hemophilia or severity of disease. No iron deficiency anemia was observed in patients.

CONCLUSIONS: Target joint was detected in approximately 1/3 of the children with hemophilia. Different stages of the injuries were detected in these joints by physical and radiological examinations. BMD and serum vitamin D levels had no association in development of target joint and the stage of the damage in these patients with severe hemophilia.

Key words: hemophilia, target joint, bone mineral density, vitamin D

GİRİŞ

Hemofili A ve B; X kromozomu ile ilişkili resesif kalıtım gösteren hastalıklar olup, en sık görülen ve en fazla kas-iskelet sistemi problemine yol açan konjenital koagülasyon faktör eksiklikleridir [1-3]. Hemofilide en yaygın kanama kas-iskelet sistemi içine olmaktadır. Kanamalar sonucu oluşan artropati bu hastalıkta en yaygın görülen komplikasyondur [4]. Faktör seviyesi ≤ 1 olan hastaların %90'ında kronik dejeneratif değişikliklerin olduğu bilinmektedir [5]. Dirençli intraartiküler kanama eklemlerde ve kemikte progresif değişiklikler sonucu hemofilik artropatinin oluşmasına yol açmaktadır [6]. Erken yaşta başlanan profilaktik tedavi, düzenli takip ve rehabilitasyon uygulamalarına rağmen hemofilik artropatinin gelişiminin önüne geçilemediği tespit edilmiştir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, zamanında ve yeterli tedavi edilmeyen hemofili olgularının engellilik yönünden yüksek potansiyele sahip oldukları aşıkardır [7]. Hemofilik artropati, hastalarda fiziksel sorunların yanı sıra ekonomik ve psikolojik anlamda da problemlerin görülmesine neden olmaktadır. Hastalarda ağır eklem deformiteleri, eğitimlerindeki aksamalar, iş gücü kayıpları, sportif aktivitelerde seçici davranma ve yüksek maliyet gerektiren tedaviler gibi nedenlerle bazı psikolojik sorunlar da gözlemlenmiştir [8].

Biz bu çalışmada, hemofili tanısıyla takip edilen hastaların kas-iskelet sistemindeki hasarlanmayı retrospektif olarak değerlendirerek, bu hasarlanmayla ilişkili olan faktörleri saptamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, hemofili A veya hemofili B tanısıyla izlenen toplam 35 hasta dahil edildi. Kesitsel tipte tanımlayıcı araştırma olarak planlanan çalışmada hastaların yaşı, faktör düzeyi, aile öyküsü, tanı esnasındaki klinik bulgusu, en sık görülen klinik bulgusu, operasyon geçirip geçirmediği, radyoaktif sinovektomi öyküsü ve inhibitör olup olmadığı hasta dosyasındaki kayıtları incelenerek değerlendirildi.

Altı ay içinde üç kez veya daha fazla sayıda aynı eklemlerde kanama oluşmuşsa o eklem 'hedef eklem' olarak kabul edildi [9]. Hedef eklemler, Dünya Hemofili Federasyonu'nun Kas-İskelet

Sistemi Komitesi tarafından geliştirilen fizik muayene ve radyolojik skorlama parametreleri kullanılarak değerlendirildi [10, 11].

Hedef eklemi olan hastalarda fizik muayene skorlaması aynı kişi tarafından yapıldı. Bu değerlendirmede aksiyel deformite (vücudun uzunlamasına eksenindeki deformite) ve fleksiyon kontraktürünün boyutlarının belirlenmesinde goniometre kullanıldı. Transvers eksen (yere paralel geçen eksen) normal eklem hareket açıklığı (EHA) değeri diz için 135°, dirsek için 150° ve ayak bileği için 70° (20° dorsifleksiyon ve 50° plantar fleksiyon) olarak kabul edildi. Eklem hareket açıklığındaki kaybı % cinsinden belirlemek için aşağıdaki formülden yararlanıldı [11].

Hareket kaybı (%) = (Ölçülen eklem hareket açıklığı/ Normal eklem hareket açıklığı) x 100

Hastaların hedef eklemine yönelik çekilmiş olan direk grafilerinin radyolojik skorlamaya uygun olarak değerlendirilmesi aynı radyolog tarafından yapıldı.

