

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEMOFİLİ HASTALARINDA ALT EKSTREMİTE EKLEM
ARTROPATİSİNDE MANUEL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ**

Uzm. Fzt. Necati Muhammed TAT

**Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2019

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEMOFİLİ HASTALARINDA ALT EKSTREMİTE EKLEM
ARTROPATİSİNDE MANUEL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ**

Uzm. Fzt. Necati Muhammed TAT

**Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı
DOKTORA TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Filiz CAN**

**ANKARA
2019**


ONAY SAYFASI**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ****Hemofili Hastalarında Alt Ekstremitte Eklem Artropatisinde Manuel Tedavinin
Etkinliği****Uzm. Fzt. Necati Muhammed TAT****Prof. Dr. Filiz CAN**

Bu tez çalışması 01.10.2019 tarihinde jürimiz tarafından "Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Tülin DÜGER**Üye: Prof. Dr. Salih AKSU****Üye: Prof. Dr. Zafer ERDEN****Üye: Prof. Dr. H. İlgen ŞAŞMAZ****Üye: Prof. Dr. Seyit ÇITAKER**

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

07 Ekim 2019


Prof. Dr. Diclehan ORHAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6. ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

07/10/2019
(İmza)
Necati Muhammed İAT
Öğrencinin Adı SOYADI
ewy

ⁱ"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Filiz CAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Fzt. Necati Muhammed TAT



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile desteklerini esirgemeyen, saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Filiz CAN'a,

Çok değerli bilgi ve tecrübeleriyle yanımda olan, tez izleme jürisinde yer alan çok değerli hocam Prof. Dr. Zafer ERDEN'e,

Tez araştırmam süresince hastaları yönlendirmede, bilgi ve deneyim paylaşımıyla desteğini esirgemeyen ve tez izleme jürimde yer alan çok değerli hocam Prof. Dr. Hatice İlgen ŞAŞMAZ'a,

Tez savunma sınavımda katkı sunan Prof. Dr. Salih AKSU'ya ve Prof. Dr. Tülin DÜĞER'e, Prof. Dr. Seyit ÇITAKER'e,

Hemofili alanında tez yapmamda öncülük eden kayınpederim Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER'e,

Hemofili alanında ilerlememi isteyen ve beni her zaman cesaretlendiren Çukurova Hemofili Dernek Başkanı Prof. Dr. Ali Bülent ANTMEN'e,

Bu nadir hastalığı olan kişilere ulaşmamda yardımcı olan Çukurova Hemofili Derneği Genel Sekterteri Ali Ekber DAĞHAN'a,

Kronik ve çok zor bir hastalıkla mücadele ederken rehabilitasyonu için zamanını ayıran Sevgili Hemofili hastalarım,

Hayatım boyunca desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ayşe Merve TAT ve aileme,

Bu zorlu süreçte yaşam kaynağım olarak gördüğüm Zeynep Beren'ime, Ömer Eymen'ime ve aramıza yeni katılan Yusuf Selim'ime,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Tat NM. Hemofili Hastalarında Alt Ekstremitte Eklem Artropatisinde Manuel Tedavinin Etkinliği, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı, Doktora Tezi, Ankara 2019. Bu çalışmanın amacı alt ekstremitte eklem artropatisi olan hemofili hastalarında ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavinin hemofili fonksiyonel bağımsızlık düzeyi, eklem sağlığı, kinezyofobi, fonksiyonel düzey, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti ve ağrı düzeyine olan etkilerini araştırmaktır. Çalışmaya alt ekstremitte eklemlerinden en az birinde artropati gelişmiş ve yaşları 18-30 arasında değişen 17 ağır tip hemofilik erkek dahil edilmiştir. Bireyler randomizasyon yöntemiyle Ev Egzersiz Grubu (EEG) ve Manuel Tedavi Grubu (MTG) olmak üzere 2'ye ayrılmıştır. EEG egzersiz programını evde uygularken, MTG aynı ev egzersiz programına ek olarak haftada 3 gün ve günde 1 saat aynı fizyoterapist tarafından manuel tedavi uygulanmıştır. Her iki grup toplam 5 hafta süreyle takip edilmiş ve tedavi öncesi yapılan değerlendirmeler tedavi sonrasında tekrarlanmıştır. Her iki gruptaki hemofiliklerin eklem sağlığı Hemofili Eklem Sağlığı Skorlaması (HESS) ile, kinezyofobileri Tampa Kinezyofobi Ölçeği ile, fonksiyonellikleri Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS) ile değerlendirilmiştir. Fonksiyonel düzey için ayrıca Fonksiyonel Uzanma, Zamanlı Kalk Yürü ve 5 Defa Otur-Kalk testleri kullanılmıştır. Eklem hareket açıklığı gonyometre ile, kas kuvveti dijital dinamometre ile, ağrı düzeyi Vizüel Analog Skalası (VAS) ile değerlendirilmiştir. Her iki grupta eklem içi kanama sayılarında azalma görülmüştür. Tedavi sonrası MTG'de eklem hareket açıklığı, kas kuvveti, aktivite VAS, HESS ve HFBS'de anlamlı gelişmeler bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavi sonrası ayrıca, her iki grupta Fonksiyonel Uzanma ve 5 Defa Otur-Kalk testlerinin sonuçlarında anlamlı gelişmeler bulunurken ($p<0,05$), Zamanlı Kalk Yürü Testi ve Tampa Kinezyofobi Ölçek sonuçlarında herhangi bir değişiklik olmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arası karşılaştırmada, HESS-indeks eklem ve total HESS'de, Fonksiyonel Uzanma Testi'nde, Aktivite VAS'ında, diz ekstansiyon hareket açıklığında ve ayak bileği dorsi ve plantar fleksörlerinin kas kuvvetinde MTG lehine anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). HFBS, Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nde, 5 Defa Otur-Kalk ve Zamanlı Kalk Yürü testlerinde, İstirahat VAS, diz fleksiyon hareket açıklığında, diz ekstansör ve fleksör kas kuvvetinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmanın sonucunda alt ekstremitte artropatili hemofiliklere uygulanan manuel tedavinin özellikle eklem sağlığı, diz ekstansiyon eklem hareket açıklığı, aktivite VAS'ı, ayak bileği kas kuvveti ve fonksiyonel düzeyin geliştirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre hemofilik artropatili hastaların fizyoterapi ve rehabilitasyon programı içerisinde genelde çok kullanılmayan manuel tedavinin özel bir öneme sahip olduğu ve bu nedenle fizyoterapi ve rehabilitasyonda kullanılmasının gerekliliği ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Hemofili, artropati, fizyoterapi, manuel tedavi, eklem sağlığı

ABSTRACT

Tat NM. The Effectiveness of Manual Therapy on Lower Extremity Joint Arthropathy in Patients with Hemophilia, Hacettepe University, Graduate School of Health Science, Physical Therapy and Rehabilitation Program, PhD Thesis, Ankara 2019. The aim of this study was to investigate the effects of manual therapy in addition to home exercise program on hemophilia functional independence level, joint health, kinesiophobia, functional level, range of motion, muscle strength and pain level in hemophilic individuals with lower extremity joint arthropathy. Hemophilic arthropathy was developed in at least one of the lower extremity joints and aged between 18-30 years 17 severe type hemophilic men were participated in the study. The participants were divided into two groups as Home Exercise Group (HEG) and Manual Therapy Group (MTG) by randomization method. While the HEG was performed the exercise program at home, in addition to the same HEG manual therapy were applied to the MTG by the same physiotherapist 3 days a week for 1 hour. Both groups were followed for a total of 5 weeks and pre-treatment evaluations were repeated post-treatment. The joint health of the hemophilics in both groups were evaluated with Hemophilia Joint Health Score (HJHS), their kinesiophobia level were evaluated with Tampa Kinesophobia Scale, their functionality with the Functional Independence Score in Hemophilia (FISH). In addition, Functional Reach, Timed Up and Go and 5 Times Sit-to-Stand tests were used for functional level. The range of motion was evaluated with a goniometer, muscle strength was measured with a digital dynamometer and pain level was assessed with a Visual Analogue Scale (VAS). Number of hemarthrosis decreased in both groups. Significant improvements in range of motion, muscle strength, activity VAS, HJHS and FISH were found in the MTG after treatment ($p < 0.05$). There was also significant improvement in Functional Reach and 5 Times Sit-to-Stand tests results in both groups ($p < 0.05$), while there was no change in Timed Up and Go Test and Tampa Kinesiophobia Scale results ($p > 0.05$). In the comparison between the groups, significant differences were found in favor of the MTG in the HJHS-index joint and total HJHS, Functional Reach Test, Activity VAS, knee extension range of motion, and muscle strength of ankle dorsi and plantar flexors ($p < 0.05$). No significant difference was found between the groups in FISH, Tampa Kinesiophobia Scale, Timed Up and Go and 5 Times Sit-to-Stand tests, resting VAS, knee flexion range of motion and knee extensor and flexor muscle strength ($p > 0.05$). As a result of the study, it was shown that manual therapy applied to patients with hemophilic arthropathy was especially effective in improving joint health, knee extension range of motion, activity VAS, ankle muscle strength and functional level. According to these results, manual therapy which is not commonly used in the physiotherapy and rehabilitation program of the patients with hemophilic arthropathy has a special importance and therefore it is necessary to use it in the physiotherapy and rehabilitation of the hemophilics.

Key Words: Hemophilia, arthropathy, physiotherapy, manual therapy, joint health

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Hemofili	5
2.1.1. Tarihçesi	5
2.1.2. Genel Özellikleri	7
2.1.3. Epidemiyoloji	8
2.1.4. Tipleri	8
2.1.5. Genetik Geçiş	9
2.1.6. Hemostaz	11
2.1.7. Klinik Bulgular	13
2.1.8. Hemofilik Artropati	18
2.1.9. Hemofilik Artropati Fizyopatolojisi	19
2.1.10. Medikal Tedavi	21
2.2. Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi	22
2.2.1. Fizik Muayene ile Değerlendirilmesi	23
2.2.2. Radyolojik Değerlendirilmesi	23
2.3. Hemofilik Artropatinin Tedavisi	25
2.3.1. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamaları	27
2.3.2. Ortopedik cerrahi Tedavi Teknikleri	33
3. BİREYLER VE YÖNTEM	38
3.1. Bireyler	38

3.2. Yöntem	40
3.2.1. Fiziksel Özellikler ve Hikâyenin Alınması	41
3.2.2. Kas-iskelet Sisteminin Değerlendirilmesi	41
3.2.3. Fonksiyonel Düzeyin Değerlendirilmesi	49
3.2.4. Tedavide Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamaları	53
3.3. İstatistiksel Analiz	62
4. BULGULAR	64
4.1. Bireylerin Demografik ve Fiziksel Özellikleri ile İlgili Bulgular	64
4.2. Artropatili Eklem Dağılımları ve Kanama Sayıları ile İlgili Bulgular	65
4.3. Eklem Hareket Açıklığı (EHA) ile İlgili Bulgular	67
4.4. Kas Kuvveti ile İlgili Bulgular	68
4.5. Ağrı Şiddeti ile İlgili Bulgular	70
4.6. Fonksiyonellik Düzeyi ile İlgili Bulgular	71
4.7. Kinezyofobi Düzeyi ile İlgili Bulgular	73
4.8. Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS) ile İlgili Bulgular	74
4.9. Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HESS) ile İlgili Bulgular	75
5. TARTIŞMA	79
5.1. Bireylerin Demografik ve Fiziksel Özellikleri	81
5.2. Artropatili Eklem Dağılımları ve Kanama Sayıları	82
5.3. Eklem Hareket Açıklığı (EHA)	86
5.4. Kas Kuvveti	88
5.5. Ağrı Şiddeti	90
5.6. Fonksiyonel Düzey	93
5.7. Kinezyofobinin İncelenmesi	95
5.8. Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS)	97
5.9. Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HESS)	99
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	103
7. KAYNAKLAR	106
8. EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu	
EK-3: Hemofili Eklem Sağlığı Skorlaması	

EK-4: Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru

EK-5: Tampa Kinezyofobi Ölçeği

EK-6: Dijital Makbuz

EK-7: Orijinallik Ekran Çıktısı

9. ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
Ca⁺⁺	Kalsiyum iyonu
EEG	Ev Egzersiz Grubu
EHA	Eklem Hareketi Açıklığı
Fe⁺⁺	Demir
FUT	Fonksiyonel Uzanma Testi
FVIII	Faktör VIII
FVIIIa	Aktifleşmiş FVIII
FIX	Faktör IX
FIXa	Aktifleşmiş FIX
FX	Faktör X
FXa	Aktifleşmiş FX
FXII	Hageman Faktörü
FXIII	Fibrin Stabilize Edici Faktör
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HESS	Hemofili Eklem Sağlığı Skoru
HFBS	Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru
IL-1β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6
IU/dL⁻¹	Uluslararası ünite/desilitre
IU/kg	Uluslararası ünite/kilogram
MMP	Matriks Metaloproteinazlar
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTG	Manuel Tedavi Grubu
OH⁻	Hidroksi Radikalleri
OPG	Osteoprotegein
PRICE	Protect/Rest/Ice/Compression/Elevation
RANK	Nuklear faktör-Kb
RANKL	Rank Ligand
SS	Standart Sapma
TKÖ	Tampa Kinezyofobi Ölçeği

TNF-α	Tümör Nekrotize Faktör
UPÇG	Uluslararası Profilaksi Çalışma Grubu
VAS	Vizüel Analog Skala
vWf	Von Willebrand faktör
ZKYT	Zamanlı Kalk ve Yürü Testi
WFH	Dünya Hemofili Federasyonu
X-Ray	X ışını ile görüntüleme
Xq27	Faktör VIII geninin X kromozomundaki yerleştiği yer
Xq28	Faktör IX geninin X kromozomundaki yerleştiği yer
X	Ortalama
X\pmSS	Ortalama \pm Standart Sapma
5*DOKT	Beş Defa Otur-Kalk Testi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Hemofilinin Avrupa kraliyet ailelerine yayılması	6
2.2. Hemofilide Genetik Geçiş	10
2.3. Hemostaz Evreleri	12
2.4. Koagülasyon kaskadı	13
2.5. Hemartroz ile hemofilik artropati semptomlarının ayırt edilmesi	18
2.6. Normal sinovyal eklem ile hemofilik artropatili eklem karşılaştırılması	19
2.7. Hemofilik artropati fizyopatolojisi	20
3.1. Çalışmanın akış şeması	39
3.2. Diz EHA'sının ölçülmesi	46
3.3. Ayak bileği EHA'sının ölçülmesi	46
3.4. Diz ekstansörlerinin kas kuvvetinin ölçülmesi	47
3.5. Ayak bileği dorsi fleksörlerinin kas kuvvetinin ölçümü	48
3.6. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi	48
3.7. FUT pozisyonu	50
3.8. ZKYT pozisyonu	51
3.9. 5*DOKT başlangıç pozisyonu	52
3.10. Thereband ile plantar fleksörleri kuvvetlendirme egzersizi	53
3.11. Diz ekstansiyon egzersizi	54
3.12. Germe egzersizi	54
3.13. Popliteal fasyaya myofasyal gevşetme	56
3.14. Medial ve lateral patellar ayırma gevşetme	56
3.15. Bağlara yönelik myofasyal gevşetme	57
3.16. Quadricipital ayırma	57
3.17. İliotibial traktus myofasyal gevşetme	57
3.18. Tibiofibular fasyaya myofasyal gevşetme	57
3.19. Plantar fasyaya myofasyal gevşetme	58
3.20. Metatarsal, tarsal ve parmaklara yönelik gevşetme tekniği	58
3.21. Bootjack Tekniği	59
3.22. Traksiyonla tibiofemoral ekleme fleksiyon ile posterior gliding	60
3.23. Traksiyonla tibiofemoral ekleme ekstansiyon ve anterior gliding	60
3.24. Osteopatik mobilizasyon	61

3.25.	Talocrural eklem mobilizasyonu	62
3.26.	Traksiyon ile dorsifleksiyon	62

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Hemofili tipleri ve kanamalarla ilişkisi	9
2.2. Hemofilide kanama bölgeleri ve kanama sıklıkları	14
2.3. Akut hemartrozda semptomlar	17
3.1. Sağlıklı erkeklerde (9-44 yaş) EHA değerleri	43
3.2. Kas gücünün sayısal skoru ve niteliksel skoru arasındaki ilişki	44
4.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve fiziksel özellikleri	64
4.2. Gruplara göre bireylerin demografik ve fiziksel özellikleri	65
4.3. Artropatili eklem dağılımlarının tedavi gruplarına göre karşılaştırılması	65
4.4. Artropatili eklemlerin tedavi öncesi kanama sayısı	66
4.5. Artropatili eklemlerin tedavi sonrası kanama sayısı	66
4.6. EHA'daki değişimlerin grup içi karşılaştırması	67
4.7. EHA'daki değişimlerin gruplar arası karşılaştırması	68
4.8. Kas kuvveti değişimlerinin grup içi karşılaştırılması	69
4.9. Kas kuvveti değişimlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	70
4.10. Ağrı şiddetinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi değişimi	70
4.11. Ağrı şiddetinin tedavi bölgelerine göre gruplar arasında karşılaştırılması	71
4.12. FUT mesafesinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması	71
4.13. 5*DOKT süresinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması	72
4.14. ZKYT süresinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması	72
4.15. Fonksiyonel düzey parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması	73
4.16. Kinezyofobi puanının grup içi karşılaştırılması	73
4.17. Kinezyofobi puanının gruplararası karşılaştırılması	74
4.18. HFBS değişiminin grup içi karşılaştırılması	74
4.19. HFBS değişiminin gruplar arası karşılaştırılması	74
4.20. HESS-İndeks Eklem değişiminin grup içi karşılaştırılması	75
4.21. HESS-İndeks Eklem değişiminin gruplar arası karşılaştırılması	75
4.22. Total HESS'deki değişimin gruplar arası karşılaştırılması	76
4.23. HESS alt parametrelerindeki değişimin EEG'de grup içi karşılaştırılması	77
4.24. HESS alt parametrelerindeki değişimin MTG'de grup içi karşılaştırılması	78

1. GİRİŞ

Hemofili kas ve eklem içi kanamalarla ile karakterize yaşam boyu devam eden kalıtsal kronik kanama bozukluğudur. Eklem içi kanamalar, sinovit ve morarmalar hemofili hastalarında en sık karşılaşılan problemlerdir ve sıklıkla eklem çevresinde belirgin kas atrofisi ve ayrıca yaşam kalitesini etkileyen ciddi düzeyde eklem ağrısı eşlik eder (1, 2).

Eklem içi kanamalar en sık karşılaşılan kanamalar olup (3-5), tekrarlı olmaları nedeniyle hemofili hastalarında en önemli morbidite sebebi olarak görülmektedir (6, 7). Zaman içerisinde eklem içi kanama ve sinovit arasında kısır bir döngü meydana gelir (8). Tekrarlayan kanamalar “hemofilik artropati” olarak bilinen geri-dönüşümsüz ilerleyici eklem yıkımına neden olur. Kas-iskelet sisteminde kronik ağrı, eklem hareket açıklığı (EHA) ve kas kuvvetinde azalmaya neden olur (9). Hemofili hastalarındaki kas-iskelet sisteminde meydana gelen bu ilerleyici değişiklikler erken dönemde etkin bir konservatif tedavi ile tedavi edilmezlerse eklemlerde dejeneratif değişikliklere, eklem limitasyonlarına veya değişik derecelerde fonksiyon kaybına yol açar.

Hemofilik hastaların kaliteli, ağrısız ve herhangi bir kısıtlanma olmadan günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmeleri ve toplumsal katılımı sağlayabilmeleri için erken yaşlardan itibaren fizyoterapi ve rehabilitasyon ile kas-iskelet sistem fonksiyonlarının korunması ve geliştirilmesi gerekir. Literatürde de gösterildiği gibi bu hastalara uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon hem bireysel hem de toplum sağlığı açısından oldukça etkilidir ve sağlık harcamalarını önemli düzeyde azaltır (7, 10, 11).

Fizyoterapi ve rehabilitasyon programı alamayan hemofilik artropatili hastalarda zaman içinde eklemlerde dejeneratif değişiklikler ve artropati şiddeti artar. Buna bağlı olarak eklemlerde ağrı, limitasyon, yürüme paterninde değişiklikler hemofiliklerin işlevselliğini, toplumsal katılımını ve yaşam kalitesini etkileyerek fonksiyonel bağımsızlığı sınırlandırır (12, 13).

Çoğu kez genç yaşlarda ortaya çıkan bu durum nedeniyle hastalar günlük yaşamlarında bağımlı, sosyal aktivitelerinde kısıtlı ve üretkenliği azalmış bireyler haline gelirler. Bazen de ortaya çıkan bu problemler veya komplikasyonlar nedeniyle cerrahi tedavi gerekebilir. Bu cerrahi tedavilerde eklem debridmanı gibi daha basit cerrahi uygulamalardan eklem füzyonu ve eklem replasmanı gibi daha zor cerrahiler uygulanabilmektedir. Bu cerrahi işlemlerin bazıları tekrarlı kanamaya bağlı yeni bir cerrahi işlem gerektirmekte veya yapılan cerrahilerin fonksiyonel sonuçları istenilen düzeyde olmamaktadır (14, 15).

Bu nedenle bu çalışmada hedeflendiği gibi hastalığın erken döneminde eklemlerde oluşabilecek hemofilik artropati için etkin, ulaşılabilir, uygulanabilir ve kanıta dayalı girişimsel olmayan tedavi uygulamalarından biri olan fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Hemofilik artropatili hastalar için fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetlerine olan ihtiyacın giderilmesi ve hizmetlerin geliştirilmesi uzun vadede sürdürülebilir sağlık politikaları için de önemlidir. Hemofili tedavisinde genel prensip artropati gelişmesini engellemektir. Ancak hastaların kanama anında ve kanamadan önceki koruyucu tıbbi tedavileri başarılı şekilde sürdürülür iken var olan eklem problemlerine yönelik fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarına yeterince yer verilmemektedir (16).

Bununla ilgili olarak klinik düzeyde yurtdışında belli bazı merkezlerde egzersiz ağırlıklı fizyoterapi uygulamaları yapılmaktadır ancak hala oldukça yetersizdir. Araştırma düzeyinde de literatürde oldukça az sayıda çalışmacının egzersizin etkinliğini gösteren araştırmaları yer almaktadır (17-19). Ülkemizde ise hem klinik hem de araştırma bazında fizyoterapi ve rehabilitasyonun hemofilik artropatide etkinliğini gösteren çalışma yok denecek kadar azdır. Hem yurtiçi hem de yurtdışındaki çalışmalarda hemofilik hastalarının fizyoterapi ve rehabilitasyonunda genellikle egzersiz veya hidroterapi gibi konvansiyonel yaklaşımlar ve yüzme veya yürüme gibi fiziksel aktiviteler önerilmektedir (20-23).

Fizyoterapi ve rehabilitasyon kliniklerinde kas-iskelet sistem problemi olan hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan manuel tedavi uygulamaları hemofilik artropatili hastaların fizyoterapi ve rehabilitasyonunda kanama riskinden dolayı kontraendike olarak kabul edilmekteydi.

Literatürde son 5 yılda yapılan çalışmalarda dirsek ve ayak bileğinde artropatisi olan hemofiliklerde manuel tedavinin eklem sağlığı, ağrı ve EHA'yı geliştirmede güvenli bir yöntem olduğu (24-26) ve hatta inhibitörlü vaka çalışmasında inhibitörlü hastada bile güvenle kullanılabilceği ortaya konulmuştur (27).

Çalışmamızda literatürden farklı olarak manuel tedavinin hemofilik hastalarda kas kuvveti, fonksiyonel düzey, eklem sağlığı, fonksiyonel bağımsızlık skoru, kinezyofobi gibi önemli parametreler üzerine etkileri incelenmiştir. Bahsedilen bu parametreler hemofiliklerin fonksiyonel kapasitesi, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kaliteleri ile daha yakından ilişkilidir. Bu nedenle bu parametrelerin değerlendirilmesi ve yapılan uygulamaların bu parametreler üzerine olan etkilerinin bilinmesi hem hemofilikler hem de fizyoterapistler için çok önemlidir. Böylelikle hemofilik artropatiye bağlı komplikasyonlar, fonksiyonel limitasyonlar veya yeti yitimleri önlenmiş veya en aza indirgenmiş olacaktır. Ayrıca bu değerlendirmeler ışığında en uygun fizyoterapi ve rehabilitasyon programı planlanmış olacak; bu hastalarda yıllarca kullanılmaktan kaçınılmış olan manuel tedavinin bu parametreler üzerine olan yararlı veya zararlı etkileri çok boyutlu olarak incelenerek bu konuda fikir oluşturulacaktır.

Elde edeceğimiz sonuçlar, alt ekstremitte artropatisi olan hemofili hastalarında sıklıkla verilen kuvvetlendirme ve fonksiyonel egzersizlerinin daha sınırlı faydaları yerine, hastada kanama riski oluşturmadan, eklem sağlığını ve fonksiyonel bağımsızlık düzeyini arttıracak çok kapsamlı ve çözüm odaklı fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımı ortaya konulacaktır. Çalışmamız kronik bir rahatsızlık olan hemofilik artropatide manuel tedavinin literatürde olmayan fonksiyonel düzey ve kinezyofobi parametreleri üzerine olan etkisini belirlemek için önemli bir referans çalışması olacaktır. Ayrıca literatürde hemofilik diz artropatisinde manuel tedavinin etkinliğini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle diz eklemi dahil tüm alt ekstremitte eklemlerini bir bütün olarak inceleyen bir çalışmanın olmaması nedeniyle böyle bir çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, alt ekstremitte eklemlerinde artropati gelişmiş hemofili hastalarında ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavinin EHA, kas kuvveti, ağrı düzeyi, kanama sıklığı, fonksiyonel bağımsızlık düzeyi, eklem sağlığı, kinezyofobi ve fonksiyonel düzey üzerine olan etkileri araştırmaktır.

Çalışmanın Hipotezleri

H1: Alt ekstremitte artropatili hemofili hastalarında ev egzersiz programı olarak verilen fizyoterapi yaklaşımları hastaların kanama sıklıkları, ağrı şiddetleri, EHA, kas kuvveti, fonksiyonel düzey, kinezyofobi, hemofili eklem sağlığı skoru (HESS), indeks eklem HESS ve hemofili fonksiyonel bağımsızlık skoru (HFBS) yönünden etkilidir.

H2: Alt ekstremitte artropatili hemofili hastalarında ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavi, hastaların kanama sıklıkları, ağrı şiddetleri, EHA, kas kuvveti, fonksiyonel düzey, kinezyofobi, HESS, indeks eklem HESS ve HFBS yönünden etkilidir.

H3: Alt ekstremitte artropatili hemofili hastalarında ev egzersizlerine ek olarak uygulanan manuel tedavi ev egzersiz programına göre hastaların ağrı şiddetleri, EHA, kas kuvveti, fonksiyonel düzey, kinezyofobi, HESS, indeks eklem HESS ve HFBS yönünden daha etkilidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofili

Hemofili koagülasyon sisteminde görevli Faktör VIII (FVIII) veya Faktör IX (FIX) genlerinin mutasyonu sonucunda işlevindeki bozukluk veya bu pıhtılaşma faktörlerinin kısmi veya tam eksikliği ile karakterize nadir kalıtsal kanama bozukluğudur (3, 5).

Hem FVIII hem de FIX genleri yeni mutasyonlara yatkındırlar. Vakaların yaklaşık 2/3'ünde aile öyküsü varken 1/3'ünde gen mutasyonu vardır (5, 8, 28). Aile öyküsü olanlar genellikle doğum sonrasında tanı alır iken, gen mutasyonu olanlarsa ilk kanama veya cerrahi işlem sonrasında tanı alırlar.

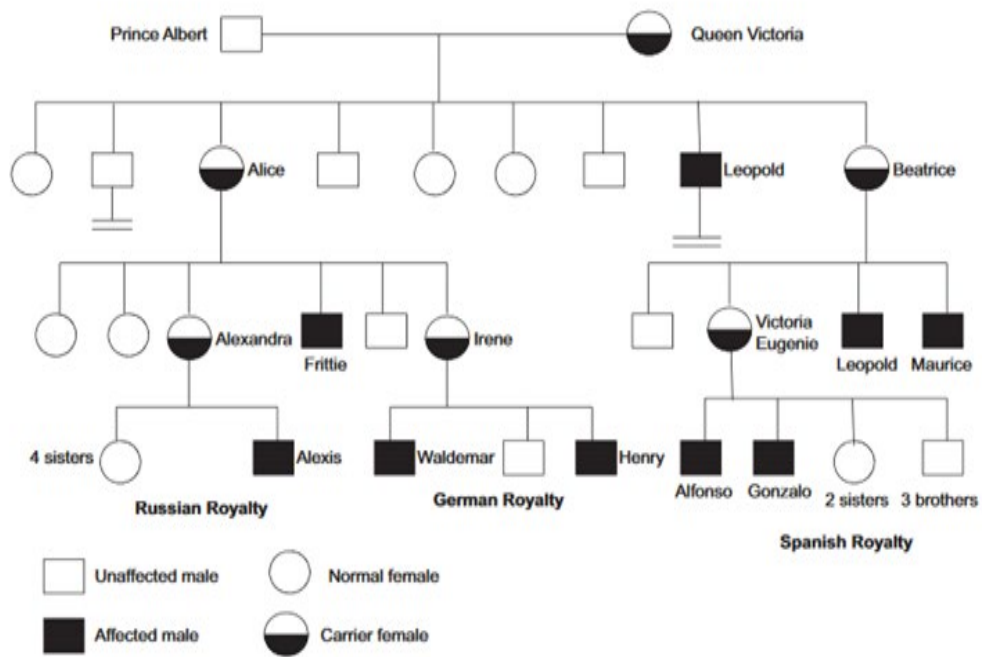
Kas ve eklem içine tekrarlayan kanamalar ile seyreden, X kromozomu ile ilişkili resesif geçiş gösterdiğinden genellikle anne tarafındaki erkekleri etkiler (5, 28).

2.1.1. Tarihçesi

Yahudi hahamların milattan sonra 2.yüzyılda yazmış olduğu Talmud'da iki oğlu sünnet işleminden sonra aşırı kanamadan dolayı kaybeden annenin üçüncü oğlunda sünnet yükümlülüğünün ortadan kaldırıldığı yazılmıştır. Arap doktor Albukaz ise 12.yüzyılda önemsiz yaralanmadan sonra kanamadan ölen erkeklerin olduğu aileyi tanımlamıştır. Endülüs'lü yahudi filozof hekim İbn Meymun, iki oğlu sünnet kanamasından ölen bir kadının, farklı kocasından olan erkek bebeklerinde de sünnet yükümlülüğünün kaldırılması ise hastalığın anneden aktarıldığını göstermiştir (29-31). Hemofilinin bu tanımlamaları eski dönemlerden beri geçmişi ve ölümcül sonuçları olan bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur.

Hemofilinin ilk modern tanımı 1803 yılında Dr. John Conrad Otto tarafından "Bazı ailelerde var olan kanama bozukluğu" olarak tanımlanmıştır. Hemofilinin temel özelliklerini ve hastalığa ait belirtilerin sadece erkeklerde olduğunu, kadınların ise erkek çocuklarına hastalığı aktardıkları belirtilmiştir (8, 29, 31).

Hemofili kelimesinin ilk kullanımı ise 1828 yılında Zürich Üniversitesi'nden Hopff tarafından yazılmış bir makaledir (30, 31). Hemofili “kraliyet hastalığı” olarak adlandırılır çünkü 1837'den 1901'e kadar İngiltere Kraliçesi olan Victoria hemofili B taşıyıcısıydı. Hemofili B taşıyıcısı olan iki kızı Alice ve Beatrice yaptığı evliliklerle hastalığın Avrupa'daki birçok kraliyet ailesi üyesine aktarılmasına neden olmuştur. Alice hastalığın Alman ve Rus kraliyet ailesine geçmesine neden olurken Beatrice ise hastalığın İspanyol kraliyet ailesine geçmesine neden olmuştur (Şekil 2.1) (28, 31, 32).



Şekil 2.1. Hemofilinin Avrupa kraliyet ailelerine yayılması (31).

Leopold kraliçenin sekizinci çocuğu olup klinik olarak aşırı morarma, sık eklem kanamaları olan ağır hemofili B'idi. Kronik artropatiye bağlı olarak erken dönemde engellikle karşılaştı ve 31 yaşında beyin kanamasından ölmüştür (33). Kraliçe Victoria'nın soyundan son kişi olan Waldemar 1945'te ölmüştür. İspanya'nın Victoria'nın büyük torun kızı Olympia'nın “kan” hastalığının çocukluğunda ölen bir oğlu Paul Alexander vardı ve bu nedenle hayatta kalan son kişi olabilir (28).

Son Rus Çarı II. Nicholas ile Alexandre'nın tek erkek çocukları ve tahtın tek varisi olan prens Alexis öldürülmesi 1917 yılındaki Bolşevik Devrimi'ni kolaylaştırmış olduğu için "Tarihi Değiştiren Prens" olarak adlandırılır. Hemofili hastalığının tipleri arasındaki ayırım ise 1952 yılında olmuştur ve tanı konan ilk çocuğun soyadından dolayı hemofili B "Christmas Hastalığı" olarak adlandırılmıştır (34).

2.1.2. Genel Özellikleri

Hemofilinin karakteristik özelliği kanamaya olan yatkınlıktır. FVIII veya FIX'in yokluğu veya azalması, bozulmuş veya yetersiz trombin oluşumuna ve pıhtı oluşumuna neden olur (3, 35).

Hemofili kliniğinde görülen kanama ataklarının büyük bir kısmı yaklaşık %80-90'ı kas-iskelet sisteminde özellikle sinovyal sıvı içeriği fazla olan diz, dirsek ve ayak bileği gibi menteşe tip eklemlerde daha yaygın iken omuz, el bileği, kalça gibi çok eksenli eklemlerde ise daha nadir gerçekleşir (3-5). Sinovyal eklemlerin kanamalara yatkın olmasının nedeni vaskülarizasyonunun iyi olması ve mekanik streslere maruz kalmalarıdır (36).

Hemartroz olarak adlandırılan eklem içi kanamalar tekrarlayıcı olduğunda uzun dönemde hastalığın en önemli morbiditesi olan inflamatuvar ve dejeneratif süreç içeren hemofilik artropatiye neden olur (6, 7, 9). Ağır tip hemofiliklerin yarısında hemofilik artropati belirtileri vardır (36, 37). Eklemlerin korunmasında ve kas-iskelet sistemi fonksiyonlarının iyileştirilmesinde anahtar faktör hemartrozların sıklığını ve şiddetini azaltmaktır (37).

Hemofili teşhis ve tedavisi karmaşık olan nadir bir hastalıktır (3). Hemofilinin tedavisinde akut kanamalarda birincil amaç kanamanın önlenmesi için eksik olan pıhtılaşma faktörünün yerine konmasıdır (3, 38). Ancak hastalığın ağır formu olanların tedavisinde akut kanama tedavisinden daha fazlası gereklidir. Kanama sıklığının azaltılarak eklem hasarının önlenmesi veya yavaşlatılması ile hemofili hastalarında herhangi bir sekel oluşmadan sağlığın ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi esastır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Anti-hemofilik faktör olan FVIII eksikliğinde hemofili A, plazma tromboplastin komponenti olan FIX eksikliğinde ise hemofili B görülür. Hemofili A prevalansı 1/5000 canlı erkek doğum iken hemofili B'ninki ise 1/30000 canlı erkek doğumdur (3, 30). Hemofili A insidansı 11/100.000 kişi ile hemofili B'den dört kat daha sık görülür (39, 40).

Dünya Hemofili Federasyonu'nun (WFH) 2017 yılındaki Yıllık Küresel Anket'ine katılan 116 ülkenin verilerine göre 196.706 kayıtlı kayıtlı hemofili hastası bulunmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %80'i hemofili A ve %20'si hemofili B'den oluşmaktadır (41).

WFH'ın son olarak 2014 yılında Yıllık Küresel Anket'ine veriler gönderen ülkemizde ise kayıtlı 4860 hemofili A ve 878 hemofili B hastası olduğu bildirilmiştir (42). Günümüzde ise hemofili hasta sayısının yaklaşık 7000 olduğu varsayılmaktadır. Ulusal Kalıtsal Kanama Bozuklukları Bilgi Yönetim ve Sürveyans Sistemi'ne kayıtlı olan hastaların yaş ortalaması 23 civarındadır (43).

2.1.4. Tipleri

Klinik kanama semptomlarından ziyade plazma faktör düzeyine göre hastalık tipleri hafif, orta ve ağır hemofili olarak üç gruba ayrılır. Hemofilinin kanama paterni, kanama sıklığı, eklem kanaması, kanamaların başlama yaşı ve tanı alma yaşı faktör düzeyi ile yakından ilişkilidir (Tablo 2.1) (3, 5, 44). Hemofilik hastalarda spontan veya çeşitli etkenler sonucu meydana gelen kanamaların şiddeti de faktör düzeyi ile yakından ilişkilidir (45).

Tablo 2.1. Hemofili tipleri ve kanamalarla ilişkisi (5).

	Ağır Hemofili	Orta Hemofili	Hafif Hemofili
Plazma faktör düzeyi	<1 IU dL ⁻¹	1–5 IU dL ⁻¹	5–40 IU dL ⁻¹
Spontan kanama	Tipiktir.	Spontan kanama nadirdir.	Spontan kanama yoktur.
Kanama paterni	Eklem ve kas içine şeklinde gerçekleşir.	Minör travma veya minör cerrahi ile kanama olasıdır.	Ciddi travma veya cerrahi ile kanama olur.
Kanama sıklığı	Haftada 1-2	Ayda 1-2	Kanama nadirdir
Eklem kanaması	Tipiktir.	Eklem içi kanama olabilir.	Eklem kanaması nadirdir.
Kanamaların başlama yaşı	≤1 yaş	1-2 yaş	2 yaş-Erişkin
Tanı alma yaşı	≈ 9 ay	≈ 22 ay	Cerrahi sonrası

IU dL⁻¹: Uluslararası ünite/desilitre

2.1.5. Genetik Geçiş

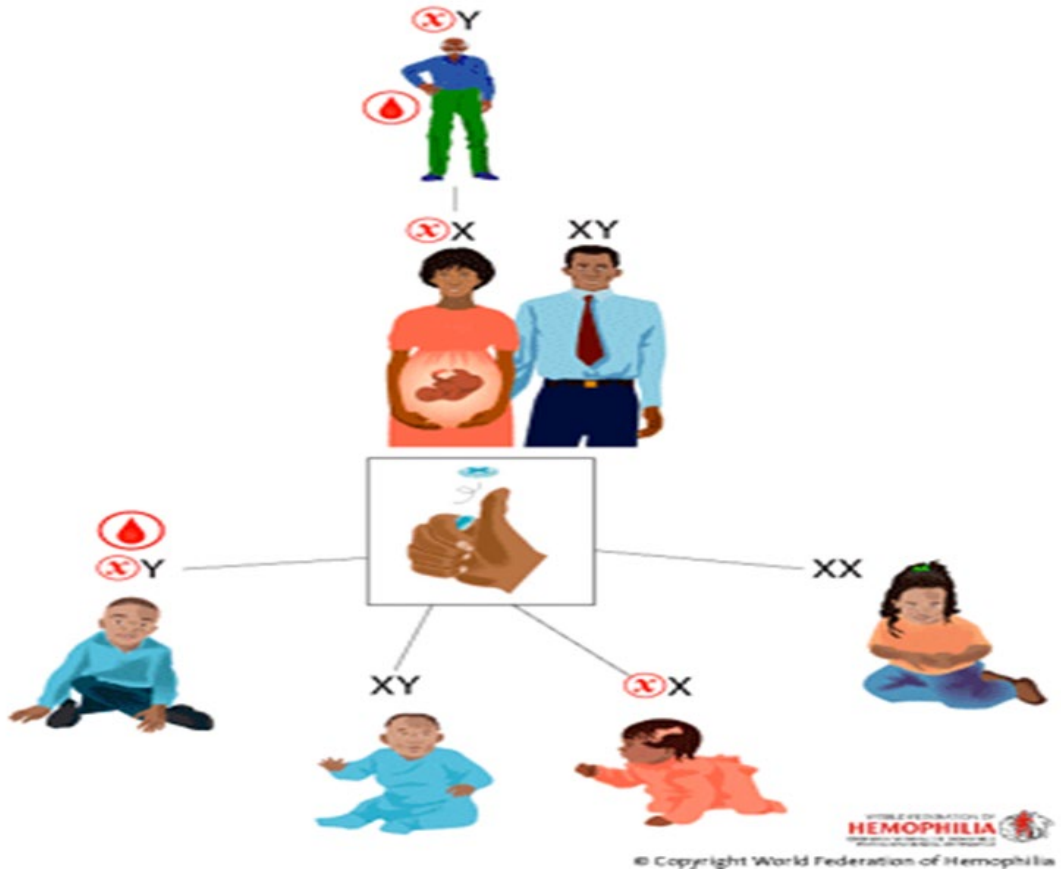
Faktör VIII ve IX geni sırasıyla X kromozomunun uzun kolundaki Xq27 ve Xq28 buldukları yer yerleşiktir (46). X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösterdiği için hastaların tümüne yakını yaklaşık %97'si erkektir, kadınlar ise taşıyıcıdır (47).

Ağır hemofili A'da en yaygın görülen genetik anormallik, etkilenen kadınların yaklaşık %45'inde gerçekleşen İntron 22'nin inversiyonudur (48).

Hemofilik bir babanın X kromozomunda anormallik var. Anne sağlam ve hemofili taşıyıcı değil ise yani anne iki normal XX kromozomu var ise doğacak her kız çocuğuna babasından anormal gen aktarılır ve kızlar taşıyıcı olacaktır. Erkek çocuklarında ise hiçbiri babadan anormal gen almayacak ve bu nedenle hiçbiri hemofilik olmayacaktır.

Baba hemofilik olmazsa, anne hemofili taşıyıcısı olduğunda, her kız çocuğun taşıyıcı olma olasılığı %50 ve her erkek çocuğun annesinden anormal geni alarak hemofilik olma ihtimali %50'dir. Bir kadının X kromozomunda anormal gen varsa bu kadın hemofili taşıyıcısı olur ve kendisinde hemofili olmadığı halde geni çocuklarına geçebilir (Şekil 2.2) (47, 49, 50).