Hastalarımızda iskelet sistemi yapısal değişikliklerini değerlendirmek için kemik mineral yoğunluğu (KMY) kullanıldı. Çalışmamızda kemik mineral yoğunluğu L1-L4 lumbal vertebradan DEXA yöntemiyle Hologic Discovery 85555 QDR serisi cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümlerin sonuçları total Z skoruna göre değerlendirilmiştir.

Yirmibeş hidroksi vitamin D (25-OH vit D3) düzeyleri için ölçümler, chemiluminescent yöntemi ile Cobas E 601 Japon menşeli otoanalizörde yapıldı. 25-OH vit D3 vitamini düzeyi 20-32 ng/ml yeterli düzeyde ve <20 ng/ml ise eksiklik olarak kabul edildi [12].

Tedavi şekline göre hastalar “kanadıkça tedavi uygulanan” ve “profilaksi alan” olmak üzere 2 grupta incelendi. Profilaksi tedavisi de primer ve sekonder olmak üzere 2’ye ayrıldı. İki yaşından önce olmak üzere ilk eklem kanamasından sonra başlanan ve uzun süreli (yılda en az 46 hafta) düzenli aralıklarla (haftada bir-üç) tedavi uygulanan hastalar primer profilaksi; bu kriterlerin tamamına uymayan ancak uzun süreli (yılda en az 46 hafta) düzenli aralıklarla (haftada iki-üç) faktör replasmanı uygulanan hastalar da sekonder profilaksi olarak kabul edildi [13].

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında “student-t” testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise “Ki-Kare” testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık p < 0.05 düzeyinde değerlendirildi. Çalışma öncesinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, hemofili tanısı almış toplam 35 hastanın (34 erkek, 1 kız) bulguları değerlendirildi. Olguların tanı yaşı 1-192 ay arasında (ortanca yaş 40 ay) olup değerlendirme sırasındaki yaşları 11 ay ile 240 ay arasında (ortanca yaş 120 ay) idi. Ortalama izlem süresi 48 ay (1-180 ay arasında) idi. On iki olgunun (%34,3) soy geçmişinde hemofili tanılı birey bulunurken, 23'ünde (%65,7) aile öyküsü yoktu. Hastaların çoğunluğu Hemofili A tanısı almış ağır hemofilik çocuklardı (Tablo 1).

Tablo 1. Hemofili Tipi ve Ağırlığına Göre Hastaların Dağılımı

Hemofili Tipi	Sayı (%)
Hemofili A	29 (82,9)
Hafif	1 (2,9)
Orta	6 (17,1)
Ağır	22 (62,9)
Hemofili B	6 (17,1)
Hafif	1 (2,9)
Orta	2 (5,7)
Ağır	3 (8,6)

Olguların %62,9 (22 olgu) gibi önemli bir kısmı düzenli olarak faktör replasmanı yapılan yani profilaksi alan çocuklardı. Bunların 4'ü (%11,4) primer profilaksi, 18'i (%51,4) ise sekonder profilaksi almaktaydı. Profilaksi alan hastaların ikisi (%5,7) haftada bir gün, 15'i (%42,9) haftada iki gün ve 5'i (%14,3) haftada üç gün şeklinde profilaksi almaktaydı. On üç hastaya (%37,1) ise kanadıkça tedavi verilmekteydi.

Hastalarımızın ağır hemofilik olan 12'sinde (%34,2) hedef eklem gelişmiş olup yapılan fizik muayene değerlendirme skorlaması 0 ile 8 arasında değişmekteydi. Sekiz olgu 5 ve üzerinde skorlama almıştı. Bir olgumuz kontrollere gelmediği için değerlendirilemedi. En çok etkilenen eklem ayak bileği iken (5 olgu), bunu dirsek (4 olgu) ve diz (3 olgu) eklemleri izlemekteydi. Hedef eklemi olan 12 olgunun verileri incelendiğinde 3 (%25) olgunun Hemofili B, 9 (%75) olgunun ise Hemofili A tanısıyla takip edildiği görüldü. Hedef eklemi olan hastalarımızın %8'inde profilaksi tedavisine rağmen yeni hedef eklem gelişimi tespit edilirken geri kalan %92

hastamızda ise yeni hedef eklem oluşmadı. Hedef eklemi olmayan hastalarımızın ise %43'ü düzenli profilaksi alırken %57'sine kanadıkça faktör tedavisi uygulanmaktaydı.