Bir kadının hemofilik olabilmesi çok nadirdir ancak X kromozomunun inaktivasyonuna veya nadiren iki defektif allelin her iki X kromozomunda anormal gen taşıyorsa olabilir. Taşıyıcı kadınlar genellikle normal bir X kromozomları olduğundan ciddi kanama sorunlarını önleyecek kadar yeterli pıhtılaşma faktörüne sahiptir ancak ailesinde hemofili hastası ve faktör seviyesinin %40 altında olan bayanlarda taşıyıcı duruma işaret eder (51). Anne taşıyıcı olmasa da bazen bir bebek hemofilik doğar. Bunun nedeni, FVIII veya FIX geninin sadece bebeğin vücudunda mutasyona uğramasıdır.



Şekil 2.2. Hemofilide Genetik Geçiş (49).

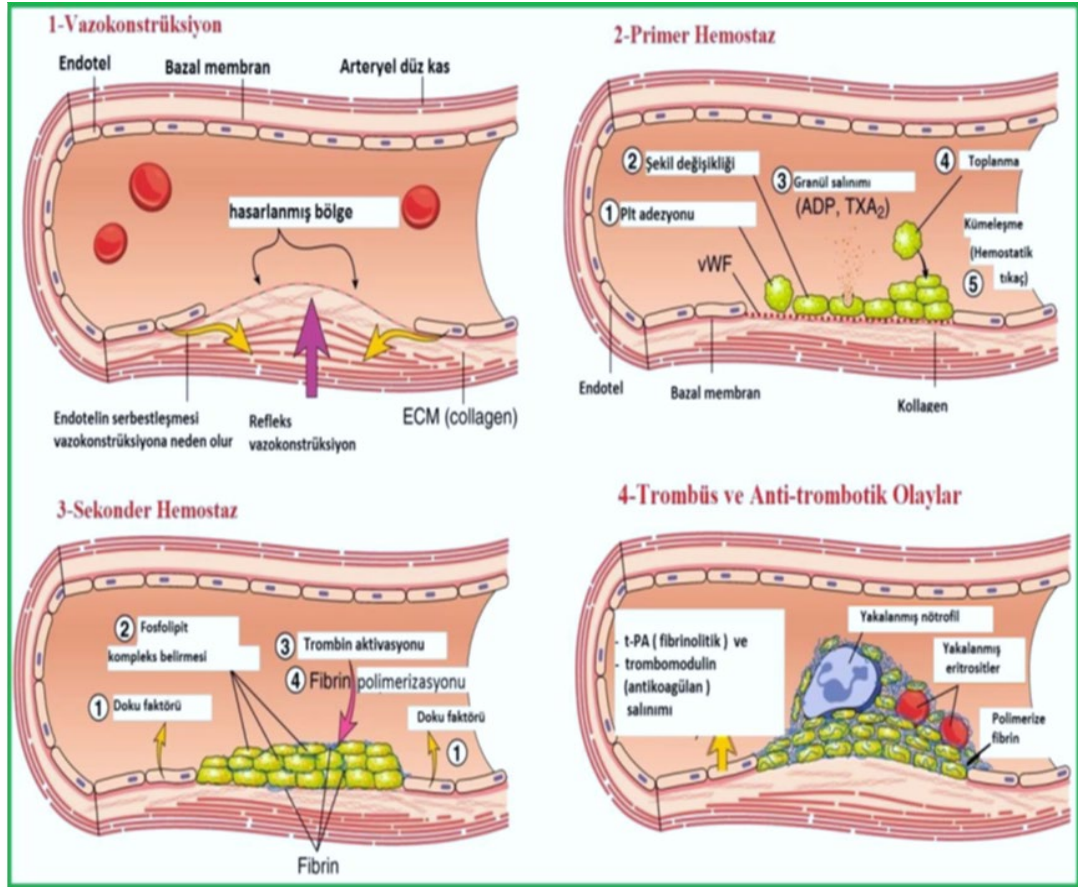
2.1.6. Hemostaz

Hemostazın en sade tanımı, kan damarlarındaki olası bir yaralanma sonrası pıhtılaşma sisteminde birtakım reaksiyonların oluşması ve sonuçta kanamanın durdurulması olarak tanımlanabilir. Sonrasında damar duvarının bütünlüğünün devamı için oluşan pıhtı fibrinolitik mekanizmalarla rezorbe edilir (52).

Kanamanın başlamasından kısa bir süre sonra kanamayı durdurmak için refleks vazokonstriksiyon meydana gelir ve vasküler faz olarak adlandırılır. Sonrasında trombositler, Von Willebrand Faktörü (vWf) vasıtasıyla damar duvarındaki subendotel tabakadaki tip IV kollajene yapışır ve buna trombosit adhezyonu denir. Trombositlerin kümelenmesine de agregasyon denir. Bu fazda trombosit fazı olarak adlandırılır (53). Aktifleşen trombositlerin adhezyon ve agregasyon sonucu meydana gelen primer tıkaç zayıftır ve primer hemostaz olarak adlandırılır (Şekil 2.3) (54).

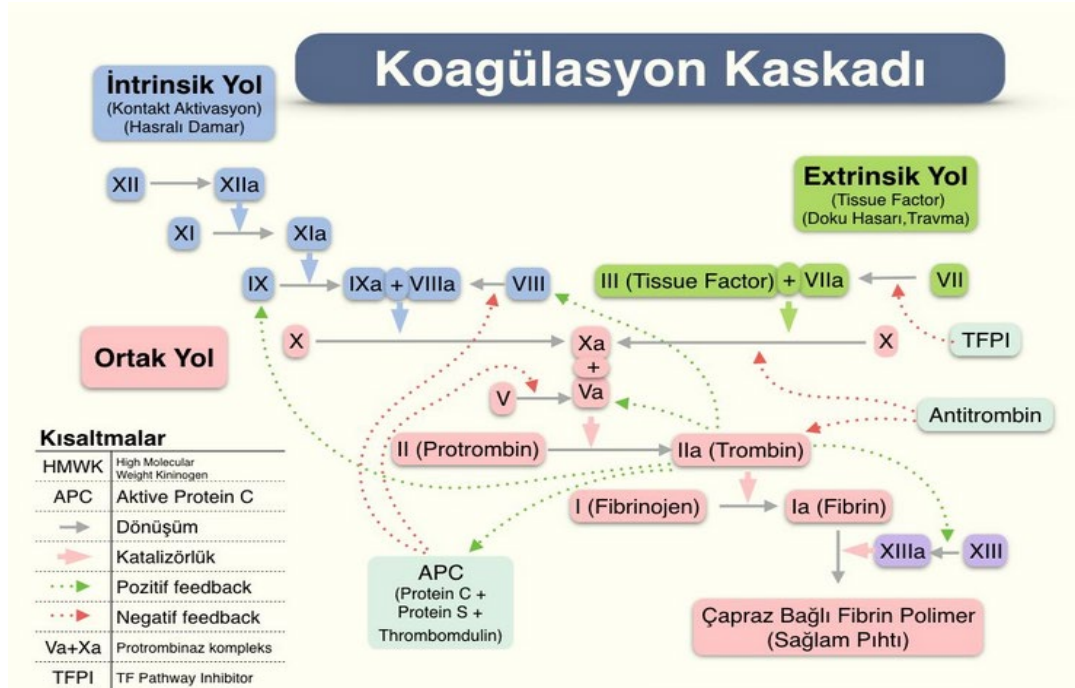
Son oluşan enzim trombin olarak bilinir ve bu da fibrinojen molekülünden fibrin monomerlerinin ortaya çıkmasına neden olur ve bunun sonucunda jel şeklinde pıhtılaşma reaksiyonlarının son ürünü olan çözülebilir fibrin oluşur. Fibrin stabilize edici faktör (FXIII) ile fibrin ağ şeklinde bağlanarak pıhtı stabil ve sağlam hale gelir. İşte bu süreçteki pıhtı oluşumu da sekonder hemostaz olarak adlandırılır (Şekil 2.3) (54).

Eğer primer tıkaç fibrin ile desteklenemezse sekonder tıkaç oluşmaz. Hemofilide oluşan tıkaç gevşek ve işlevsizdir ve hemofilide gerçekleşen kanamaların başlıca sebebidir.



Şekil 2.3. Hemostaz Evreleri (54).

Kanın pıhtılaşması birbirinden bağımsız iki temel mekanizma ile gerçekleşir. Bunlardan birincisi tüm protein komponentlerinin kanda bulunduğu Hageman faktörü (FXII) aktivasyonu ile başlayan intrinsik yol, diğeri ise travmadan sonra hücre membran proteini olan doku faktörünün ile başlayan ekstrinsik yoldur. Sonuçta bu iki yol Faktör X (FX)'un aktifleşmesini sağlayarak ortak noktada birleşir. FX'dan fibrin oluşumuna dek devam eden olaylar bütününe de ortak yol adı verilir (Şekil 2.4). Bu fazda koagülasyon fazı olarak adlandırılır. Ekstrinsik yolun fonksiyonu pıhtı oluşumunda daha baskındır ya da daha önemlidir. Bu yüzden ekstrinsik yoldaki faktörlerin eksikliği ciddi kanama sorunlarına neden olur (55).



Şekil 2.4. Koagülasyon kaskadı (56).

Koagülasyon kaskadının basamaklarında bir enzim, bazı kofaktörler tarafından aktifleştirilir ve yeni bir enzim oluşturulur. Normalde FX'un aktivasyonu ile pıhtı oluşabilmesi için, aktifleşmiş FVIII (FVIIIa) ve aktifleşmiş FIX (FIXa), kalsiyum iyonları (Ca^{++}) ve aktive olmuş trombositlerden gelen fosfolipidlere ihtiyaç vardır. FVIIIa, FIXa (serin proteaz) ile FX aktivasyon hızını arttırmak için yardımcı faktör olarak görev alan glikoproteindir. Hemofili'de FVIII ve FIX'un eksikliğinde, FXa dönüştürülemez. K vitaminine bağımlı bir proteaz olan FX, pıhtılaşma kaskadında önemli rol oynar.

2.1.7. Klinik Bulgular

Kanamalar temel olarak açıkça bilinen bir neden olmadan spontan veya travma sonrası meydana gelebilen hayati tehlike içeren kanamalardan daha az ciddi kanamalara kadar dağılım gösteren geniş bir spektrumda gözlemlenir (45). Kanama öyküsü genellikle yaşam boyu iken, ağır hemofili olan bazı çocuklarda, yürümeye veya koşmaya başladıkları zamana kadar kanama belirtileri gözlemlenmeyebilir (5).

Eklem içi kanamalar (hemartroz) %70-80 ile en sık gözlemlenen şekli iken derin kas içi kanamalarda (hematom) ise %10-20 sıklıkla hastalarda gerçekleşir (3-5, 45). Ağır hemofili hastaları eğer uygun medikal tedavi almazlarsa yılda 30'dan fazla eklem içi kanama gerçekleşir ve kanama sıklığı ve yeri hastanın konsültasyon sırasındaki yaşına göre değişiklik gösterme eğilimindedir (3).

Ağız, diş etleri, burun ve genitoüriner kanamalar ciddi majör kanamalardır ve hastalarda %5-10 sıklıkla gerçekleşir. Nadir de olsa bazı kanamalar ölümcül olabilir ve acil tedavi gerektirir. Bu kanamalar santral sinir sistemi kanamalarıdır ve hastalarda <%5 oranında gerçekleşir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Hemofilide kanama bölgeleri ve kanama sıklıkları (5).

Hemofilide Kanama Bölgeleri ve Kanama Sıklıkları	
Ciddi \approx %95	Ölümcül \approx <%5
Eklem (Hemartroz) \approx %70-80	Intrakranyal
Derin kompartman kasları (İliopsoas, gastrosoleus ve önkol) \approx %10-20	Boyun/ Boğaz
Ağız, diş etleri, burun ve genitoüriner mukoza \approx %5-10	Gastrointestinal

FVIII ve FIX ile replasman tedavisini inhibe eden veya nötralize eden antikorların geliştirilmesi günümüzde hemofili tedavisinin en ciddi komplikasyonu olan hastalarda inhibitör gelişmesidir. İnhibitör, ağır tip hemofili A hastalarının %20-30'unda, hemofili B hastalarında ise sadece %5'inde gelişir (57, 58).

İnhibitörlü hemofili hastalarında kanamanın kontrolünü sağlamak inhibitörlü olmayanlara göre daha zordur. Bu nedenle, inhibitör hastalar sıklıkla inhibitör olmayan hastalara kıyasla daha şiddetli eklem morbiditesine sahiptir ve yaşı ilerlemiş hastalar önemli ortopedik engeller yaşar (59, 60).

Hemofilide kas-iskelet sistemi disfonksiyonu, tekrarlayan kanamanın neden olduğu eklemlerde ve yumuşak dokudaki hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkar (37). Kas-iskelet sisteminde gerçekleşen kanamaların sıklığı ve kanama bölgeleri hastanın yaşına, eklemlerin yapısına, ekstremitelerin günlük yaşam aktivitelerindeki aktif kullanımlarına ve alınan replasman tedavi şekline göre değişebilir (61). Profilaksi alan hemofiliklerde kanamanın nedeni genellikle travma iken kanadıkça tedavi alan hemofiliklerde spontan ve travmatik kanamalar yaygındır (16).

Rutin olarak profilaktik tedavi alamayan hemofilikler en sık kanama diz ekleminde gerçekleşir. Diz ekleminde iç eklem stabilitesinin olmaması, üç boyutlu hareketler, yük taşıma fonksiyonu ve travmaya maruz kalma gibi olası nedenlerden dolayı risk altındadır (62). Dirsek eklemi ise adölesan dönemde (62) ve sonrasında günlük yaşam aktivitelerindeki geniş hareket aralığı ve sık kullanım nedeniyle daha fazla etkilenen eklemdir (63). Profilaktik tedaviye erişim durumunun kolay olduğu durumlarda ve genç erişkin hemofiliklerde ise ayak bileği eklemi ise en fazla etkilenen eklemdir (62).

Klinik bulgulara dayanarak hemofilik artropatiden önce hemartrozlar iki aşamada ayırt edilebilir. Gilbert'e göre (64) hemartrozun ana semptomları; ağrı, şişlik ve azalmış eklem hareket açıklığıdır (EHA). Ayrıca eklem sıcak-gergin hale gelir, fleksiyonda tutulur ve kas spazmı yaşayabilirler. Bu semptomlardan önce hastalar "prodromal aura" olarak adlandırılan ve muhtemel hafif sertlik ve karıncalanma hissi yaşayabilir. Rodriguez-Merchan'a (65) göre ana semptomlar; hızlı eklem şişliği, ağrı ve azalmış EHA'dır. İntrakapsüler basıncı azaltmak için, etkilenen uzuv, genellikle fleksiyonda bir antajik duruş benimseme eğilimindedir, buna karşın ağırlık taşıma imkânsız hale gelir ve hareketlilik kaybıyla sonuçlanır. Ribbans'a (66) göre ise şişliğin kolayca görünmediği kalça gibi daha az erişilebilir olan kalça ve omuz gibi eklemlerde hemartroz teşhisi zordur. Bu eklemlerde ana semptomlar kas spazmı ile artan ağrı ve azalmış EHA'dır.

1.Akut Hemartroz

Ağrının başlangıcı ve ilgili bölgede rahatsızlık hemartrozun başladığını gösteren en yaygın belirtidir (3). Eklem kanamasının erken belirtileri hasta tarafından doluluk, karıncalanma hissi, eklemde gerginlik ve ağrı olarak tanımlanır. Bu döneme “aura dönemi” adı verilir (67). Fiziksel semptomlar ortaya çıkmadan önce genellikle hastalar tarafından tecrübe edilen dönemdir (64-66). Hareket kısıtlaması ciddi anlamda olmadığından artritik ağrıdan ayırt etmek zordur. Orta derece kanamada ise bir miktar şişme ve hareket kaybı, artmış ağrı ile karakterize edilirken, şiddetli kanamada ise belirgin bir şişlik ve neredeyse tamamen hareketsiz hale getirilen eklem vardır (Tablo 2. 3.).

Akut hemartroz genellikle klinik olarak saptanabilir sekeller olmadan, uygun replasman tedavisi fizyoterapi ve rehabilitasyon ile düzelir. Pıhtılaşma faktörlerinin uygulanması ağrıyı hızla azaltır, ancak inflamasyon ve fonksiyonel bozukluk eklemde bulunan kan miktarına bağlı olarak bir süre devam edebilir. Eklem kanaması başlangıcından sonra replasman tedavisine hızlı bir şekilde başlanmazsa, hemartroz birkaç saat içinde hızlı bir şekilde ilerler ve ilgili eklemde geçici fonksiyonel bozulma ağrılı, sıcak ve şiş bir eklem haline gelir.

Bir eklem kanamasının varlığı veya yokluğu açısından doğru bir şekilde teşhis edilmesi, kanama, sinovit, artropati ve önleme stratejilerinin uygulanmasına yönelik stratejilerin uygulanabilmesi için eklem kanamalarının alanını, ciddiyetini ve nedenini belirlemek oldukça önemlidir.

Tablo 2.3. Akut hemartrozda semptomlar (67).

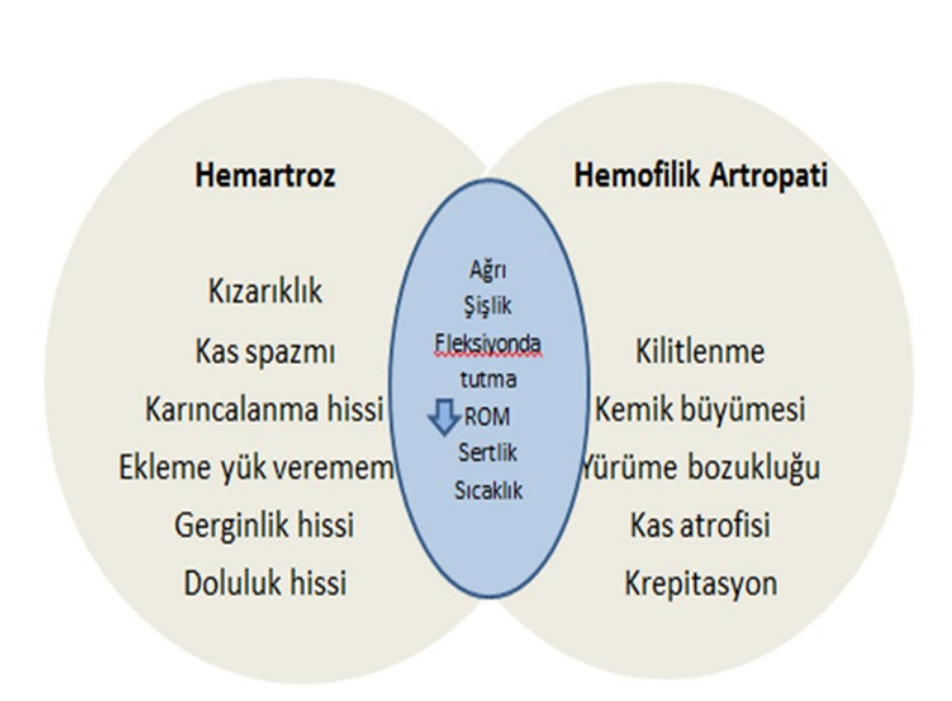
Akut Hemartrozda Semptomlar	
Erken Semptomlar	Geç Semptomlar
Doluluk	Şişlik
Sertlik	Azalmış EHA
Karınçalanma	Ekleme yüklenememe
Ağrı	Fleksiyon pozisyonunda tutma isteği
	Kas spazmı-Ağrı
	Palpasyonda gerginlik-hassasiyet

2.Subakut Hemartroz

Subakut hemartrozda ise eklem ve çevresindeki yumuşak dokular tam olarak iyileşmeden akut kanama gerçekleşmiş eklemde tekrarlayan kanama atakları ile eklem “hedef eklem” haline gelir (3). Hedef eklemler tekrarlayan kanama eğiliminde olan eklemlerdir ve 6 aylık bir süre içinde aynı eklemde 3 veya daha fazla spontan kanamanın meydana geldiği eklemidir (5).

Eklem hasarının klinik belirtileri; EHA'nın azalması, eklem efüzyonu nedeniyle oluşan şişlik veya palpasyonla tanımlanabilen sinovyal hipertrofi, kas, bağ ve kapsüler kontraktürlerdir. Kanama atakları arasında tespit edilebilir (3). Fonksiyonelliği ve yaşam kalitesini etkileyen klinik bulgular hemofili hastalarında kalıcı olabilir. Klinisyenlerin hemartroz ile ilişkilendirdiği semptomlar kısmen hemofilik artropati semptomlarıyla örtüşmektedir (Şekil 2.5) (67).

Hastalar ve klinisyenler hemartroz ile hemofilik artropatiyi ayırt etmek için semptomların seyrini, semptomların nedenini, eklem geçmişi, ağrının şiddetini ve EHA'daki kaybı kullanır (68).

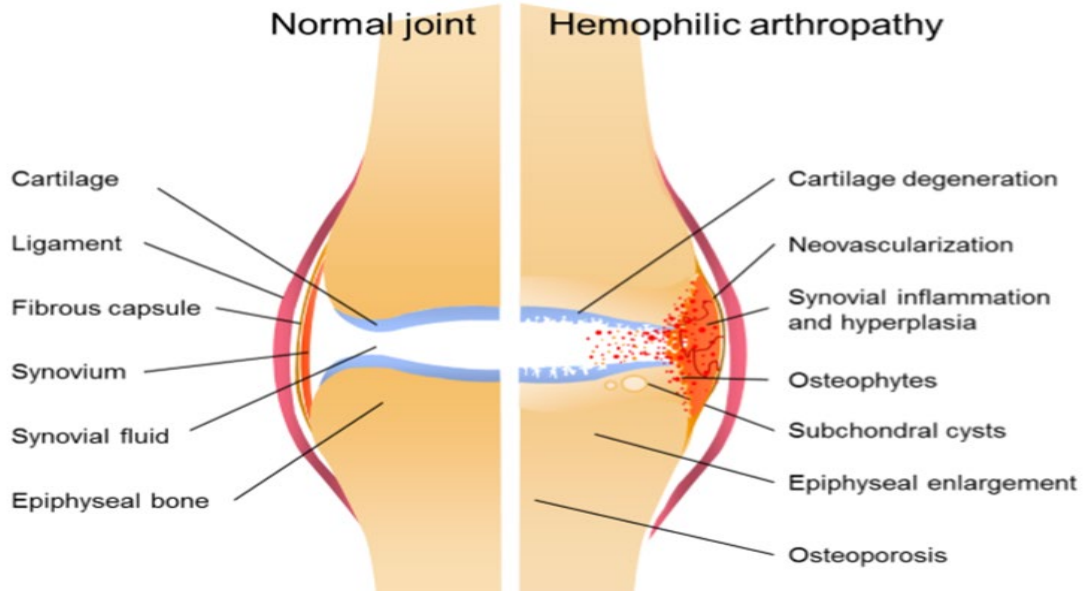


Şekil 2.5. Hemartroz ile hemofilik artropati semptomlarının ayırt edilmesi (67).

2.1.8. Hemofilik Artropati

Hemofilik artropati genellikle erken yaşta başlayan hemofilinin en pahalı ve en çok engellilik oluşturan, kronik ağrı, eklem hasarı ve fonksiyonellik ve yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonudur ve eklemlerde dejeneratif ve ilerleyici hasara sebep olan proliferatif ve yıkıcı kronik sinoviti ve kartilaj hasarını tetikler (69) ve eklemlerde dejeneratif ve ilerleyici hasara sebep olan proliferatif ve yıkıcı kronik sinoviti ve kartilaj hasarını tetikler (4).

Progresif olarak gerçekleşen eklem yıkımında hareket açıklığı, fonksiyon kaybı, kas atrofisi, ağrı, eklem deformiteleri ve kontraktürler gibi kas-iskelet sistemi problemleri hemofilikler için ciddi bir endişe kaynağıdır. Kanamanın ciddiyetine ve tedavisine bağlı olarak, ikinci dekatda veya bazen daha erken herhangi bir zamanda gelişebilir (4, 70). Eklem hasarı ilerledikçe alttaki kemiklerde yeniden şekillenme meydana gelir. Osteofitler ve subkondral kistler, kistlere bağlı subkondral skleroz ve epifizyal genişleme en yaygın görülen değişikliklerdendir (Şekil 2.6.) (36). Hemofilik artropati yerleşmiş durumdaysa koruyucu yaklaşımlar tercih edilir.



Şekil 2.6. Normal sinovyal eklem ile hemofilik artropatili eklem karşılaştırılması (36).

Ağır hemofilide diz eklemde genu valgum, lateral ve posterior tibia sublüksasyonu ve rotasyonel deformiteler gözlemleyerek ciddi engelliliğe neden olabilir iken ayak bileği eklemde ise başlıca tibiotalar ve subtalar eklemleri içerir (3). Ağırılık kaldırma ağırlı hale gelir ve özellikle sabah yataktan kalkarken eklem sertliği görülür.

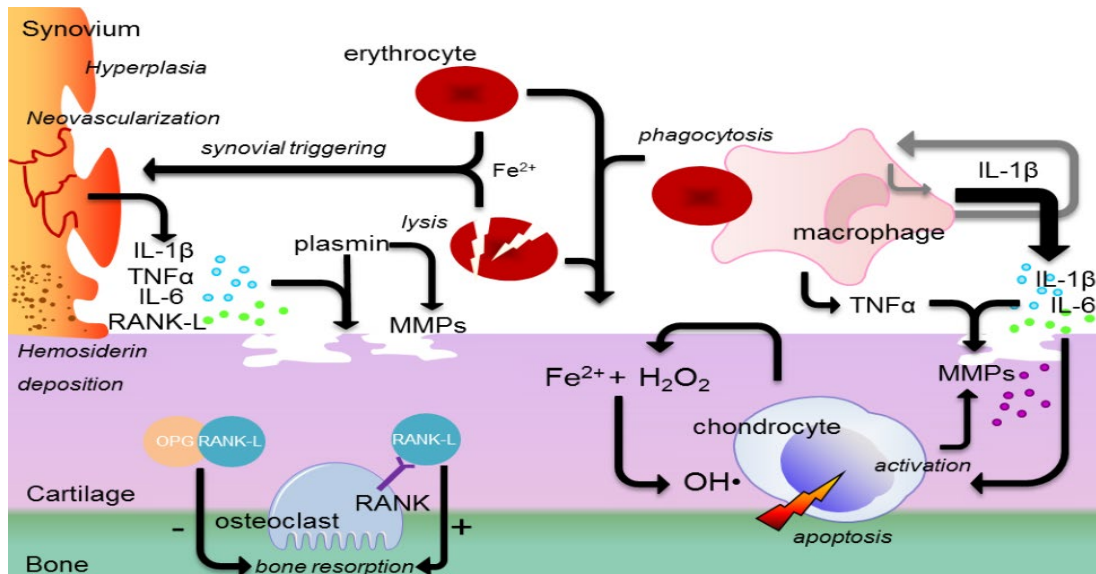
2.1.9. Hemofilik Artropati Fiziopatolojisi

Hemofilik artropatinin gelişiminin altında yatan patolojik mekanizma oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Aşamalı eklem yıkımının gelişimi, eklemdeki sinoviyayı, kıkırdağı ve kemiği içeren çok sayıda süreci içerir (9). Bu süreçte, kan efüzyonları ile ilgili zararlı etkilerden dolayı hemofilik artropati patogeneğinde rol oynayan iki ana süreç sinovyal zarın inflamasyonu ve kıkırdak dejenerasyonudur (7, 71).

İlk olarak, sinovyum içinde fibröz doku gelişir, daha sonra eklem içi ve kapsüler fibroz, eklem sertleşmesi ile kendini gösterir. Bu inflamatuvar cevaba ek olarak, ikinci bir patojenik mekanizma devreye girer. Eklem içindeki kanın varlığı, kondrosit apoptozisini indükleyen ve böylece kıkırdak matrisini değiştiren kıkırdak üzerinde doğrudan aşındırıcı bir etkiye sahiptir (7, 9, 13, 72).

Aynı eklemdede tekrarlayan kanamalar sonucunda eritrosit kaynaklı hemosiderin sinovyal makrofajlarda birikir ve sinovyal inflamasyonu tetikleyerek sinovyumun hipertrofik duruma gelmesine sebep olur (13). Bu hiperemik ve hipertrofik sinovyum mikrotravmatiklere karşı daha hassastır, sinovyal zarı mekanik hasara daha yatkın duruma getirir ve kısır döngüde daha fazla eklem sinovitinine ve daha fazla kanamaya neden olarak eklem tahrip olmasına sebep olur (36).

Eklem içine salınan hemosiderinin parçalanmasında rol oynayan enzimler ve sitokinler sinovyal iltihaplanma ve kıkırdak yıkımına katkıda bulunur (72). İnflamasyon olmuş sinovyumdan demirin, plazmin, matriks metaloproteinazlar (MMP), İnterlökin-1Beta (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6) ve kıkırdağı etkileyen Tümör Nekrotize Faktör-alfa (TNF- α) gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun indüklenmesinde önemli rol oynar. Dahası demir, sinovit proliferasyonundan sorumlu olan c-myc ve mdm2 gibi kritik genlerin ekspresyonunu düzenleyerek sinovyal pannus büyümesinin başlamasında rol alır. Hedef eklemdede kıkırdağın kana uzun süreli maruz kalması doğrudan kıkırdak hasarına neden olur. Sinovyal ve kan kaynaklı pro-inflamatuar sitokinler, kondrositler tarafından hidrojen peroksit üretimini uyarır. Eritrosit türevi demir (Fe^{++}) varlığında, hidrojen peroksit (H_2O_2) reaksiyona girebilir, bu da çok toksik hidroksil radikallerinin (OH^{\cdot}) oluşmasına neden olarak kondrositlerin apoptozisine neden olur (Şekil 2.7.) (13, 36).



Şekil 2.7. Hemofilik artropati fizyopatolojisi (36).

Hemartrozun kemik metabolizmasındaki değişiklikleri, inflamasyonla indüklenen kemik rezorpsiyonunda önemli bir yol olan RANK Ligand (RANK-L) / RANK/osteoprotein (OPG) yolağında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanır. OPG bir tuzak reseptörü görevi görür ve RANK-L'ye bağlanma için RANK ile rekabet eder. OPG, RANK-L ve RANK arasındaki etkileşimi önleyerek, kemikleri aşırı emilimden korur. Şiddetli artropatili hemofili hastalarının sinovyal dokusunda artmış RANK ve RANK-L ekspresyonu ve azalmış bir OPG ekspresyonu gösterilmektedir ve böylece kemik rezorpsiyonunu desteklemektedir (13, 73, 74).

Düzensiz bir epifiz hipertrofisi eklemi deforme eder ve fleksiyon kontraktürü eğilimi ile hareket açıklığını sınırlar. Son aşamada meydana getirdiği değişiklikler arasında EHA'nın azalması, fleksiyon kontraktürü, ağrı ve şişlik ile birlikte sinovyal hipertrofi, kıkırdak hasarı ve kemikte eroziv değişiklikler bulunur. Bu değişikler aşamalı olarak gerçekleşir ve kaçınılmaz olarak "kronik hemofilik artropati" olarak bilinen eklem yıkıma yol açar.

2.1.10. Medikal Tedavi

Hemofili tedavisi yetersiz olan pıhtılaşma faktörünün intravenöz olarak yerine konması esasına dayanır. Bu tedavi "replasman tedavisi" olarak adlandırılır. Replasman tedavisinin amacı kanamayı mümkün olan en kısa sürede durdurarak eklemde oluşabilecek deformite ve sekel gelişimine engel olmaktır. Genellikle hemofili hastalarının kendi başlarına uygulamaları sağlanarak kısa sürede müdahale edebilmeleri sağlanır.

Klinik olarak belirgin kanama anında uygulanıyorsa "on-demand tedavi" ya da rutin olarak eklem hasarı oluşmadan haftada 2-3 kez uygulanıyorsa "profilaktik tedavi" olarak adlandırılır. Profilaksi, ağır hemofili hastalarında spontan kanamalarının sıklığını azaltarak artropati gelişme sıklığını azaltır, ayrıca faktör düzeyinin $> 1 \text{ IU dL}^{-1}$ üzerinde kalmasını sağlayarak eklem fonksiyonlarının korunması amacıyla uygulanır (75, 76). Günümüzde de hemofili tedavisinde altın standart yöntem olarak kabul edilir.

Profilaktik yöntemiyle FVIII veya FIX infüzyonunun kullanılması stabil plazma konsantrasyonunda koagülasyon faktörünün elde edilmesini ve korunmasını sağlar. Bu tedavi yöntemi cerrahi işlemler öncesinde, sırasında veya önemli hemostatik zorluklar sırasında önerilmektedir (77, 78).

Primer profilaksi ilk hemartrozdan hemen sonra ya da öncesinde başlanan eklem hasarını önlemek veya ilerlemesini durdurmak için klinik olarak ikinci belirgin kanamadan ve 3 yaşından önce kullanılır. Sekonder profilaksi ise iki veya daha fazla eklem kanamasından sonra ancak görüntüleme yöntemleri ve/veya fiziksel değerlendirme ile eklem hasarı tespit edilmeden önce tipik olarak 1-5 yaşından sonra düzenli aralıklarla faktör uygulanmasıdır (79).

Tekrarlayan hemartroz yetişkin dönemde artropatiden sorumludur. Bu nedenle profilaksi erken başlanmalı ve çocukluk, ergenlik ve sıklıkla yetişkinlik dönemi boyunca devam etmelidir. Hemofilinin fenotipik değişkenliği dikkate alındığında, ikame tedavisi ve enjeksiyon sıklığı açısından bireyselleştirilmelidir.

2.2. Eklem Sağlığının Değerlendirilmesi

Hemofilide son yıllardaki medikal tedavideki yarı ömrü uzatılmış faktör konsantreleri ve by-pass edici ajanların keşfiyle, gen tedavisindeki ilerlemeler hastalar için muhtemel kanamasız yaşam imkanı sunmaktadır (16, 30). Ayrıca profilaktik tedavinin yaygınlaşması ve kişi başı kullanılan faktör miktarlarındaki artış ile pediatrik grupta hedef eklem gelişme sıklığı da azalmıştır (76, 80). Ancak eklemlerinde artropati gelişmiş hemofilik erişkinlerin var olan kas-iskelet sistemi problemleri kişilerin fonksiyonelliğini ve yaşam kalitesini ciddi anlamda etkiler ve sonunda ortopedik cerrahi müdahale bile gerektirebilir (5, 45).

Hastaların %90'ında radyolojik ve fizik muayene skorları ile değerlendirildiklerinde eklemlerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Hem klinik olarak yapılan fiziksel muayene ile hem de radyolojik skorlar kullanılarak eklem sağlığı değerlendirilir.

Hemofili hastalarında var olan veya yeni ortaya çıkabilecek potansiyel problemlerin erken evrede tesbiti için eklem sağlığı değerlendirilmesi çocuklarda her altı ayda bir ile erişkinlerde ise yılda bir kez değerlendirme rutin şekilde yapılmalıdır (81). Ortopedik fizyoterapi bakış açısına göre tedavi etkinliği kas-iskelet sistemindeki hasar ölçülerek değerlendirilir. Kas-iskelet sistemindeki hasar en önemli morbidite sebebidir.

2.2.1 Fizik Muayene ile Değerlendirilmesi

Fizik muayene değerlendirmesi, sıklıkla yapısal ve fonksiyonel eklem hasarını ölçmek için kullanılan kolayca ulaşılabilen ve maliyet gerektirmeyen etkili değerlendirme yöntemidir. Sadece eklem yapısında görülen değişiklikleri değil aynı zamanda kişide meydana getirdiği engelliliği de yansıtır. İki temel fiziksel muayene yöntemi yaygın olarak kullanılır. Birincisi WFH Fiziksel Muayene Skoru (Gilbert Skoru) olarak da adlandırılır (82) diğeri ise uzman fizyoterapistler, romatolog ve hematologlardan oluşan Uluslararası Profilaksi Çalışma Grubu (UPÇG) tarafından son zamanlarda geliştirilmiştir ve eklemde meydana gelen küçük değişiklikleri tespit etmede yeterince hassas bir fiziksel muayene değerlendirme aracı olan Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HESS) 'dir (83).

HESS, aslında hafif eklem bozukluğu olan veya olmayan 4-18 yaş arası profilaksi alan çocuklarda zaman içinde eklem değişikliklerini izlemek amaçlı tasarlanmıştır ve erişkin popülasyonda da kullanılması önerilmiştir (83-85).

HESS, Gilbert skoruna göre daha küçük ve önceki eklem değişikliklerine göre daha hassastır ve geçerlilik-güvenilirlik testleri yapılmıştır. Limitasyonları ise değerlendiren kişinin uzun zamanını alması ve daha ciddi eklem hasarı olanlarda kullanımı henüz yeterince çalışılmamıştır (45).

2.2.2. Radyolojik Değerlendirilmesi

İlk olarak Jordon ve sonrasında De Palma 20.yüzyılın ortalarında hemofilik hastaların eklemlerindeki karakteristik X-ray anormallikleri tanımladı. De Palma, radyolojik ve klinik belirtilerin kombinasyonuna dayalı olarak eklem hasarını 4 sınıfa ayırdı. Arnold-Hilgartner ise bu sınıflandırmayı 1977'de 5 evreye ayırdı (86).

Petterson 1980 yılında, radyolojik değişikliklerin gözlemlendiği en sık etkilenen altı eklem değerlendirildiği eklem harabiyetine dayalı skorlama sistemi oluşturdu (87). Bu skorlama sistemi, hemofilide uzun dönemli sonuç ölçümü için standart hale getirilen ve WFH tarafından onaylanan ilk eklem skorlama sistemine dahil edildi (88). Arnold-Hilgartner sınıflandırması basit ve kullanımı kolay olmasına rağmen Petterson skoru hemofilik artropatinin aşamaları arasında daha net ayrım yapabilir. Ek olarak, Pettersson skoru yumuşak doku değişikliklerini değerlendirmek için tasarlanmamıştır, çünkü bunların radyografi ile değerlendirilmesi doğal olarak zordur.

Radyografinin ana sınırlaması, yalnızca majör eklem değişikliklerini gösterebilmesi ve yumuşak dokularda, sinovyumda veya kıkırdakta erken değişiklikleri tespit edememesi nedeniyle hemofilik artropatinin erken değişikliklerine duyarsız olmasıdır (89).

Primer profilaksi uygulanması eklemlerde radyolojik değişikliklerin tespit edilemediği bir seviyede tutulmasına imkan sağlamıştır (90). Daha fazla hastada sıfır puan (normal eklem) olduğu için, hemofiliklerde eklemdeki erken değişiklikleri belirlemede konvansiyonel radyografiler duyarsız kabul edilmiştir (91).

Düz radyografilerde değerlendirilen bulgular osteoporoz, epifizlerin büyümesi, subkondral düzensizlikleri, subkondral kist formasyonlarını, eklem ile ilgili düzensizlikleri, daralmaları ve deformitelerin değerlendirilmesini içerir (89).

Sonuç olarak gelişmiş tedaviler düz radyografilerde tespit edilemeyen hassas eklem değişikliklerini tespit etmede oldukça hassas yöntem olan MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ilk olarak 1986'da Kulkarni ve arkadaşları hemofiliklerin eklemlerinde değişiklikleri (92), akabinde Denver Skalası (93) ve günümüzde UPÇG tarafından geliştirilen skorlar (94) MRG değişikliklerine bağlı olan radyolojik değerlendirme araçları kullanılmaktadır. MRG ile radyolojik skorlardaki küçük değişiklikler belirlenmesine rağmen hemofiliklerin eklem fonksiyonları ve genel kas-iskelet sistemine ait fonksiyonel düzeyi açısından etkileri henüz belirlenememiştir.

2.3. Hemofilik Artropatinin Tedavisi

Hemofili hastaları iyileştirilmiş sağlık stratejileri ve daha etkili tedaviler sayesinde günümüzde daha iyi yaşam kalitesi ve yaşam beklenti süresine sahiptirler (45). Ancak eklem hasarı özellikle inhibitörlü hastalarda en önemli morbidite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (95). Bu hastalarda ilerleyen süreçlerde ortopedik cerrahi müdahaleler gerekebilir (5). Bu yüzden hastanın fonksiyonel düzeyinin olabilecek en optimum düzeyde tutulması kas-iskelet sisteminde gerçekleşebilecek olası etkilerin önüne geçmek için oldukça önemlidir.

Ayrıca hemofiliklerin yaşlarının ilerlemesi ile yaş ile ilişkili hastalıklardan (örn; osteoporoz, obezite, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar) kaçınılmaz olarak muzdarip olacaklardır ve fonksiyonel seviyeleri azalacaktır. Egzersiz alışkanlığı ile yapılacak doğru spor aktiviteleri ile gelişebilecek komorbidite hastalıkların önüne geçilmesi ve kişinin aktif olması amaçlanır. Böylece muhtemel eklem hasarının olabildiğince ötelenmesi ve kanamaların sıklığının azalması amaçlanır.

Profilaksi tedavisinin asıl amacı kanama sıklığını azaltarak eklemde gelişebilecek artropatinin geciktirilmesini sağlayarak kas-iskelet sisteminin fonksiyonunu korumaktır (76, 96-98). Böylece hemofili hastalarının fonksiyonelliği ve yaşam kalitesi iyileştirilebilir. Profilaksi, yerleşmiş olan eklem hasarını tersine çevirmez (5). Profilaktik replasman tedavisi ve fizyoterapi hemofilik artropati gelişimini yavaşlatmak için oldukça önemlidir (99). Akut kanama ataklarının tedavisinde ilk tedavi edici önlem, acilen eksik pıhtılaşma faktörünün yerine konmasıyla hemostazın sağlanması olmalıdır. Klasik olarak önerilen doz 25 ila 40 IU / kg FVIII veya ağır hemartroz vakalarında 50 IU / kg şeklinde intravenöz olarak semptomların başlamasından itibaren 2 saat içinde gerçekleştirilirse, kanama miktarı önemli olmayacaktır (70, 81). Sonrasında ise akut-kas iskelet sistemi yaralanması için kabul gören ve minimal risk taşıyan "PRICE" prensibi yaygın olarak kullanılır (100).