Hedef eklemi olan hastaların D vitamini %50'sinde normaldi. KMY ise hastaların %50'sinde Z-skoru>-1, %33'ünde Z-skoru -2<Z<-1 ve %17'sinde ise Z-skoru<-2 idi. Hedef eklemi olan ve olmayan hastalar arasında KMY ve D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında, hem KMY (p=0,890) hem de D vitamini düzeyinde (p=0,960) anlamlı bir fark yoktu.

Hedef eklemi olan hastalar incelendiğinde KMY ile fizik muayene skorlaması (p=0,740) ve radyolojik skorlama (p=0,190) arasında anlamlı bir ilişki yoktu. KMY ve D vitamini düzeyi (p=0,550) arasında da bir ilişki tespit edilemedi. D vitamini düzeyi ile fizik muayene skorlaması (p=0,100) ve radyolojik skorlama (p=0,300) arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak fizik muayene ve radyolojik skorlamalar arasında pozitif bir korelasyon (p=0,07, r=0,75) mevcuttu. Beş olguda hedef eklemeye yönelik radyoaktif sinovektomi tedavisi uygulanmıştı. Bir olguda da takip sırasında geçici yüksek titreli inhibitör gelişmişti. Olgularda hedef eklem saptanmasıyla fizik muayene ve radyolojik skorlamaların yapıldığı değerlendirme arasında ortalama 61 ay olduğu (1-144 ay) gözlemlendi. Bu 12 olgunun hepsi sekonder profilaksi almaktaydı. Dört hasta sekonder profilaksi için rekombinant ürün kullanmaktaydı. Üç (%25) olgu haftada üç kez profilaksi alırken 9 (%75) olgunun haftada iki kez profilaksi aldığı belirlendi. (Tablo 2).

Tablo 2. Hedef Eklemi Olan Hastaların Özellikleri

No	Yaş (ay)	Hemofili Tipi	Tedavi	Haftada Kaç Gün Profilaksi Alıyor	Kullandığı Faktör Türü	Radyoaktif Sinovektomi	İnhibitör	FMS	RS	KMY (Z-skor)	D Vit* (ng/ml)	Hedef Eklem
1	180	B	S	3	P	H	N	6	5	-1,0	18,3	Sol dirsek
2	216	A	S	2	K	H	N	5	6	-0,9	24	Sağ dirsek
3	180	B	S	2	P	H	N	5	12	0,5	18,9	Sol ayak bileği
6	132	A	S	2	K	E	N	8	8	-2,7	4,6	Sağ diz
7	156	A	S	2	K	H	N	5	7	-0,1	35,7	Sol ayak bileği
8	156	A	S	3	K	H	P*	4	7	-0,6	21,8	Sağ diz
9	180	B	S	2	P	E	N	2	2	-1,2	31,2	Sol diz
13	204	A	S	3	K	E	N	?	?	-2,0	20,2	Sağ ayak bileği
14	168	A	S	2	1*	E	N	7	8	-0,9	4,3	Sol ayak bileği
19	48	A	S	2	1*	H	N	0	3	-1,4	27,8	Sağ ayak bileği
27	96	A	S	2	1*	E	N	8	9	-2,0	16,8	Sağ dirsek
31	240	A	S	2	2*	H	N	6	5	-2,1	10,3	Sağ dirsek

A; Hemofili A, B; Hemofili B, D Vit*; D vitamini düzeyi, E;Evet, FMS; Fizik muayene skorlaması, H; Hayır, K; Karışık, KMY; Kemik mineral yoğunluğu, N; Negatif, P; Plazma kaynaklı, P*; Pozitif, RS; Radyolojik skorlama, S; Sekonder profilaksi, 1*; 1. kuşak rekombinant, 2*; 2. kuşak rekombinant

Olgularımızda KMY'nin ortalama Z-skoru değeri -1,1 (-4,2 ile 1,8) idi. Beş hastada (%14,3) Z-skoru <-2, 13'ünde (%37,1) Z-skoru -2 ile -1 arasında ve 17'sinde (%48,6) ise Z-skoru >-1 idi. Düşük kemik mineral yoğunluğuna (Z-skoru <-2) sahip 5 hastanın üçünde D vitamini düzeyi normalden düşüktü. Ağır Hemofili A tanısı ile takip edilmekte olan bu olguların ikisi kanadıkça tedavi alırken diğer 3 olguya düzenli profilaksi uygulanmaktaydı. D vitamini düzeyi normalin altında olan olgulardan ikisinde hedef eklem mevcuttu. Olguların hiç birinde kırık öyküsü yoktu.