Akut kanamadan sonra ilgili ekstremitelere korumaya ve istirahate alınır. Bozulmuş hemostaz durumlarında, sinovyal doku, anjiyogenezin ve fibroblast proliferasyonunun kırılma olan iyileşme evrelerinde tekrar kanamaya yatkın olabileceği için yük taşımadan istirahat etmeleri gerekir (101). Eklemler fonksiyonel pozisyonlarını koruyarak dinlenmelidir, böylece erken dönemde, konservatif ve hafif mobilizasyon teknikleri ile eklem fonksiyonunun devamı sağlanmış olur (3).

Sinir iletim hızını azaltan, pro-inflamatuar cevabın azaltılması yoluyla şişlik oluşumunu azaltarak etkilenen eklemlerdeki yumuşak dokuya kan akışını azaltan buz uygulamasının vazokonstriksiyonu tetikleyerek hemostazın sağlanmasında yararlı olduğuna inanılmaktadır (102).

Ancak Forsyth ve ark.'nın (100, 103) yapmış olduğu çalışmalarda ise eklem içi sıcaklığındaki herhangi bir azalmanın, hem hayvanlarda hem de normal hemostaz döngüsü olan insan deneklerde akut doku lezyonların varlığında koagülasyonu engelleyebileceğini ileri sürmüşlerdir. Hemofili hastalarında akut hemartrozları takiben buz uygulamasının kanama, ağrı, şişlik ve inflamasyonda azalma sağladığı düşünülmektedir (81, 100).

Kompresyon, dış basıncı artırarak ve eklem kapsülü sıkılığını sınırlandırarak eklem şişmesini sınırlamaya yardımcı olur ve böylece erken tamponad boyunca kanamayı azaltır (104). Elevasyon ile kılcal damarlardaki hidrostatik basınç azalır ve yerçekimi kanın kalbe geri akmasına yardımcı olur (100).

İstirahat, erken mobilizasyon ve ekstremitelere yük verme esnasında kas-iskelet sistemi komplikasyonlarını önlemek ve oluşabilecek tekrar kanama, sinovit ve kartilaj hasarını en aza indirecek şekilde denge sağlanmalıdır.

2.3.1. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamaları

Dünya Sağlık Örgütü rehabilitasyonu engelliliği yaşayan veya yaşaması muhtemel bireylerin çevreleriyle etkileşimde bulunarak optimum işleyişi elde etmek veya sürdürmek olarak tanımlanmıştır. Rehabilitasyon; fizyoterapi, ergoterapi ve protez-ortez gibi teknik konuları ayrıca ayakkabı adaptasyonundan yürüme yardımcılarını ve ev-iş yeri adaptasyonlarını içeren multidisipliner bir yaklaşımdır. Eğitim de rehabilitasyonun önemli bileşenlerinden birisidir (11, 105).

Fizyoterapi ve rehabilitasyon tedavisinin hedefleri arasında, fonksiyonel kayıp oranının önlenmesi ve yavaşlatılması, fonksiyonun iyileştirilmesi veya onarılması, kayıp fonksiyonların telafisi ve mevcut fonksiyonun sürdürülmesi de yer almaktadır (106). Hemofilik hastalarının tedavisinde kullanılan fizyoterapi uygulamaları hemofiliklerin hareket ihtiyaçlarına ve potansiyellerine yönelik olmalıdır (16). Hemofiliklerin ihtiyaçları ve potansiyelleri göz önünde bulundurularak yaşam boyunca maksimum hareket ve fonksiyonel yeteneğini geliştirmek, sürdürmek ve geri kazandırmayı amaçlar (105).

Hematalog ve fizyoterapist arasındaki iş birliği, hemartrozun etkili bir şekilde önlenmesi, akut eklem kanama bölümlerinin yönetilmesi, eklem fonksiyonunun değerlendirilmesi ve kronik artropatinin aktif olarak tedavi edilmesi için anahtardır. Kas iskelet hasarını önlemek ve tedavi etmek için hemofili tedavisinde fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları önemlidir (5, 107).

Hemofilide hemartrozların yönetimi üzerine yayınlanan konsensüs kılavuzlarının çoğunda hemofili hastalarında akut hemartroz sonrası semptom kontrolü (81), kanama tekrarı ve eklem hasarının önlenmesi amaçlanır ayrıca tam fonksiyon ve aktivite restorasyonu amacıyla erken dönemde fizyoterapi önerilmektedir (67, 81). Hatta tanı alan hastalarda bile başlanması önerilir (108).

Hemartrozların tedavisinin yönetimi üzerine yayınlanan son kılavuzlarda semptom kontrolü, kanama tekrarı, eklem hasarının önlenmesi, tam fonksiyon ve aktivitenin restorasyonu amacıyla erken fizyoterapi yaklaşımları önerilmektedir (81, 109).

Literatürde eklemlerinde artropati gelişmeyen hemofiliklerde bile fiziksel fonksiyon, kas kuvveti, aerobik ve anaerobik dayanıklılık ve propriosepsiyonda azalma yaşadıkları gösterilmiştir (1). Egzersizin kas ve eklemlerde gerçekleşen kanama sıklıklarında azalma, duygusal ve sosyal iyilik hallerinde iyileşme dahil sayısız fayda sağlayabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (110).

Egzersiz, sinovyal sıvının üretiminin artmasına ve besin maddelerinin kıkırdakta difüzyonunda bir artışa yol açarak eklemdaki dejenerasyon sürecini azaltabilir ve büyük osteomyoartiküler bozukluğu önleyebilir. Ayrıca, kuvvetlendirme egzersizleri ile periartiküler kasların gücünü artırır, kemik kaybını azaltır ve kıkırdak lubrikasyonunu destekler böylece sertliği ve ağrıyı azaltır (19, 111).

Hemofilik artropatik eklemlere yönelik fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları ile hemartrozun kas-iskelet sisteminde meydana getirdiği bozuklukların önlenmesi amaçlanır. Böylece hemofili hastalarının fonksiyonel kayıp oranının önlenmesi ve yavaşlatılması, mevcut fonksiyonel durumun iyileştirilmesi amaçlanır (108).

Tedavinin konservatif evresindeki fizyoterapi müdahalelerinin amacı kas kontrolünü geliştirmek ve eklem fonksiyonunu optimize etmektir. Fizyoterapi ile ayrıca ağrının iyileştirilmesi ve eklem hareket açıklığı ile kas kuvvetinin korunmasına yardımcı olunur (112). Cerrahi gereken durumlarda ise ameliyat öncesi uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları ile cerrahi sonrası sağlık sonuçları da geliştirilebilir (113).

Multidisipliner ekibin önemli bir parçası olan fizyoterapistler mobilizasyon egzersizlerini (24-26, 110), kas kuvvetlendirme ve propriosepsiyon egzersizlerini (114), aerobik egzersizleri (115) ve denge egzersizlerini (21) kullanarak hemartrozun kas-iskelet sistemi üzerindeki rahatsızlıklarını ve ağrılarını önlediği gösterilmiştir.

Egzersiz Yaklaşımları

Ağrılı tekrarlayan hemartroz neticesinde eklem hareket açıklığının azalmasına bağlı olarak psikososyal sorunlar (116) ve engellilik (117) durumuyla karşılaşılabilir. Kasların kullanılmamasından kaynaklı etkilenen eklem çevresindeki kaslarda belirgin kas atrofisi eşlik eder (118, 119).

Ağrı akut olarak kanamaya bağlı olarak gözlenirken, kronik olarak hemofilik artropatinin komplikasyonu olarak gözlemlenir (119). Kronik ağrı hemofilik artropatinin karakteristik özelliğidir ve bu hastaların fonksiyonel kapasitelerini ve yaşam kalitelerini etkileyerek engellilik oluşturan temel nedeni olarak tanımlanır (120). Ayrıca hemofiliklerde ağrı eşiğinin düşük olduğunu bildiren çalışma da vardır (121).

Literatürde hemofilik hastalarında yukarıda bahsedilen kas-iskelet semptomlarının tedavisinde farklı fizyoterapi tekniklerinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır (122, 123). Akut hemartroz sonrasında uzun süreli yatak istirahati durumlarında eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri dinamik eklem kontrolü ve eklem biyomekaniğinin etkilenmemesi için oldukça önemlidir (124, 125). Böylece kişide kas kısalıkları ve eklem deformitelerinin gelişmesini önler.

Germe egzersizleri hamstringler, kalça fleksörleri, quadriceps ve calf kaslarına yapılmalıdır ve gereksiz eklem kompresyonunu ve zorlanmasını önlemek için aktif olmalıdır ve gerilecek ekstremitenin yük taşımaması gerekir (126). Güçlendirme egzersizleri eklemleri ilerleyici dejenerasyondan korur (10).

İstirahatin kas fonksiyonu üzerindeki zararlı etkileri ile mücadele etmek için tamamen istirahat yerine optimal yüklenme (127) ile izometrik güçlendirmeyle başlayan ardından semptom yaklaşımına dayalı konsantrik egzersizlerden ekstantrik egzersizler şeklinde ilerleyen program savunulur (16).

Kanamalara bağlı olarak eklem mekanoreseptör bilgi içeriğinin değişmesine bağlı olarak proprioseptif eksikliklere ve denge bozukluklarına neden olur (21, 128, 129). Erişkin hemofiliklerde denge, güçlendirme ve aerobik egzersiz içeren bir programın gelişmiş denge ve artmış mobilite içeren olumlu fiziksel sonuçları elde edilebileceğini göstermiştir (21). Egzersiz programında eklem pozisyon hissini geliştirmek için proprioepsiyon egzersizleri de mutlaka verilmelidir (109).

Bu bağlamda verilecek fizyoterapi yaklaşımları ile kanama sıklıklarının azaltılması ve kısır döngünün kırılması amaçlanır. Bu sayede kas-iskelet sistemine ait komplikasyonların önüne geçilerek oluşabilecek morbiditenin en düşük seviyede kalmasına yardımcı olur. Kişinin fonksiyonel düzeyinin artmasına, yaşam kalitesinin artmasına ve sosyal izolasyonun önüne geçerek kişinin toplumda aktif birey olarak katılımının sağlanmasında oldukça etkilidir.

Fizyoterapi yaklaşımlarında kullanılan egzersizlerin uygulama kolaylığı, birkaç yan etkisi ve nispeten düşük maliyetleri göz önüne alındığında artropatili hastalara önerilir ve düzenli egzersizler ile kişinin nöromuskuler, periartiküler, intrartiküler, psikososyal, genel uygunluk ve sağlık bileşenlerinde iyileşme sağlayabileceği bildirilir (130-132).

Hematolog tarafından yürütölen medikal tedavi ve fizyoterapist tarafından yapılan müdahalelerle hastanın fonksiyonelliğinin devamı sağlanarak olası cerrahi tedavi seçeneklerin mümkün olduğunca ertelenmesi amaçlanır (133).

Manuel Tedavi Teknikleri

Manuel tedavi çeşitli kas-iskelet sisteminin etkilendiği hastalıklarda (134) eklem ve yumuşak doku yapılarındaki biyomekaniksel esnekliği arttırmak amacıyla fizyoterapist tarafından kontrollü nazik şekilde el ile kuvvet uygulanarak eklem mobilizasyonu olarak tanımlanır (135). Manuel tedavi tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda spinal uyarılabilirliğin modöasyonu ve analjezik etkileriyle yürüme ve fonksiyonel yeteneğin klinik sonuçlarını geliştirdiğini göstermiştir (78, 136).

Ortopedik manuel tedavi çeşitli yöntemlerin seçilmiş aktif asistif veya pasif teknikleri yansıtabilir. Bu uygulamalarla ağrının modülasyonu, fonksiyonel düzeye dönmek, hareketi fasilite etmek ve esnekliği ve stabilizasyonu sağlamak için EHA'yı arttırmak, doku inflamasyonunu azaltmayı amaçlar. Manuel tedavinin öngörölmüş etkileri biyomekanik, nörofizyolojik ve hem biyomekanik hem de nörofizyolojik etkinin katalizör etkisi ile ortaya çıkan psikomotor etkidir (137).

Kronik hemofilik artropatide kontraktürler sıklıkla uzun süreden beri vardır. Özellikle eklem kapsülü yeni duruma adapte olmuşlardır. Konvansiyonel fizyoterapi yaklaşımlarıyla EHA'nın iyileşmesi pek beklenmez (126). Manuel tedavi teknikleriyle EHA'yı arttırmak ve ağrıyı hafifletmek için eklem yüzeylerinin hareketliliği düşük hızlı ve yüksek genlikte ossilatör basınç kullanılarak arttırılır (138). Ayrıca kapsüler kısıtlamaları hafifletmek, fibröz adhezyonları kırmak, normal eklem kartilajının lubrikasyonu (139), lokal iskemiye azaltmak ve propriosepsiyonu stimüle etmek için kullanılır (140).

Manuel tedavi teknikleri eklem ağrısı olan hastalar için koruyucu tedavi seçeneklerinden birisidir. Manuel tedavinin amacı, hastalar üzerinde mekanik, nörofizyolojik ve spesifik olmayan etkiler yoluyla ağrıyı modüle etmek ve eklem hareket açıklığını geliştirmektir (77, 78). EHA, kas kuvveti ve propriosepsiyonun geliştirilmesinde çalışma süresince hemartroza neden olmadan eklem fonksiyonunu eski haline getirmek için güvenli tedavi yöntemi olarak ilgi kazanmıştır (26).

Manuel tedavi teknikleri son zamanlarda en önemli morbidite sebebi olan hemofilik artropati tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ağrının azalması ilk amaçtır. Eğer ağrı azalmazsa kişi kas kuvvetini yeniden kazanmak için aktif egzersiz yapması mümkün olmayacak, eklem rahatlamayacak ve böylece ağrı uzun vadede kontraktürleri arttıracaktır (126). Ayak bileği artropatisi olan hemofiliklerde ağrı düzeylerinde azalmaya neden olduğu ancak mobilite ve fonksiyonda değişiklik meydana getirmediği bildirilmiştir (24, 25). Ayrıca hemofilik dirsek artropatisinde ise ağrı algısında ve fleksiyon derecelerinde anlamlı ilerlemeler kaydedilmiştir (26).

Eklem mobilizasyon teknikleri sadece eklem hareketinin restorasyonu için değil, birçok ağrı tipi-şiddetini ve kas spazmını azaltan nörofizyolojik bir etki sağlamak için de yapılabilir (141). Eklem mobilizasyonu ve egzersizle kombine edilen yumuşak doku mobilizasyonu ayak bileği eklem hareket açıklığı ve yumuşak doku fonksiyonunu iyileştirmede etkili bir yoldur ve grade II'den grade III'e doğru kademeli ilerler (142). Tedavi edilen dokudaki ağrı algısındaki farklılıklar merkezi ağrı modülasyonundaki değişiklikler ve kapı-kontrol mekanizmalarının etkileri ile açıklanmaktadır (143, 144). Eklem serttir, lubrikasyonu kötüdür ve eklem boşluğu daralmıştır. Sonuç olarak eklem manuel traksiyonuyla ağrının azaltılması basit ve etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir (126).

Eklem mobilizasyon teknikleriyle ağrıda modülasyona bağlı olarak kastaki hipertonus azalır ve kinezyofobide gelişmeler elde edilir (137). Eklem traksiyonu sırasında kartilajın genişlediği sinovyal sıvının bir kısmını yeniden absorbe ettiği böylece şok emme özelliklerini geliştirdiği ve kemik yapılar üzerinde basıncı azalttığı düşünülmektedir. Eklem kapsülü ve ligamentler eklem traksiyonuna yanıt olarak fibröz dokunun gevşemesi ve yeniden düzenlenmesi ile yanıt verir ve sertliğini azaltır (126). Uygulama esnasında kişi asla acı duymamalı ve biraz rahatlama hissi olmalıdır.

Myofasyal gevşetme teknikleri manuel tedavi tekniklerinden birisidir. Fasyayı germek ve ağrıyı gidermek, eklem hareket aralığını arttırmak ve vücudu dengelemek amacıyla fasya ve bütünlükler, kaslar, kemikler arasındaki bağları serbest bırakmak için el masaj tekniğidir (145).

Hemofilik artropatili hastaların fasyal doku ve eklem kontraktürlerinin tedavisinde yeni ve umut verici bir tekniktir. Diz ve ayak bileği artropatisi olan hemofiliklerde Merono-Gallut ve Cuesta-Barriuso 2016 yılında myofasyal tedavi protokolünü tasarlamışlardır (146). Bu tekniğin fasyal terapi konusunda uzman bir fizyoterapist tarafından hemofili hastalarında kullanılması zorunludur. Fizyoterapistin uzmanlığı, tekniği doğru uygularken anahtardır, bu nedenle kanama riski taşıyan uygun olmayan manevraları önler.

Myofasyal gevşeme testleriyle doku kalitesi (esnek/ sert/ sıcak/ soğuk/ hiperalezik) değerlendirilir. Sonrasında dinleme testiyle motilite değerlendirilir ve bu test sırasında motilite yönleri hissetmek için mümkün olduğu kadar sessiz olunmalıdır. Normal bulgular dokunun ekspansiyonu ve retraksiyonudur. Anormal bulgu ise bir yöne doğru çeken hareketliliktir. Sonrasında fizyoterapist çeşitli yönlerde harekete neden olur ve doku ya hareket eder ya da hareket etmez. En sonunda fizyoterapist aktif hareket sırasında dokunun uyarana karşı reaksiyonunu dinler. Myofasyal gevşetmede kullanılan yapısal teknikler; basınç, vibrasyon, germe ve konnektif bağ doku masajı iken fonksiyonel tekniklerse; dinleme-hissetme, ayırma, dengeleme ve yüklenmedir.

2.3.2. Ortopedik Cerrahi Tedavi Teknikleri

Eklem ağrısı, hemofili hastalarının çoğunun yaşam kalitesini düşüren yüksek bir prevalansa sahiptir (2, 147). Ortopedik cerrahi tedavi tekniklerine karar verilirken hastalar için birincil motive edici özellik hareket açıklığındaki limitasyonlar değil yaşamış oldukları şiddetli eklem ağrılarıdır (148, 149). Hemofili hastalarında ortopedik cerrahi tedaviler hemofilik artropati tedavisinde en zorlu alanlardan birini temsil eder ve hastalar için yüksek kanama riski taşır. Ancak günümüzde by-pass edici tedavilerinin geliştirilmesinde kaydedilen ilerlemeler sayesinde, cerrahi ve invazif işlemler deneyimli merkezlerde uzman bir ekip tarafından uygulanabilmesini sağlamak oldukça önemlidir. Başarılı bir uzun vadeli sonuç için ortopedik cerrahlar, hematologlar ve fizyoterapistler arasında sıkı bir işbirliği gereklidir (150).

Ortopedik cerrahi tedavi teknikleri hastanın durumuna göre tercih edilmeli ve hemofili hastalarının yaşam kalitesinde artış göstermelidir. Ortopedik cerrahi tedavi endikasyonlarını tanımlayan klinik koşullar, inhibitörlü ve inhibitör olmayan hastalar için aynıdır ve genellikle hastalarda sosyal izolasyon ve strese neden olan kronik ağrı ve ciddi engellilik oluşturan hareket limitasyonlarıdır. Bununla birlikte, inhibitörlü hastalar cerrahi tedaviyle ilişkili daha yüksek risklere sahip oldukları için cerrahi öncesinde şiddetli engellilik veya şiddetli ağrıdan muzdarip olmaları gereklidir (151). Bununla birlikte, önemli kanama riskine rağmen, inhibitörlü hastalarda ortopedik cerrahi tedavi sonuçlarının genellikle iyi olduğu, ancak inhibitör olmayan hastalardan daha yüksek komplikasyon oranına sahip olduğu da unutulmamalıdır (152).

Hemofiliklerde ortopedik cerrahi prosedürler uygulanırken hemostatik dengenin sürdürülmesi için uluslararası veya konsensüs önerilerine uymak oldukça önemlidir (98, 153, 154). Replasman tedavisi ameliyattan önce başlamalı ve postoperatif rehabilitasyon sırasında devam etmelidir. Cerrahi destek ameliyattan sonraki 14 gün boyunca devam etmelidir (155), çünkü rehabilitasyon süreci kanamayı tetikleyebilir, bu yüzden birkaç hafta boyunca yoğun rehabilitasyon seanslarından hemen önce koruyucu bir doz kullanılması önerilir (156).

Tekrarlayan hemartrozdan sonra hemofilik hastanın eklemlerinde yeni kanama eğilimini sürdüren bir kronik sinovit gelişir. Klinik teşhis görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmalıdır. Bu şartlar altında hipertrofik sinovya cerrahi (artroskopik veya açık sinovektomi) ya da cerrahi olmayan (radyosinovektomi ve kimyasal sinovektomi) yöntemlerle rezeke edilmelidir. Her iki yöntemin amacı hemartrozun şiddetini ve sıklığını azaltmaktır (157).

Günümüzde cerrahi diz sinovektomisi genellikle artroskopik olarak yapılmaktadır. Sinovektomiden sonra 3-4 gün boyunca bir kompresyon bandajı kullanılması ve kompresyon bandajının izin verdiği şekilde eklem hareketliliğinin sınırlı olması önerilir. Sinovektominin başlıca endikasyonu, hematolojik tedaviye cevap vermeyen tekrarlayan hemartrozlara neden olan hemofilik sinovitin varlığıdır. Sinovektomi, artropatinin ilerlemesini geciktirir ancak durdurmaz. Tekrarlanan hemartrozlar kontrol edilir ve tekrarlayan kanama yaygın olsa da, daha az şiddetlidir ve pıhtılaşma faktörlerinin replasmanı daha az gereklidir (158).

Sinovit artropatiye eşlik ediyorsa veya hastaların ana şikayetleri eklem içi kanama veya şişlik ise, radyoaktif sinovektomi ile devam edilmesi önerilir; ancak, ana şikayetleri bunlar değilse radyoaktif sinovektominin artropatik değişikliklerin tedavisinde hiçbir değeri yoktur ve bunun yerine artroskopik debridman tercih edilmelidir (159).

Diz fleksiyon kontraktürü olan hastalarda, eklem yapısı korunmuş olduğu sürece yani belirgin bir artropati yoksa ilk olarak ilerleyici ekstansiyon seri açılama veya ekstansiyon ortezini temel alan konservatif tedavi yapılması önerilir. Bu konservatif yöntem başarısız olduğunda, uygun eklem ekstansiyonuna ve dolayısıyla etkilenen eklem için daha iyi fonksiyon göstermesine izin veren tendon uzatma yapılması önerilir. Dizde, posterior kapsülotomi ile ilişkili hamstring tendonlarının uzatılması ile elde edilir (160). Bu cerrahi tedaviler konservatif tedaviler başarısız olduğunda kontraktürleri rahatlatmak için kullanılır. Diz fleksiyon kontraktürlerinin tedavisi için ve ilerleyici ekstansiyonu sağlamak amacıyla harici fiksatorler de kullanılabilir. Bu prosedürün sağladığı şey, periartiküler yumuşak dokuların (tendonlar, damarlar ve sinirler dahil) yavaş ama ilerleyici bir uzamasıdır. Ani uzama, peroneal sinir parezisine neden olabilir (14).

Artroskopik debridman genellikle total diz replasmanı için genç olan şiddetli artropatiye sahip erişkinlerde yapılır. Birkaç yıl boyunca eklem ağrısını ve kanamayı hafifleten ve total diz replasman ihtiyacını geciktiren bir işlemdir (15, 161). Eklem debridmanı, mevcut osteofitlerin rezeksiyonu, sinovyumun çıkarılmasına, patella, tibial plato ve femoral kondilin eklem kıkırdağının kürete edilmesinden oluşur ve diğer cerrahi tekniklere kıyasla semptomatik rahatlama sağlayabilen dejeneratif değişikliklerin ilerlemesini yavaşlatan ve daha kapsamlı prosedürler gerçekleştirme gerekliliğini erteleyen küçük bir prosedürdür (159, 162, 163). Bazı yazarlar bu cerrahi tedavinin etkinliğine inanmazlar ve ciddi diz artropatisi olan genç hastalarda bile doğrudan total diz replasmanına gitmenin daha iyi olduğunu düşünürler. Artroskopik debridman başarısız olursa, total diz replasmanı her zaman gerçekleştirilebilir.

Total diz replasmanı, ciddi engellilik oluşturan ağrının varlığında birincil endikasyondur. Diğer endikasyonlar ise şiddetli ağrı olmasa bile ciddi endikasyonlar olarak düşünülebilecek şekil bozuklukları ve fonksiyonel yetersizlik oluşturan eklem hareket açıklığının azalmasıdır. Eklem replasmanı endike ise beklemede kazanım olmaz ve hastanın yaşı sınırlayıcı faktör olmamalıdır (164).

Hastalara ağrı yaşamalarına rağmen, fonksiyonel bozulma ve gelecekteki mobilite ve eklem fonksiyonlarını düşünmeye ihtiyaç duymaları nedeniyle ameliyatın endike olabileceğini açıklamak önemlidir. Alt ekstremitelerin doğru çalışmasını sağlamak için bazen her iki dizde aynı anda opere edilir. Diğer zamanlarda, ilk önce en ağrılı eklemden ve sonra diğerinde (6 ay sonra) opere edilmesi tercih edilir. Hasta genellikle 7-10 gün hastanede yatırılır. Amaç, 90° diz fleksiyonu ve eklem tam ekstansiyonu ile hastaneyi bastonlarla yürüyerek ayrılmasıdır (14).

Hemofilideki total diz replasman sonuçları şu ana kadar oldukça tatmin edici olmuştur. Bu nedenle, ciddi diz artropatisi durumlarında total diz replasmanı iyi bir işlem olarak kabul edilir. Osteoartrit hastalarının sonuçları ile neredeyse karşılaştırılabilir ve hatta inhibitör hastalarında bile yapılabilir (165). Ancak hemofilik hastalarda enfeksiyon riski (%7) osteoartritli popülasyona(%1) göre daha yüksektir (14).

Ayak bileği ekleminde tibia'nın ön kısmında veya talusun üst kısmında yer alabilen anterior osteofit artropatiye ikincil olarak gelişmiştir. Ameliyat öncesi planlama, tibia veya talus osteofitinin cerrahi eksizyonuna veya her ikisine ihtiyaç duyulduğunun belirlenmesi ile başlar. Hasta yürürken ayak bileğinin ön kısmında ağrı hissederse, fizik tedaviye ya da oral analjeziklere yanıt vermezse cerrahi gereklidir. Ayak bileği eklemindeki hareket açıklığı limitasyonları eğer hastalar ağrısız ise tolere edilebilir ve bu nedenle erken sinovit fazında tıbbi yardım almazlar (149, 166).

Ayak bileği eklemının idiyopatik dejeneratif hastalık olan artropati tedavisinde uygulanan cerrahi teknikler arasında eklemının artrodezi veya total ayak bileği replasmanı ile ortadan kaldırılmasından önce artroskopik ayak bileği debridmanı, eksternal fiksasyon kullanarak eklem distraksiyonu veya hizalanma için supramalleolar osteotomi (özellikle kötü hizalanma durumlarında) kullanılarak semptomlar rahatlatılmaya çalışılır (15, 162, 163). Başlangıç olarak, hemofilik artropatinin erken evrelerine sahip olan hastalar ağrı ile başa çıkmak için çoğu durumda artrodez veya artroplasti seçeneğini geciktirdiği gösterilmiş olan artroskopik debridmana maruz kalabilir (15).

Hemofilik ayak bileği artropatisinde uygulanan artroskopik debridmanın yayımlanmış sonuçları eklem fonksiyonunda iyileşmenin yanı sıra ağrı ve kanama ataklarındaki azalmadır (15, 163, 167). Bazı hastalarda, artroskopik debridman hiçbir semptomu yeterince ortadan kaldırmaz, bu durumda son çare olarak eklem artrodezi (eklem füzyonu) veya total ayak bileği replasman yoluyla semptomların ortadan kaldırılmasının düşünülmesine neden olur.

Ayak bileği eklem replasmanındaki gelişmeler ayak bileği artrodezine göre muhtemelen daha iyi uzun vade sonuçlar doğuracaktır ancak günümüzde hangi cerrahi seçeneğin daha üstün olduğu bilinmemektedir (99).

Ayak bileğinin hemofilik artropatisinin son aşamalarında klinik olarak ekin pozisyonunda da görülebilen sınırlı dorsifleksiyon hareketi gözlemlenir. Genellikle talus kubbesinin eklemdeki sekonder dejeneratif değişim ile ilerleyen çöküşünün sonucudur. Hem ön hem de arka taraftaki geniş çaplı osteofitler, talar çöküşü ile birlikte, ayak bileğinin ağırlı kısıtlamasına yol açar (168). Eklem bu evrede ciddi bir şekilde tahrip olduğundan ve yoğun eklem ağrısı ve/veya majör fonksiyonel engellilik durumunda, cerrahi olmayan tedaviye yanıt alınmazsa günümüzde sadece ayak bileği eklemde uygulanan artrodez işlemi yapılır (150). Artrodez işlemi ayak bileği eklemının X-Ray ile görüntülenmesinde talokrural eklemın ağırlı son evre artropatisinin tedavisinde ve eklem boşluğu kapanmışsa düşünölmelidir.

Cerrahi tekniğın başarısını, ameliyat öncesi ve sonrası olası kanamaların ve enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesine ek olarak uygun fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları etkiler. Bu nedenle fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları post-operatif rehabilitasyon ve eklem hareketinin restorasyonunda önemli rol oynar. Ortopedik cerrahi tedavi sonrasında mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Rehabilitasyonda eklem hareket açıklığının restorasyonu ele alınmalıdır, tercihen izometrikten izotonik egzersizlere doğru kapalı-kinetik zincir egzersizleriyle kas güçlendirmesi, proprioseptif ve denge performansının restorasyonu da sağlanmalıdır (169).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

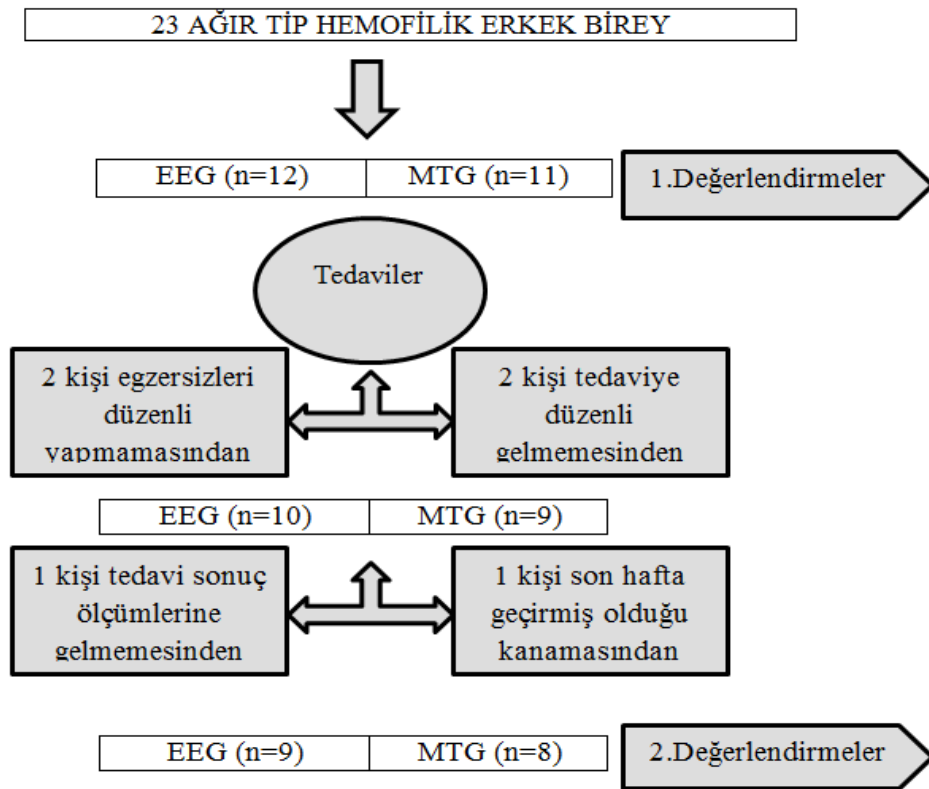
Bu çalışma alt ekstremite eklem artropatisi olan hemofili hastalarında ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavinin fonksiyonel bağımsızlık düzeyi, eklem sağlığı, kinezyofobi, fonksiyonel düzey, eklem hareket açıklığı (EHA), kanama sayısı, kas kuvveti ve ağrı düzeyine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Randomize kontrollü olarak planlanan bu çalışma Temmuz 2018 – Ekim 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan çalışma için izin alınmıştır (EK 1). (Etik Kurul Onay Tarihi: 06.07.2018 Toplantı no: 79, Karar no: 47)

3.1. Bireyler

Çalışmaya alınması gereken minimum hemofilik artropatili hasta sayısının belirlenmesi amacıyla G-Power analiz programı ile power analiz yapılmıştır. Hemofilik artropati gelişmiş her grupta gerekli minimum hasta sayısı için etki büyüklüğü 0.77 olan eklem ağrısı parametresi kullanılmıştır ve tip I hata olan $\alpha = 0,05$, tip II hata olan $\beta = 0,20$ ve güç %80 olduğunda hasta sayısı 8 olarak belirlenmiştir (24).

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcı Hastanesi'nde Hematoloji polikliniğinde uzun süreden beri takip edilen alt ekstremitelerinin herhangi birinde artropati gelişmiş 23 hemofilik erkek hasta dâhil edilmiştir. İki hasta egzersizleri düzenli yapmadığından, iki hasta tedavilerine düzenli gelmediğinden, bir hasta tedavi sonrası ölçüme gelmediğinden ve bir hasta ise son ölçümden önceki hafta eklemde kanama olmasından dolayı çalışma dışı bırakılmıştır (Şekil 3.1). Çalışma 17 hasta ile tamamlanmıştır. Hastaların yaşları 18-30 arasında değişmektedir. Hastalar çalışma öncesinde amacı ve yöntemleri hakkında bilgilendirilmiştir. Hastalardan çalışmaya katılma yönünde sözel onayları alınmış ve sonrasında aydınlatılmış onam formları imzalatılmıştır.



Şekil 3.1. Çalışmanın Akış Şeması

Basit tesadüfi randomizasyon yöntemiyle Ev Egzersiz Grubu (EEG) ve Manuel Tedavi Grubu (MTG) olmak üzere 2'ye ayrılmıştır. EEG egzersiz programını evde uygularken, MTG aynı ev egzersiz programına ek olarak günde 1 saat olmak üzere haftada 3 gün aynı fizyoterapist tarafından manuel tedavi uygulanmıştır.

Grup 1- Ev Egzersiz Grubu (EEG): Alt ekstremitelerinin herhangi birisinde artropati gelişmiş ve randomizasyon sonucu bu grupta olan hemofiliklerden oluşmuştur. Bu gruptaki hastalar fizyoterapist tarafından verilen haftalık egzersiz programını 5 hafta boyunca evde uygulamıştır.

Grup 2- Manuel Tedavi Grubu (MTG): Alt ekstremitelerinin herhangi birisinde artropati gelişmiş ve randomizasyon sonucu bu grupta olan hemofiliklerden oluşmuştur. Bu gruptaki hastalar fizyoterapist tarafından EEG'e verilen aynı egzersiz programını 5 hafta boyunca evde uygulamıştır. Ayrıca aynı fizyoterapist tarafından 1 saat, haftada 3 gün, 5 hafta süre manuel tedavi programına alınmıştır.

Dâhil edilme kriterleri

- Kanaması olan ve olmayan ağır tip hemofilik hastalar
- Profilaksi tedavisini düzenli alan hemofilik hastalar
- Diz ve ayak bileği eklemlerinin en az birisinde artropati gelişmiş hastalar

Hariç Tutulma Kriterleri

- Çalışmanın homojen olması açısından hafif ve orta tip hemofilik olanlar
- Bağ dokusu ile ilgili herhangi bir hastalığı olanlar
- Alt ekstremitte fonksiyonunu etkileyecek başka bir cerrahi (eklem debridmanı, kırık, diz protezi) geçirmiş olanlar,
- Fonksiyonel performans ve dengeyi etkileyebilecek nörolojik hastalığı veya kognitif bozukluğu olanlar,
- Herhangi bir duyu kaybı ya da periferik sinir yaralanması olanlar,
- Dâhil edilme kriterlerine uymayan ve seanslarına ve değerlendirmelerine düzenli devam etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Yöntem

Hastalar çalışmaya dâhil edilmeden önce Çukurova Hemofili Derneği'nin toplu mesajlaşma grubundan çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirilmiştir. Hastalara ilk değerlendirme için 2 saatlik randevu verilmiştir. Çalışmanın dâhil edilme kriterlerine uygun hastalar randomizasyon yöntemi ile ikiye ayrıldıktan sonra grubuna bakılmaksızın fiziksel özellikleri ve hikâyenin alınmasından sonra kas-iskelet sistemi değerlendirilmiştir.

Kas-iskelet sisteminin değerlendirmesinde Hemofili Eklem Sağlığı Skorlaması (HESS), eklem hareket açıklığı (EHA) ve kas kuvveti değerlendirilmiştir. Fonksiyonel düzey yorgunlukla değişebileceğinden dolayı kas-iskelet sisteminin değerlendirmesinin olduğu gün gerçekleştirilmemiştir.

Fonksiyonel düzeyi belirlemek için tedavi seansına başlamadan önce Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS), Fonksiyonel Uzanma Testi (FUT), Zamanlı Kalk-Yürü Testi (ZKYT), 5 Defa Otur-Kalk Testi (5*DOKT) ve Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ) kullanılmıştır.

Tedaviler randomizasyondan sonra her iki grup için aynı anda başlamıştır. EEG'e dâhil olan hastalar her hafta telefon ile aranarak egzersizlerin yapıldığının kontrolü gerçekleştirilmiştir. MTG'e dâhil olan hastalar tedaviye gelebilme durumuna ve profilaksi kullanım günlerine göre ya "Pazartesi-Çarşamba-Cuma" ya da "Salı-Perşembe-Cumartesi" günleri tedaviye alınmıştır.

3.2.1. Fiziksel Özellikler ve Hikâyenin Alınması

Çalışmaya katılan bireylerin yaş, boy, kilo, hemofili tipleri, hastalık şiddeti, artropati gelişmiş eklemleri, eklemlerin kanama sıklıkları detaylı bir şekilde sorularak kaydedilmiştir.

3.2.2. Kas-İskelet Sisteminin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kullandığımız kas-iskelet sistemi değerlendirme ölçütleri HESS, EHA'nın değerlendirilmesi, kas kuvvetinin ölçümünü içermektedir.

Hemofili Eklem Sağlığı Skorlaması (HESS)

Bu skorlamanın amacı hemofilide tekrarlayan kanamaların özellikle etkilediği sinovyal sıvı içeriği fazla olan 3 indeks eklemi (diz, dirsek ve ayak bileği) çift taraflı olarak değerlendirmektir. Ortopedik müdahaleye ihtiyaç duyulduğunda veya fizyoterapi müdahalelerinin sonuç ölçütü olarak kullanılabilir. Uluslararası Profilaksi Çalışma Grubu'na (UPÇG) göre; akut bir eklem veya kas kanamasını takiben, kanama belirtileri ve semptomları azalincaya kadar değerlendirme yapılmamalıdır. HESS'in objektif olarak gerçekleştirilebilmesi için son 2 haftada geçirilmiş kanama olmaması gerekir.

HESS, eklem hasarının hafif erken belirtilerini tespitinde yeterince hassas bir fiziksel değerlendirme aracıdır. Zaman içinde hem profilaktik tedavi olarak hem de kanadıkça tedavi alan hastalar için eklemde meydana gelen değişimi izlemek veya tedavi rejimlerinin etkinliğini değerlendirmek için genellikle kullanılır.

Eklem sağlığı değerlendirmesinin 8 maddelik alt başlığında şişlik, şişlik süresi, kas atrofisi, harekette meydana gelen krepitasyon, fleksiyon kaybı, ekstansiyon kaybı, eklem ağrısı ve güç değerlendirilir. Son başlık olarak global yürüyüş puanı da eklenerek hesaplanır (83-85).

Şişlik: Eklemdeki şişlik inspeksiyonla değerlendirilmiştir. Etkilenmeyen kontralateral eklem var ise karşılaştırma amaçlı kullanılır. İki eklem arasındaki farkın kemik değişikliklerden mi yoksa şişlikten mi kaynaklandığı belirlenmelidir. Kemiklerdeki aşırı büyüme şişlik olarak sınıflandırılmamalıdır.

Şişlik yok ise 0 puan, eklemde hafifçe kabarıklık gözükmesi ve kemik hatların açıkça gözlenmesi ve palpe edilebilen şişlik 1 puan, kemik hatları bir dereceye kadar gizlenmiş orta düzeyde 2 puan, kemik hatları gözlenmeyen çok şiş eklemse 3 puan olarak kaydedilmiştir.

Şişlik Süresi: Şişlik süresi eğer 6 aydan az ise 0 puan, 6 aydan eşit ve fazla sürede ise 1 puan olarak kaydedilmiştir.

Kas Atrofisi: Kas atrofisi inspeksiyonla değerlendirilmiştir. Tüm ekstremitenin görselleştirilmesi ve kas gruplarının birbiriyle orantılı olması gerekir. Atrofi yoksa 0, kasın çevresinin hafifçe azaldığı veya hafif düzleşme not edilmişse 1, kas kaybı ve kas çökmesi orta/şiddetli düzeyde 2 puan olarak kaydedilmiştir.

Krepitasyon: Eklem hareketi sırasında çıtırdama sesi veya duyusu olarak tanımlanır. Krepitasyon işitsel olarak ve palpasyon ile değerlendirilmelidir. Eller eklem üzerine rahat şekilde yerleştirilmiştir ve tüm hareket açıklığında aktif hareket teşvik edilmiştir.