Sol kolda kırık olan bir hastanın KMY'sine bakıldığında Z-skoru -2 iken, femur proksimalinde kırık olan hastanın ise -1,9 idi. D vitamini sol kolda kırık olan hastada 20,2 ng/ml iken diğer hastada 11,9 ng/ml ile normalden düşüktü.

Kemik mineral yoğunluğuna göre hastalar Z-skoru<-1 ve Z-skoru>-1 olarak 2'ye ayrıldığında bu iki grup arasında ortalama yaş ve serum D vitamini düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Ağır hemofilik olguların oranları da her iki grupta benzerdi (Tablo 3).

Tablo 3. Kemik Mineral Yoğunluğuna (Z-skoru) Göre Hastaların Sınıflandırılması

	Z-skoru <-1 n=18	Z-skoru >-1 n=17	p değeri
Yaş (Ay), Ort±SD	110,7± 69,87	138,8±54,38	0,19
(min-maks.)	(11 -240)	(20-216)	
D vit (ng/ml), Ort±SD	25,80±14,64	18,80±9,06	0,1
(min-maks.)	(3-58,7)	(3- 35)	
Ağır Hemofili, Sayı (%)	12 (66,6)	13(76,5)	0,6

Bu bulgular KMY'nin, serum D vitamini düzeyi, yaş ve hemofilinin ağırlığından etkilenmediği şeklinde yorumlandı. Olgularımızın ortalama serum D vitamini düzeyi 22,4±12,5 ng/ml (3-58,7) idi. On sekiz (%51,4) hastamızda serum D vitamini düzeyi normal sınırlarda iken 17 (%48,6) olguda eksiklik (<20 ng/ml) vardı. Her iki grubun yaş ortalamaları benzerdi. D vitamini düzeyi düşük ve yüksek olan grupların ortalama KMY değerleri arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktu. D vitamini düzeyi düşük olan gruptaki 3 (%17,6) hastada KMY Z-skoru değeri <-2 iken, D vitamini düzeyi normal olan olguların 2'sinde (%11,1) Z-skoru değeri <-2 idi (Tablo 4). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, serum D vitamini düzeyleri ile KMY Z-skoru arasında anlamlı bir ilişki yoktu (r=-0,20, p=0,230).

Tablo 4. D vitamini Düzeyine Göre Olguların Karşılaştırılması

	Normal (>20 ng/ml) n=18	Düşük (<20 ng/ml) n=17	p değeri
Yaş (Ay), Ort±SD	107±71,7	141±49,7	0,11
(min-maks.)	(11-216)	(48-240)	
KMY (Z-skor), Ort±SD	-1,4±1,0	-0,85±1,18	0,3
(min-maks.)	(-4,2-0)	(-2,7-1,8)	
Ağır Hemofili, Sayı (%)	13 (72,3)	12 (70,6)	0,51

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hemofili tanısı ile takip edilen hastaların kas-iskelet sistemindeki hasarlanmayı değerlendirerek, bu hasarlanmayla ilişkili olan faktörleri saptamayı amaçladık. Hasarın olup olmadığını ve derecesini değerlendirmek amacıyla hemofilik çocuklarda artropati (hedef eklem) varlığını ve bu eklemlerin fonksiyonlarını fizik muayene ve radyolojik skorlama ile değerlendirdik. Ayrıca kemik yapısını değerlendirmek amacıyla KMY'yi ve bunu etkileyen faktörlerden biri olan serum D vitamini düzeyini ölçtük.

Hemofilik artropatinin önlenmesi düzenli olarak faktör replasmanı yapılmasıyla (profilaksi) mümkün olmakta, kanadıkça tedavi verilmesi hemofilik artropati gelişmesini engellemektedir [14, 15]. Bizim olgularımızın %62,9 gibi önemli bir kısmı düzenli olarak faktör replasmanı yapılan yani profilaksi alan çocuklardı. Bunların %11,4'ü primer profilaksi, %51,4'ü ise sekonder profilaksi almaktaydı. Profilaksi alan hastaların çoğunluğu (%68) haftada iki gün şeklinde profilaksi almaktaydı.

Hemofilik artropati ilerleyici ve dejeneratif bir hastalık olmakla birlikte düzenli faktör infüzyonları ile bu hasar önlenilmekte hatta gerileyebilmektedir [16]. Haje ve ark. primer profilaksinin eklem hasarı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, düzenli replasman kullanan hastaların %82'sinin eklemlerinde radyolojik ve klinik olarak bozulma tespit edilmediğini bildirmişlerdir [17]. Gringeri ve ark. ağır Hemofili A tanılı çocuklarda düzenli uygulanan profilaksi tedavisinin etkilerini prospektif olarak değerlendirmişler ve profilaksi alan olgularda hemartroz sıklığının ve radyolojik artropati (düz grafi ile değerlendirilen) varlığının kanadıkça faktör alan hastalara göre önemli oranda az olduğunu saptamışlardır [18]. Özellikle

36 ayın altında profilaksi başlanan çocuklarda bu etki çok daha belirgindir. Biz hastalarımızda prospektif bir değerlendirme yapmadık. Ancak primer profilaksi alan hastalarımızdan hiçbirinde hedef eklem gelişmemiştir ve hedef eklem saptadığımız olguların hepsi de hedef eklem tanısı aldıktan sonra sekonder profilaksi başlanan olgulardır. Bu 12 hastanın fizik muayene değerlendirme skorlaması 0 ile 8 arasında (max: 12) değişmekteydi ve sekiz olgu 5 ve üzerinde skorlama almıştı. Hemofilik hastalarda sekonder profilaksinin hemartroz sıklığını azaltmakla birlikte eklem hareket açıklığını düzeltmediği ve yeni hedef eklem gelişimini de önlemediğini gösteren çalışmalar da vardır [19].

Biz hedef eklemi olan olgularımızdaki artropatiyi değerlendirirken Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilmiş olan fizik muayene skorlama sistemini kullandık. Feldman ve ark. Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirdiğinden farklı bir skorlama sistemi olan "Hemophilia Joint Health Score" (HJHS) sisteminin, özellikle profilaksi alan hastalardaki hafif artropatilerin tespitinde daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir [20]. Groen ve ark. 226 hemofili hastasının (%68'i ağır hemofili ve bunların da %91'i profilaksi alıyor) eklem sağlığını ve fonksiyonlarını HJHS fizik muayene skorlamasına göre değerlendirmişler ve ortalama skorun 5 (aralık:1-12) olduğunu belirtmişlerdir [21]. Bizim olgularımızda da ortalama skor 5 bulunmasına karşın, biz sadece hedef eklemi olan hastaların eklem fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz için bu çalışmayla kıyaslanması doğru olmayacaktır. En çok kanamanın ayak bileğinde gözlemlendiği yukarıdaki çalışmayla paralel bir şekilde bizim hastalarımızda da en çok etkilenen eklem ayak bileği idi.

Mekanizması tam olarak ortaya konulmamakla birlikte, hemofilik hastalarda osteoporozdan esas olarak fiziksel aktivite azlığı ve D vitamini eksikliği sorumlu tutulmaktadır [22]. Alioğlu ve ark. ağır Hemofili A hastalarında serum 25 hidroksi vitamin D3 düzeyi ve KMY ile total fizik muayene skoru arasında önemli düzeyde ters korelasyon olduğunu gözlemişlerdir [23]. Çalışmamızda hedef eklemi olan hastalarda D vitamini ile fizik muayene skoru ve radyolojik skorlama arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Aynı zamanda D vitamini ile KMY arasında da anlamlı bir ilişki yoktu.