Krepitasyon sesi eğer 5-10 tekrardan sonra en az 3-4 defa alınmıyorsa kaydedilmiştir; tek bir krepitasyon duyulursa kaydedilmemiştir. Krepitasyon yoksa 0, hafifçe duyulabilen ve palpe edilebilen krepitasyon 1 ve eklem hareketi sırasında daha fazla duyulabilen veya palpe edilen orta derece belirgin krepitasyonsa 2 puan almıştır. Eklem hareketi tüm tekraralarda duyulabiliyorsa ve palpa edilen ciddi krepitasyonsa 3 puan alır.

Ekstansiyon ve Fleksiyon Kaybı: Hem normatif tablo yöntemi kullanılarak hem de kontralateral taraf ile karşılaştırmalı gonyometrik ölçüm yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Daha sonra aldığı puanlardan hangisi daha yüksek ise o puan kaydedilmiştir. Hem fleksiyon kaybında hem de ekstansiyon kaybında Tablo 3.1.'de belirtilen EHA değerleri referans olarak kullanılmıştır.

1.Normal Kontralateral taraf: Etkilenen ektstremite ile etkilenmeyen ekstremitte karşılaştırılmıştır. Kayıp 5°'den az ise 0 puan, 5°-10° ise 1 puan, 11°-20° ise 2 puan, 20°'den fazla ise 3 puan almıştır.

2.Normatif Tablo: Tablo 3.1.'de normal değerler aralığında olanlar 0 puan alırken, 1°-4° kaybı olanlar 1 puan, 5°-10° kaybı olanlar 2 ve 10°'den fazla kaybı olanlar 3 puan almıştır.

Ayak bileğinin fleksiyon ve ekstansiyon kaybının ölçümünde 90° nötral pozisyon başlangıç pozisyonudur. Bu pozisyonda kişiden ayak bileğini kendisine doğru çekmesi istenmiştir aradaki fark ekstansiyon kaybı olarak not edilmiştir. Dorsifleksiyon ayak bileğinin ekstansiyon pozisyonu olarak adlandırılır. Ayak bileğinin fleksiyon açısı ise kişiden ayak bileğini aşağıya doğru itmesi ile ölçülmüştür. Aradaki fark fleksiyon kaybı olarak kaydedilmiştir. Ayak bileği eklemi ile ilgili test pozisyonu Şekil 3.2.'de gösterilmiştir. Dizdeki ekstansiyon kaybı ise kişinin ekstremitelerini ne kadar uzatabildiği ile ilişkilidir. Fleksiyon kaybı ise diz eklemine ne kadar vücuduna çekebildiği ile ilişkilidir. Diz eklemi ile ilgili test pozisyonu Şekil 3.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Sağlıklı erkeklerde (9-44 yaş) EHA değerleri (163).

Sağlıklı Erkeklerde (9-44 yaş) EHA (°)			
Eklem	Eklem Hareketleri	9-19 yaş (±2 SS)	20-44 yaş (±2 SS)
Diz	Fleksiyon	129.6 – 154.8	124.7 – 150.7
	Ekstansiyon	- 4.6 – + 8.2	- 3.6 – +5.6
Ayak Bileği	Fleksiyon	38.8 – 66.8	39.0 – 70.2
	Ekstansiyon	6.1 – 26.5	- 24.5
+ Hiperekstansiyon ya da 0° ötesinde uzatma			
- Fleksiyon ya da 0° ye uzatamama			

Eklem Ağrısı: Eklem ağrısı EHA boyunca aktif olarak hareket ederken eklem hareketinin sonunda hafif basınçla veya eklem hattı üstünden palpe edilerek değerlendirilmiştir. Aktif hareket açıklığı boyunca ağrı yoksa 0 puan, aktif hareket açıklığı boyunca ağrı yok ancak sadece hafif basınç veya palpasyonla ağrı varsa 1 puan ve aktif hareket açıklığı boyunca ağrı varsa 2 puan olarak kaydedilmiştir.

Kas Kuvveti: Hastanın mevcut hareket açıklığı boyunca kasın kasılma miktarı değerlendirilmiştir. Kas kuvvetinin değerlendirilmesinde Tablo 3.2.'de belirtilen Daniels & Worthingham'ın 5 puanlık skalası kullanılmıştır. Maksimum direnç ile yerçekimine karşı test pozisyonunu korursa 0 puan, submaksimal direnç ile yerçekimine karşı test pozisyonunu korursa 1 puan, minimal dirençle veya yerçekimine karşı test pozisyonunu korursa 2 puan, yerçekimine karşı EHA'nı kısmen tamamlayabilme veya yerçekimi elemine edildiğinde hareket edebilirse 3 puan, herhangi bir kas kasılması olmadığında 4 puan alır.

Tablo 3.2. Kas kuvvetinin sayısal skoru ve niteliksel skoru arasındaki ilişki.

Kas Kuvvetinin Sayısal Skoru	Kas Kuvvetinin Niteliksel Skoru
5	Normal
4	İyi
3	Orta
2	Zayıf
1	Kontraksiyon hissedilir, fakat gözle görülen hareket yok
0	Kontraksiyon hissedilmiyor

Global Yürüyüş Skoru: Bu skorlama ile hastanın yapabileceği yürüme, merdiven, koşu ve tek bacak üzerinde zıplama gelişimsel becerilere dayanarak hesaplanır. Tüm aktiviteler normal limitler içerisinde ise 0 puan alır. Bu aktivitelerden herhangi birini yapamazsa 1 puan alır ve 4 alt birim olduğu için toplamda yapamadığı puanlar 4 puan olur. Bu aktiviteleri yaparken hastanın algılayabildiği herhangi bir kanama riskinin olmaması gerekir. Bu hareketlerin güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilmesi hastanın ayakkabı veya çorap giymemesi, yalınayak gerçekleştirilmesi önerilir. Artropatili indeks eklemlerden birisinin alabileceği maksimum puan 20'dir ve ek olarak global yürüyüş puan da en yüksek 4 puan alabilir. Böylece hemofilik hastanın alabileceği en yüksek puan 124 olur. Yüksek puanlar kötü eklem sağlığını gösterir.

Eklem Hareket Açıklığı (EHA)'nın Ölçülmesi

Biyomekaniksel çalışmalarda yürüme, merdiven inip-çıkma ve bisiklet için alt ekstremitte EHA'sının korunmasının hayati olduğu; fleksiyon açılarında herhangi bir azalma olduğu durumda günlük yaşam aktivitelerinin etkilendiği bildirilmiştir. Özellikle alt ekstremitedeki diz ekleminin ekstansiyon kaybı kişinin fonksiyonel kapasitesini etkileyen en önemli hususlardan birisidir.

Alt ekstremitte ile ilgili ölçümler hasta sırt üstü pozisyonunda iken standardize edilmiş gonyometrik ölçüm yöntemleri kullanılarak derece cinsinden değerlendirilmiştir.

Diz ekleminde fleksiyon ve ekstansiyon pozisyonu için gonyometrenin pivot noktası femurun lateral kondiline yerleştirilmiştir. Gonyometrenin kollarından birisi femurun orta hat çizgisine paralel iken diğeri fibulayı takip etmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Diz EHA'sının ölçülmesi.

Ayak bileğinin 0°'lik başlangıç pozisyonu olarak 5.metatars ile fibula arasındaki 90°'lik dik açı kabul edilmiştir. Ölçümler hasta sırtüstü yatarken veya uzun oturma pozisyonunda yapılmıştır. Gastrocnemius iki eklem katettiği için ölçüm sırasında dizler altına ince bir yastık konularak kası gevşetilmiştir.

Pivot noktası lateral malleole yerleştirilmiş; sabit kol fibula lateral orta çizgisine paralel iken hareketli kol 5. Metatarsal kemiğin lateral orta çizgisini takip etmiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Ayak bileği EHA'sının ölçülmesi.

Kas Kuvvetinin Değerlendirilmesi

Kas kuvveti ile ilgili tedavi öncesi ve sonrası grup değişimlerinin analizinde etkilenen eklemin dominantlığına bakılmaksızın o ekleme ait ekstansör ve fleksör kasların ortalama kuvveti alınmıştır.

Kas kuvvetinin ölçümü digital dinamometre kullanılarak yapılmıştır. Kas kuvvetinin ölçümünde standardize edilmiş ölçüm pozisyonları ve referans noktalar kullanılmıştır. Ortalama kas kuvveti pound (1 pound = 0.4535kg) cinsinden kaydedilmiştir.

Diz ekleminin fleksör ve ekstansör kas kuvveti için oturma pozisyonunda kalça ve diz 90° fleksiyon pozisyonunda iken, malleoller üzerinden direnç uygulanarak ölçülmüştür (Şekil 3.4) (170, 171).

Ayak bileğinde dorsifleksör ve plantarfleksör kas kuvveti için hastanın alt ekstremitesi sırt üstü pozisyonda alt bacak diğer el ile stabil edildikten sonra metatars başından direnç verilerek ölçülmüştür (Şekil 3.5) (170).



Şekil 3.4. Diz ekstansörlerinin kas kuvvetinin ölçülmesi.



Şekil 3.5. Ayak bileği dorsi fleksörlerinin kas kuvvetinin ölçümü.

Ağrı Şiddetinin Değerlendirilmesi

Vizüel Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen ağrı algı düzeyini sayısal hale çevirmek için kullanılan değerlendirme yöntemidir. Değerlendirmede 100 mm lik bir çizginin iki ucuna ağrının iki uç tanımı (bir uca hiç ağrı yok, diğer uca en dayanılmaz ağrı) yazılmıştır (Şekil 3.6).

Hastadan bu çizgi üzerinde kendi o anki durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenmiştir. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin cetvel ile mm cinsinden ölçülen uzunluğu hastanın ağrı düzeyini göstermiştir. Ağrı düzeyi kanama olmadığında yapılan aktivite ve istirahat VAS'ı olarak kaydedilmiştir.



Şekil 3.6. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi.

3.2.3. Fonksiyonel Düzeyin Değerlendirilmesi

Fonksiyonel düzeyin değerlendirmesinde Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS), Fonksiyonel Uzanma Testi (FUT), Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT), 5 Defa Otur Kalk Testi (5*DOKT) ve Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ) kullanılmıştır. Yorgunluk ile değişebileceğinden kas-iskelet sistemi değerlendirmesinden sonra tedaviye başlamadan değerlendirilmiştir.

Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS)

Hemofilik hastanın fonksiyonel yeteneğinin nesnel olarak ölçmek için performansa dayalı bir değerlendirme aracı olarak geliştirilmiştir ve nispeten güvenlidir (172). Klinik eklem değerlendirme skorlamaları ve radyolojik skorlar gibi vücut yapısını ve fonksiyonunu ölçen diğer skorları tamamlar.

HFBS'nin en büyük avantajı, nesnel, performansa dayalı bir araç olduğu için farklı dil becerilerine sahip kişilerle birlikte kullanılabilmesidir ve yaklaşık 10-15 dakika süre gerektirmesidir (172). Hemofili hastaları tarafından önemli olarak algılanan günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesini içerir. Şu an mevcut skorlamada 3 ana başlık altında 8 aktivite değerlendirilir. Bunlar; yemek yeme/kendine bakım, banyo, giyinme, transferler, çömelme, yürüyüş paterni, merdiven çıkma ve koşudur (173).

Fonksiyon Düzeyleri ve Skorları

4= Hemofilik hasta aktiviteyi diğer sağlıklı akranları gibi herhangi bir zorluk çekmeden gerçekleştirir.

3= Hemofilik hasta aktiviteyi diğer sağlıklı akranları gibi gerçekleştiremez. Aktiviteyi gerçekleştirirken hafif zorlanır ancak yardım almaz.

2= Hemofilik hasta aktiviteyi gerçekleştirirken kısmi yardıma, modifiye edilmiş araçlara veya çevrenin modifikasyonuna ihtiyaç duyar.

1= Hemofilik hasta aktiviteyi gerçekleştiremez veya gerçekleştirmek için tam yardıma ihtiyaç duyar.

Fonksiyonel Uzanma Testi (FUT)

Bu test kişinin dinamik dengesini değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu testi uygularken hastadan bir duvarın yanında yan durması ve ayakların 10 cm birbirinden ayırık, duvara yakın olan üst ekstremitelerini duvar ile temas ettirmeden omuz 90° fleksiyonda, dirsek tam ekstansiyonda iken yumruk yapması istenmiştir. Duvarda 3.metakarp başı hizası duvarda işaretlenmiştir. Hastadan öne doğru adım atmadan uzanabileceği son noktaya kadar uzanması istenmiştir. Başlama ve bitiş konumu arasındaki fark cm cinsinden ölçülerek hesaplanmıştır. Üç deneme yapılmıştır ve son iki denemenin ortalaması alınmıştır (Şekil 3.7) (174).



Şekil 3.7. FUT pozisyonu.

Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT)

Bu test ile farklı yaş ve hasta gruplarında farklı amaçlarla uygulanabilen fonksiyonel mobilite, dinamik denge, düşme riski ve postüral stabiliteyi değerlendiren bir ölçümdür. Klinik pratikte geniş bir şekilde kullanılan bu test fonksiyonel hareketlilik, düşme riski ya da dinamik dengenin bir sonuç ölçümü olarak değerlendirilmesi ve popülasyondaki normatif değerlerin oluşturulması için kullanılmaktadır (175). Artritli hastalarda güvenilir bir ölçüm yöntemidir.

Testi oluşturan aktiviteler fonksiyonel hareketlilik ve dinamik denge için gerekli olan oturmadan ayaktaki pozisyona geçiş, yürüme, dönme ve tekrar oturmayı süresince hızı ölçen değerlendirme yöntemidir. Test hastanın günlük yaşamda kullandığı ayakkabı ile yapılır ve ihtiyaç duyuyorsa yürümeye yardımcı araçlarını kullanabilir.

Hastalardan standart yerden 45 cm yüksekliğindeki sandalyeden kalkıp 3 metre yürümesi, belirlenmiş veya işaretlenmiş yerden dönüp sandalyeye oturmaları istenmiştir ve süre saniye cinsinden kaydedilmiştir (Şekil 3.8) (176).



Şekil 3.8. ZKYT pozisyonu.

Beş Defa Otur-Kalk Testi (5*DOKT)

Bu test alt ekstremitte kas kuvveti için önemli bir indikatördür (21). Bu test ile alt ekstremitenin fonksiyonel kuvveti, geçişken hareketleri, dengesi ve düşme riski değerlendirilir. Bu testteki düşük performans mobilite problemlerini vurgular ve akabinde engellilik ile ilişkilendirilir (177). Bu test bireysel bir ölçüm olarak veya fiziksel işlevi değerlendirmek için standart bir batarya parçası olarak kullanılabilir (178). Artritli hastalarda fonksiyonelliği değerlendirmede daha etkilidir (179).

Bu test için hastanın kolları gövde üzerinde çapraz şekilde pozisyonlanmıştır; başlama komutuyla sandalyeye 5 kez oturup kalkmış ve 5. tekrarda hastanın pelvis bölgesinin sandalye değmesi ile test sonlandırılmıştır (Şekil 3.9) (180). Beş kez oturup kalkıncaya kadar geçen süre kronometre ile saniye cinsinden kaydedilmiştir ve her oturup kalkışta kaçınıcı tekrar olduğu hastaya söylenmiştir.



Şekil 3.9. 5*DOKT başlangıç pozisyonu.

Tampa Kinezyofobi Ölçeği (TKÖ)

Kinezyofobi, “aktivite ile ilişkili ağrılı yaralanma ve tekrar yaralanmaya karşı oluşan hassasiyet hissinden kaynaklanan aktivite ve fiziksel harekete karşı gelişen kaygı” olarak tanımlanır (181). Hastalarda kinezyofobinin değerlendirilmesinde Türkçe geçerlilik-güvenilirlik testi yapılmış TKÖ kullanılmıştır (182). Hareket/tekrar yaralanma korkusunu ölçmek amacıyla geliştirilen 17 soruluk bir ölçektir. Ölçek, iş ile ilişkili aktivitelerde yaralanma/tekrar yaralanma ve korku-kaçınma parametrelerini içerir. Ölçekte 4 puanlık Likert puanlaması kullanılır (Kesinlikle katılmıyorum=1, Tamamen katılıyorum=4). Bazı soruların “4-8-12-16.soruların” ters çevrilmesinden sonra total bir puan hesaplanır. Toplam puanın 37’den yüksek olması yüksek derecede kinezyofobi ile ilişkilidir (183). Bu ölçek basılı form olarak hastaya verilmiş ve cevapları kendisinin bu form üzerinde işaretlenmiştir. Anlamadığı sorularda fizyoterapist tarafından gerekli açıklamalar yapılmıştır.

3.2.4. Tedavide Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Uygulamaları

Bu çalışmada hemofilik hastaların tedavisinde kullandığımız egzersizler ev egzersiz programı olarak EEG'ye verilmiştir. Aynı ev egzersiz programı MTG için de uygulanmıştır. Her iki grup için uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımlarının içeriği aşağıda verilmiştir

Ev Egzersiz Programı

EEG'e katılan hastalara haftalık ilerleme gösteren bir ev programı planlanmıştır ve hastalara bununla ilgili eğitim verilmiştir. Egzersizler aşamalı olarak ilerleme göstermiştir. Kuvvetlendirme egzersizlerine ilk hafta izometrik egzersizler ile başlanmış; sonraki dönemde thereband ve ağırlıklar ile dirençli egzersizlere doğru geçiş yapılmıştır (Şekil 3.10). Hastada akut bir kanama belirtisi olan eklem gerginliği, karıncalanma ve doluluk hissi durumu varsa sadece izometrik egzersiz yapması ve takibinde buz uygulaması önerilmiştir. Hastalara her hafta telefon ile ulaşılarak egzersizlerde yapacakları ilerlemeler hatırlatılmıştır ve egzersize olan uyum kontrol edilmiştir.



Şekil 3.10. Elastik dirençli bant ile plantar fleksörleri kuvvetlendirme egzersizi.

Eklemün doğru pozisyon hissini korunması artropatili hastalarda oldukça önemlidir. Hastaların akut kanama olması durumunda eklemlerini mümkün olduğu ölçüde fonksiyonel pozisyonda tutması, eklemlerini ağrısız hissettiklerinde EHA'nın tüm açılarının kullanıldığı pozisyonda EHA egzersizleri öğretilmiştir. Özellikle diz ekstansiyon kaybına yönelik uzun oturma pozisyonunda dizi yatağa bastırma egzersizi gösterilmiştir (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Diz ekstansiyon egzersizi.



Şekil 3.12. Germe egzersizi.

Hemofilik hastaların kas-tendon bileşkelerindeki kısalmalardan dolayı eklem kontraktürlerini önlemek amacıyla özellikle alt ekstremitte kaslarına germe egzersizleri verilmiştir. Mümkün olduğunca germelerin aktif olarak gerçekleştirilmesine ve ekstremitelerin yük almadan yapılması gerektiği hastalara öğretilmiştir.

Germe egzersizlerinin nazik yapılması gerektiği ve kendilerinde acı oluşturmaması gerektiği belirtilmiştir. Gastrosoleus grubuna uzun oturma pozisyonunda (Şekil 3.12), diz ekstansörlerine yüzüstü pozisyonunda ve hamstring grubuna ise sırt üstü pozisyonunda germe egzersizleri verilmiştir.

Hemofilik hastalarda tekrarlayan kanamalar nedeniyle propriosepsiyonda kayıplar olabileceği düşünülerek proprioseptif girdiyi arttıracak egzersizler verilmiştir. Bu egzersizler kişinin fonksiyonel durumuna göre planlanmıştır.

Alt ekstremitte eklemlerinde ciddi artropatisi olan hastalarda ekstremitelerde ayak tabanına proprioseptif girdi sağlayan egzersizler ve yük aktarımı; fonksiyonel seviyesi yüksek olan hemofiliklerde ise tek ayak üzerinde durma, tek ayak üzerinde durarak top atıp-tutma gibi egzersizler verilmiştir.

Propriosepsiyonun bozulmasına bağlı olarak ve kas kuvvetindeki zayıflıklar hemofiliklerin dengesini olumsuz etkilediği için kişiye önce gözleri açık, sonrasında gözleri kapalı ve sonrasında trombolin gibi yumuşak zemin veya denge tahtasında egzersizler verilmiştir. Denge egzersizleri sırasında dikkatli olunması gerektiği ve hastaların düşme riskini artırmadan bu egzersizleri yapması gerektiği belirtilmiştir.

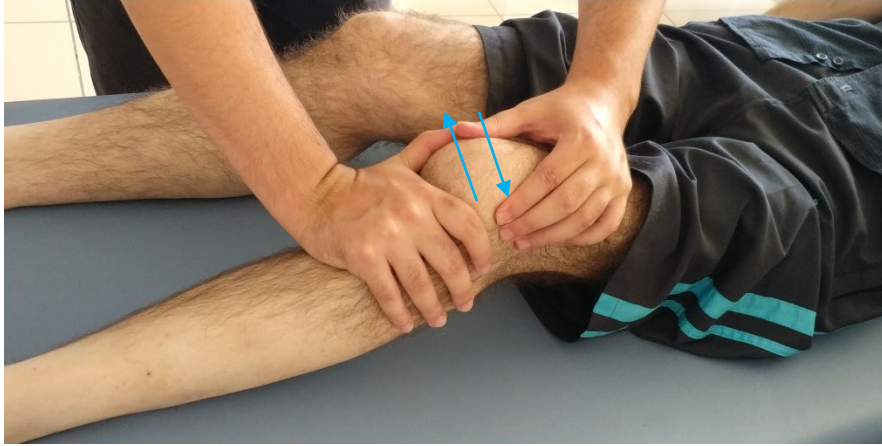
Manuel Tedavi Uygulaması

MTG'ye katılan hastalara EEG'de kullanılan ve haftalık ilerleme gösteren ev egzersiz programı uygulanmıştır ve bununla ilgili eğitim verilmiştir. Egzersizler kademeli olarak ilerletilerek ilk hafta izometrik egzersizlerle kuvvetlendirmeye başlanmıştır. Sonrasında elastik dirençli bantlar ve ağırlıklar ile dirençli egzersizlere doğru ilerletilme gösterilmiştir.