Gürçay ve ark. hemofilik artropatili çocukta klinik ve radyolojik (Pettersson) skorlar arasında pozitif korelasyon olduğunu, fakat klinik değerlendirme ile yaş arasında böyle bir korelasyonun olmadığını ifade etmişlerdir [24]. Biz de artropatili olan olgularımızda fizik muayene skoru ile radyolojik skorlamalar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit ettik. Ancak her iki skorlama ile KMY ve D vitamini arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Özellikle ağır hemofilik hastalarda KMY belirgin şekilde azalmaktadır. Bu azalmanın daha çok fiziksel aktivitenin az olması, hemofilinin ağırlığı, artropati varlığı ve yüksek CRP düzeyi gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [22, 25-27]. Bu hastalarda eklem harabiyetinin derecesi arttıkça KMY düşmektedir [28-30]. Erken dönemde başlanan ve uygun bir şekilde uygulanan uzun süreli profilaksi ile erişkin dönemde KMY korunabilmesine rağmen çocuklarda profilaksinin belirgin etkisi görülmemektedir [31, 32]. Biz olgularımızda, yukarıda bahsedilen çalışmaların aksine artropati ile KMY arasında bir ilişki saptamadık. Bunun bir nedeni önceki çalışmaların büyük bir kısmının erişkinlerde yapılmış olması olabilir. Yaş ilerledikçe artropatiye bağlı fiziksel aktivite azalacağı için KMY'nin daha çok etkilenmesi mümkündür. İkinci ve bizim çalışmamızın da kısıtlılığını oluşturan daha önemli bir neden ise kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerin alınmış olmasıdır. Biz ise artropatisi olan hastaları artropatisi olmayan hemofilik çocuklarla karşılaştırdık. Artropatisi olmasa bile hemofilik çocukların fizik aktivitelerinin hastalıkları nedeniyle kısıtlanmış olması beklenen bir durumdur. Çocuklarda osteoporoz tanısı için KMY Z-skorunun <-2 ile birlikte kırık hikâyesinin de bulunması gerekmektedir [12]. Bu açıdan bakıldığında Z-skoru <-2 olan beş hastamızdan hiç birinde kırık öyküsü yoktu. Kırık öyküsü bulunan iki hastamızın da KMY Z-skoru -2 ve üzerinde idi. Ranta ve ark. hemofilik çocuklarda KMY'nin düşük olmasına karşın kırık oranında önemli bir artış olmadığını rapor etmişlerdir [33].

Erişkin ve çocuk hemofili hastalarında yapılan çalışmalar, KMY ve D vitamini düzeylerinin birbiriyle korelasyon içinde ve sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde düşük olduğunu göstermektedir [23, 34, 35]. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmamakla birlikte KMY Z-skoru <-1 olan 18 hasta ile diğerlerinin ortalama serum D vitamini düzeyleri arasında bir fark yoktu. Diğer yandan D vitamini düzeyi düşük ve normal olan olguların ortalama KMY değerleri de benzerdi. Ancak hastalarımızın %48,6'sında D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) mevcuttu. Hâlbuki Ranta ve ark. yaptıkları farklı çalışmalarda hemofilik çocukların sadece %7-8'inde ağır D vitamini eksikliği (<25 nmol/L) saptamışlardır [33, 36]. Bu çalışmaların, profilaktik tedavinin erken dönemde başladığı ve düzenli olarak kontrollerin yapıldığı bir ülke olan Finlandiya'da yapılmış olduğu göz önüne alınırsa, aradaki bu farkın beslenme alışkanlığı ve D vitamini suplementasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak hemofilik olguların yaklaşık 1/3'ünde hedef eklem geliştiği ve bu eklemlerde farklı düzeylerde hasarlanmanın olduğu fiziksel ve radyolojik olarak saptandı. Hepsisi ağır hemofili tanısıyla izlenen bu olgularda hedef eklem gelişmesi ve artropatinin derecesiyle KMY

ve serum D vitamini düzeyinin bir ilişkisi olmadığı belirlendi. Ancak uygulanan tedavi türünün bu olaya etkisi değerlendirilemedi.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Tander B, Cantürk F. Hemofili rehabilitasyonu. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi. 2006;23(3):106-12.
2. Bertnorp E, Shapiro DA. Modern haemophilia care. The Lancet. 2012;379:1447-56.
3. Atilla B, Pekmezci M, Tokgözoğlu M, Alpaslan M. Hemofilide kas-iskelet sistemi problemleri ve ortopedik tedavi girişimleri. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 2003;2:102-9.
4. Rodriguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: experimental aspects and therapy. Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24:181-98.
5. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. HSS J. 2010;6:37-42.
6. DiMichele D, Neufeld EJ. Hemophilia. A new approach to an old disease. Hematol Oncol Clin North Am. 1998;12(6):1315-44.
7. Buzzard BM. Physiotherapy fort he prevent of articular contraction in hemophilia. Hemophilia. 1999;5(1):10-5.
8. Lusher JM. Considerations for current and future management of haemophilia and its complications. Hemophilia. 1995;1:2-10.
9. Türk Hematoloji Derneği. Hemofili tanı ve tedavi kılavuzu, 1. baskı, 2011:3-23. <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/kilavuz-1.pdf>
10. Malhotra R, Gulati MS, Bhan S. Elbow arthropathy in hemophilia. Arch Orthop Trauma Surg. 2001;121:152- 7.
11. Gilbert MS. Prophylaxis: Musculoskeletal evaluation. Semin Hematol 1993; 30: 3-6.
12. Bachrach LK, Sills IN. Clinical report-bone densitometry in children and adolescents. Pediatrics. 2011;127:189-94.
13. Coppola A, Capua MD, Simone CD. Primary prophylaxis in children with haemophilia. Blood Transfus. 2008;6:4-11.
14. Aznar JA, Marco A, Yuste WJ, Fontecha EF, PeRez R, Soto I, et al. Spanish Haemophilia Epidemiological Study Working Group. Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia? Haemophilia. 2012;18:738-42.

15. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost.* 2012;10:359–67.
16. Pergantou H, Platokouki H, Matsinos G, Papakonstantinou O, Papadopoulos A, Xafaki P, et al. Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia.* 2010;16:124–9.
17. Haje DP, Ono F, Oliveira GB, Almeida J, Paula J, Neto LV, et al. Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. *Haemophilia.* 2011;17:228–32.
18. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, Mantovanı L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700–10.
19. Gupta S, Siddiqi AA, Soucie JM, Johnson MM, Kulkarni R, Lane H, et al. The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia. *Br J Haematol.* 2013;161:424–33.
20. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, Vandernet J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the international hemophilia prophylaxis study group: Validity of the Hemophilia Joint Health Score. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(2):223-30.
21. Groen W, Vandernet J, Bos K, Abad A, Bergstrom BM, Blanchette VS, et al. Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. *Haemophilia.* 2011;17:783–90.
22. Anagnostis P, Karras S, Paschou SA, Goulis DG. Haemophilia A and B as a cause for secondary osteoporosis and increased fracture risk. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(6):599-603.
23. Alioğlu B, Ozsoy H, Koca G, Sakaogulları A, Selver B, Ozdemir M, et al. The effectiveness of radioisotope synovectomy for chronic synovitis in Turkish paediatric haemophiliacs: Ankara experience. *Haemophilia.* 2010;16:932–6.
24. Gürçay E, Ekşioğlu E, Ezer U, Tuncay R, Çakıcı A. Functional disability in children with hemophilic arthropathy. *Rheumatol Int.* 2006;26:1031-5.
25. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients. A meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2010;103:596-603.
26. Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Peña AM, Jiménez SI, Salazar LA, Ochoa ME, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia.* 2018;24(4):e222-9.
27. Tlacuilo-Parra A, Morales-Zambrano R, Tostado-Rabago N, Esparza-Flores MA, Lopez-Guido B, Orozco-Alcala J. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children. *Br J Haematol.* 2008;140:562–7.
28. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, et al. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics.* 2004;114:177-81.

29. El-Mikkawy DME, Elbadawy MA, Abd El-Ghany SM, Samaha D. Serum sclerostin level and bone mineral density in pediatric hemophilic arthropathy. *Indian J Pediatr.* 2019;86(6):515-9.
30. Abdelrazik N, Reda M, El-Ziny M, Rabea H. Evaluation of bone mineral density in children with hemophilia: Mansoura University children hospital (MUCH) experience, Mansoura, Egypt. *Hematology.* 2007;12:431-7.
31. Khawaji M, Akesson K and Berntorp E. Long-term prophylaxis in severe haemophilia seems to preserve bone mineral density. *Haemophilia.* 2009;15:261-6.
32. Culha V, Akpınar Tekgündüz S, Yaralı HN, Tunç B, Özbek NY. Impact of prophylaxis on bone mineral metabolism in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(2):121-3.
33. Ranta S, Viljakainen H, Makiperna A, Makitie O. Hypercalciuria in children with haemophilia suggests primary skeletal pathology. *Br J. Haematol.* 2011;153:364–71.
34. Gerstner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, et al. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15:559-65.
35. Eldash HH, Atwa ZT, Saad MA. Vitamin D deficiency and osteoporosis in hemophilic children: an intermingled comorbidity. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(1):14-8.
36. Ranta S, Vätä H, Viljakainen H, Makitie O, Makiperna A. Hypercalciuria and kidney function in children with haemophilia. *Haemophilia.* 2013;19:200-5.