Bu gruba ek olarak uygulanan manuel tedavide ise başlangıç olarak yumuşak doku mobilizasyonlarından myofasyal gevşetme ve ligamentöz ayırma yöntemleri kullanılmıştır. Myofasyal gevşetme ve ligamentöz ayırma tekniklerindeki her uygulama en fazla 2 dakika uygulanmıştır. Diz ekleminin arkasında ağrı olan hemofiliklerde popliteal fasyaya (Şekil 3.13) myofasyal gevşetme; hareket sırasında veya oturmada ön diz ağrısı olan hemofiliklere medial ve lateral patellar mobilizasyon (patellar ayırma) tekniği (Şekil 3.14) kullanılmıştır.



Şekil 3.13. Popliteal fasyaya myofasyal gevşetme



Şekil 3.14. Medial ve lateral patellar ayırma gevşetme

Dizinde şişlik olan veya harekette ağrı duyan hemofiliklerde diz eklemindeki kollateral ve çapraz bağlara yönelik gevşetme teknikleri kullanılmıştır (Şekil 3.15). Diz ve uyluk bölgesinde ağrı olanlara ise quadricipital ayırma işlemi uygulanmıştır (Şekil 3.16). Bacanın lateralinde ağrısı olanlara ise iliotibial traktusa yönelik ayırma yöntemiyle gevşeme teknikleri kullanılmıştır (Şekil 3.17). Ayak bileği veya ön bacak bölümünde ağrı olanlara ise tibio-fibular fasyaya yönelik ayırma işlemi uygulanmıştır (Şekil 3.18).



Şekil 3.15. Bağlara yönelik myofasyal gevşetme



Şekil 3.16. Quadricipital ayırma



Şekil 3.17. İliotibial traktus myofasyal gevşetme



Şekil 3.18. Tibiofibular fasyaya myofasyal gevşetme

Ayak bileği ekleminde ise ilk olarak plantar fasyaya yönelik myofasyal gevŖetme tekniği kullanıldı. Tarsal-metatarsal birleŖim yerinden parmaklarınız çapraz olacak Ŗekilde plantar fasyaya basıncı uygulanmıŖtır ve sonrasında basıncı ayağın yanlarına doğru ve hafifçe ayak parmaklarına doğru ayırma Ŗeklinde iletilemiŖtir. Aynı iŖlem ayak parmakları plantarfleksiyonda iken sonrasında dorsifleksiyon da gerekleŖtirilmiŖtir (Ŗekil 3.19) (184).



Ŗekil 3.19. Plantar fasyaya myofasyal gevŖetme.



Ŗekil 3.20. Metatarsal, tarsal ve parmaklara yönelik gevŖetme tekniği.

Ayağın ortasında veya ayak parmalarında ağrı durumlarına kullanılmak üzere metatarsallar, tarsallar ve parmaklara yönelik ligamentöz artiküler gevşetme tekniği kullanılmıştır. Ayak parmakları hafif plantar fleksiyonda, başparmaklar ayak sırtından kavranmış; falanksları, metatarsları ve tarsalları masaya doğru sıkıştırma yönünde itecek şekilde kuvvet uygulanmıştır (Şekil 3.20) (184).

En son teknik olarak da kalkaneusa yönelik ‘‘Bootjack Tekniği’’ uygulanmıştır. Kalkaneusa doğrudan ve önayağa doğrudan ligamentöz artiküler gevşetme tekniğidir.

Bu teknikte hastanın bacağı abduksiyona ve dış rotasyona alınmıştır ve diz fleksiyona getirilmiştir. Fizyoterapist masaya yakın olan kolunu hastanın ilgili bacağının popliteal fossanın hemen yukarısına yerleştirmiştir. Fizyoterapistin humerusu ve hastanın femuru birbiri ile yaklaşık 90° açıda olmalıdır. Topuk distal olarak taşınırken ayağın önü diğer elle sabitlenmiştir. Bu pozisyonda alttaki elle traksiyon yapılırken üstteki elle de plantar fleksiyon yönünde kuvvet uygulanmıştır (Şekil 3.21) (184).



Şekil 3.21. Bootjack Tekniği.

Kaltemborn'un mobilizasyon tekniklerinden tibiofemoral ekleme yönelik traksiyon uygulanarak fleksiyon ile posterior gliding (Şekil 3.22) ve ekstansiyon ile anterior gliding (Şekil 3.23) teknikleri kullanılmıştır. Fleksiyon ile posterior gliding tekniği fleksiyon kısıtlılığı ve fleksiyonda ağrısı olanlarda tercih edilir iken ekstansiyonla anterior gliding yöntemi de ekstansiyonda ağrısı olan ve ekstansiyon kısıtlılığı olan hastalarda tercih edilmiştir (185). Manuel tedavi tekniklerinin hemofili hastaları üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda traksiyonun yararı gösterildiğinden her iki mobilizasyon yöntemi traksiyon ile birlikte kullanılmıştır.



Şekil 3.22. Traksiyonla tibiofemoral ekleme fleksiyon ile posterior gliding.



Şekil 3.23. Traksiyonla tibiofemoral ekleme ekstansiyon ve anterior gliding.

Courtney ve ark.'nın (136) çalışmalarında kullanmış olduğu tibiofemoral ekleme yönelik posterior ossilatör gliding yöntemi diz fleksiyon-ektansiyonunda ağrı belirtileri olan bireylerde ve anterior ossilatör gliding yöntemi diz ekstansiyonunda ağrı çeken bireylerde kullanılmıştır.

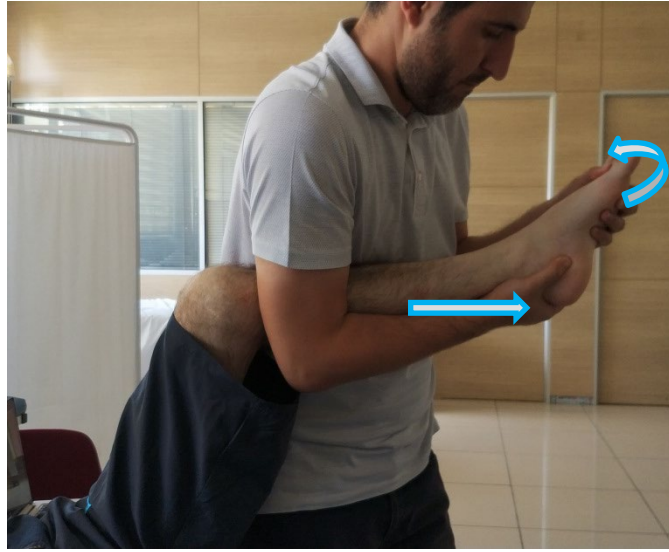
Ayak bileği eklemine ise osteopatik mobilizasyon (Şekil 3.24), talocrural eklem mobilizasyonu (Şekil 3.25) ve eklem traksiyonu ile dorsi ve plantar fleksiyon (Şekil 3.26) mobilizasyonu kullanılmıştır.



Şekil 3.24. Osteopatik mobilizasyon



Şekil 3.25. Talocrural eklem mobilizasyonu



Şekil 3.26. Traksiyon ile dorsifleksiyon

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonuçlarının istatistiksel analizinde SPSS 22.0 Windows paket programı kullanılmıştır. Çalışma öncesinde, gruptaki hasta sayısının belirlenmesi için yapılan power analizde Cuesta-Barriuso ve ark.'nın ayak bileği eklemde yapmış olduğu çalışmadaki ağrı parametresi temel alınarak yapılmıştır ve (0.77) etki büyüklüğüne göre %80 güç, 0,05 α hata payıyla her bir gruba en az 8 olgu alınması gerektiği hesaplanmıştır (24). Buna göre EEG'ye 9, MTG'ye 8 hasta alınarak toplam örneklem büyüklüğümüz 17 olmuştur.

Hastalara ait demografik ve klinik özellikler için tanımlayıcı istatistik kullanılmış olup ortalama±standart sapmaya ($X\pm SS$) ilişkin değerler tablolarda verilmiştir.

Çalışmanın veri analizinden önce grupların demografik değişkenlerine (yaş, boy, kilo, profilaksi süresi) ilişkin dağılımlar incelenmiş, dağılımların normalliği “Shapiro-Wilk” testi ile test edilmiştir. Ayrıca gruplar demografik özellikler yönü ile benzerliği de sayısal değişkenlerde (yaş, boy, kilo, profilaksi süresi) “Bağımsız Gruplarda T Testi”, kategorik değişkenlerde (artropatili eklem ve kanama sayıları) sayı, % değerleri verilmiş ve değişkenlerin homojenliği ise “Ki-Kare Testi” ile test edilmiştir.

Bağımlı değişkenler (sonuç değişkenleri) için gruplar arası parametre (ortalama) karşılaştırılması “Bağımsız Örneklem t Testi”, tekrarlı ölçümlerde ise “Bağımlı Örneklem t Testi” ile test edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Demografik ve Fiziksel Özellikleri ile İlgili Bulgular

Çalışmamıza dâhil edilen 17 hastanın tamamı erkek ve yaşları 18-30 arasında genç erişkinlerden oluşmaktadır (Tablo 4.1). Hemofili tiplerinin dağılımı incelendiğinde 14'ünün hemofili A (%82,3), 3'ünün hemofili B (%17,6) olduğu kaydedilmiştir. Manuel Tedavi Grubu (MTG)'ndaki hastalardan sadece 1'inde inhibitör pozitif (%5,88). Hastaların 12'sinde (%70,5) aile öyküsü var iken; 5'inde (%29,4) ise aile öyküsünün olmadığı kaydedilmiştir.

Katılımcıların ortak özellikleri; düzenli profilaktik tedavi alan, faktör düzeyi %1'in altında ağır tip ve alt ekstremitelerinden en az birisinde artropati gelişmiş hemofiliklerden oluşmasıydı. Ev Egzersiz Grubu (EEG)'ndaki hemofiliklerin profilaksi kullanım süreleri $7,89 \pm 1,83$ yıl iken; MTG'deki hemofiliklerin ise $6,63 \pm 3,33$ yıldır ve gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin demografik ve fiziksel özellikleri.

	Min	Maks	X	SS
Yaş (yıl)	18	30	24,65	4,91
Boy (cm)	162	182	174,29	5,16
Vücut Ağırlığı (kg)	50	104	71,76	13,96
Profilaksi Süresi (yıl)	2	12	7,29	2,64

Min: Minimum, Maks: Maksimum, X: Ortalama, SS: Standart Sapma.

Çalışmaya katılan hemofilikler basit tesadüfi randomizasyon yöntemi ile EEG ve MTG olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bireylerin demografik ve fiziksel özellikler yönünden gruplara göre benzer dağılım göstermektedir ($p > 0,05$) (Tablo 4.2).

MTG'de 8 hemofilik hastanın 9 diz eklemi ve 13 ayak bileği eklemünde hemofilik artropati tespit edilmiştir. EEG'de ise 9 hemofilik hastanın 9 diz eklemi ve 10 ayak bileği eklemünde hemofilik artropati olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.2. Gruplara göre bireylerin demografik ve fiziksel özellikleri.

	Tedavi grupları	n	X±SS	t	p*
Yaş (yıl)	EEG	9	25,56±5,31	0,800	0,436
	MTG	8	23,63±4,53		
Boy (cm)	EEG	9	174,11±3,44	-0,150	0,883
	MTG	8	174,50±6,88		
Vücut Ağırlığı (kg)	EEG	9	69,00±3,84	-0,859	0,404
	MTG	8	74,88±20,2		
Profilaksi Süresi (yıl)	EEG	9	7,89±1,83	0,984	0,341
	MTG	8	6,63±3,33		

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X± SS: Ortalama ± Standart Sapma, *Bağımsız Örneklerde t-Testi kullanılarak elde edilen p değerleri,

4.2. Artropatili Eklem Dağılımları ve Kanama Sayıları ile İlgili Bulgular

Tedavi gruplarında yer alan hastaların artropatili eklem dağılımlarının karşılaştırılmasında da benzerlik bulunmaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Artropatili eklem dağılımlarının tedavi gruplarına göre karşılaştırılması.

Artropatili Eklem		EEG (n=9)		MTG (n=8)		p*
		Sayısı	%	Sayısı	%	
Diz Eklemi	Sağ	5	55.6	5	55.6	p=1.000
	Sol	4	44.4	4	44.4	
Ayak Bileği Eklemi	Sağ	7	70.0	7	53.8	p=0.669
	Sol	3	30.0	6	46.2	

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, Ki-kare testi, p*: Fisher test değeri.

Artropatili eklemlerin tedavi öncesi kanama sayısı ise tedavi grupları ve eklemler arasında farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tedavi öncesi gruptaki eklemlerin kanama sayısına göre dağılımı.

Artropatili Eklem		EEG (n=9)		MTG (n=8)		p*
		n	%	n	%	
Diz Eklemi	Sağ	3	50	3	50	p=1.000
	Sol	3	50	3	50	
Ayak Bileği Eklemi	Sağ	8	57.1	7	58.3	p=0.951
	Sol	6	42.9	5	41.7	

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu,
Ki-kare testi, p*: Pearson Ki-kare değeri.

Artropatili eklemlerin tedavi sonrası kanama sayıları ise gruplar ve eklemler arasında farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tedavi sonrası gruptaki eklemlerin kanama sayısına göre dağılımı.

Artropatili Eklem		EEG (n=9)		MTG (n=8)		p*
		n	%	n	%	
Diz Eklemi	Sağ	2	50.0	1	50.0	p=1.000
	Sol	2	50.0	1	50.0	
Ayak Bileği Eklemi	Sağ	4	57.1	1	33.3	p=1.000
	Sol	3	42.9	2	66.7	

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu,
Ki-kare testi, p*: Pearson Ki-kare değeri.

4.3. Eklem Hareket Açıklığı (EHA) ile İlgili Bulgular

Hemofiliklerin artropatili eklemlerine ait EHA'ları tedavi öncesi ve sonrası tedavi bölgelerine göre değerlendirildiğinde EEG'deki hemofiliklerin diz ekstansiyon kayıplarında azalma ve ayak bileği plantar fleksiyonunda artış anlamlı bulunmaz ($p>0,05$) iken; diz fleksiyon ve ayak bileği dorsifleksiyon açılarında anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

MTG'deki hemofiliklerin ise diz fleksiyon açısında anlamlı bir artış ve diz ekstansiyon kaybında ise anlamlı azalma bulunmuştur ($p<0,01$); ayak bileği ekleminin hem dorsifleksiyon hem de plantarfleksiyon açılarında anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. EHA'daki değişimlerin grup içi karşılaştırması.

Gruplar			EHA (°)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	t	p
				X±SS	X±SS		
EEG	Diz	n=9	Diz fleksiyon açısı	102,44±16,62	106,89±13,16	-3,592	0,007*
			Diz ekstansiyon kaybı	12,75±9,37	11,33±8,21	1,933	0,089
	Ayak bileği	n=10	Dorsifleksiyon açısı	8,3±3,56	9,9±4,43	-3,207	0,011*
			Plantarfleksiyon açısı	37,20±5,67	38,40±5,75	-1,189	0,265
MTG	Diz	n=9	Diz fleksiyon açısı	110,22±17,22	120,00±14,57	-4,412	0,002*
			Diz ekstansiyon kaybı	7,78±8,46	3,11±5,41	3,960	0,004*
	Ayak bileği	n=13	Dorsifleksiyon açısı	8,15±3,64	13,38±3,86	-7,683	0,000*
			Plantarfleksiyon açısı	32,31±9,06	38,00±7,26	-8,834	0,000*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, EHA: Eklem Hareket Açıklığı,

* Bağımlı Örneklem t-Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0,05$.

MTG ve EEG'deki hastaların EHA'ları gruplar arasında tedavi bölgelerine göre karşılaştırıldığında diz fleksiyon EHA'sı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak diz ekstansiyon kayıplarının MTG'de EEG'ye göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

Ayak bileği ekleminden tedavi alan hemofilik hastalarda ise MTG'deki hastaların dorsifleksiyon ve plantarfleksiyon açılarının EEG'deki hastalara göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. EHA'daki değişimlerin gruplar arası karşılaştırması.

Tedavi Bölgesi	EHA (°)	EEG X±SS	MTG X±SS	t	p
Diz	Diz fleksiyon açısı	4,44±3,71	9,77±6,64	2,101	0,052
	Diz ekstansiyon kaybı	1,44±2,24	4,44±3,71	2,309	0,035*
Ayak Bileği	Dorsifleksiyon açısı	1,7±1,49	5,38±2,29	-4,402	0,000*
	Plantarfleksiyon açısı	1,10±3,21	5,84±2,26	-4,159	0,000*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma

EHA: Eklem Hareket Açıklığı,

* Bağımsız Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0,05$.

4.4. Kas Kuvveti ile İlgili Bulgular

Ayak bileği'nde dorsifleksör ve plantarfleksör kas kuvvetinde hem EEG'de hem de MTG'de tedavi sonrasında anlamlı kuvvet artışları görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

Diz eklemının ekstansör kas grubunda kuvvet artışı her iki grupta da tedavi sonrasında olsa da bu gelişmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8). Diz eklemının fleksör grubundaki kuvvet artışı tedavi sonrasında MTG'de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kas kuvveti değişimlerinin grup içi karşılaştırılması.

Gruplar			Kas Kuvveti (Ibs)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	t	p
				X±SS	X±SS		
EEG	Diz	n=9	Diz Ekstansörleri	11,70±3,89	13,92±3,98	-2,215	0,058
			Diz Fleksörleri	15,78±5,06	18,41±7,00	-1,724	0,123
	Ayak bileği	n=10	Dorsifleksörler	15,22±3,66	17,87±4,80	-2,888	0,018*
			Plantarfleksörler	16,51±3,17	19,76±5,76	-3,003	0,015*
MTG	Diz	n=9	Diz ekstansörleri	15,35±2,63	18,36±2,98	-1,840	0,103
			Diz fleksörleri	16,95±4,08	23,37±4,62	-3,523	0,008*
	Ayak bileği	n=13	Dorsifleksörler	17,58±6,07	26,70±5,95	-6,871	0,000*
			Plantarfleksörler	16,45±7,77	26,05±6,99	-6,194	0,000*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, Ibs=Pound (1 Ibs = 0,453 kg),

* Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, p<0.05.

Gruplar arası tedavi bölgelerine göre değişimlerinin karşılaştırılmasında uygulanan tedavi sonrası ortalama kuvvet ile tedavi öncesi ortalama kuvvet arasındaki fark hesaplanarak gerçekleştirilmiştir.

Ayak bileği eklemine uygulanan manuel tedavi ile ev egzersiz programının dorsi ve plantar fleksör kas kuvvetleri üzerine olan etkilerinin gruplar arası karşılaştırılmasında MTG lehine anlamlı farklar bulunmuştur (p<0,05). Diz eklemine uygulanan manuel tedavi ile ev egzersiz programının diz fleksör ve ekstansör kas kuvvetleri üzerine olan etkileri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kas kuvveti değişimlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

Tedavi Bölgesi	Kas Kuvveti (Ibs)	EEG	MTG	t	p
		X±SS	X±SS		
Diz	Diz Ekstansörleri	2,22±3,00	2,90±4,90	0,353	0,728
	Diz Fleksörleri	2,60±4,56	6,05±5,71	1,418	0,175
Ayak	Dorsifleksörler	2,65±2,90	9,11±4,78	-3,763	0,001*
Bileği	Plantarfleksörler	3,35±3,60	10,29±4,55	-3,951	0,001*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, Ibs=Pound (1 Ibs = 0,453 kg),

* Bağımsız Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, p<0.05.

4.5. Ağrı Şiddeti ile İlgili Bulgular

İstirihatteki ağrı şiddeti sadece ayak bileği eklemine manuel tedavi uygulanan hemofiliklerde anlamlı olarak azalma göstermiş (p<0,001) iken; aktivitedeki ağrı şiddeti ise her iki grupta hem diz hem ayak bileği eklemlerinde anlamlı olarak azalma göstermiştir (p<0,05) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Ağrı şiddetinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi değişimi.

Gruplar			VAS	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	t	p
				X±SS	X±SS		
EEG	Diz	n=9	İstirihah VAS	1,22±1,98	0,66±1,41	1,250	0,247
			Aktivite VAS	5,55±2,45	3,66±2,50	7,249	0,000*
	Ayak bileği	n=10	İstirihah VAS	1,40±1,89	1,10±1,66	0,635	0,541
			Aktivite VAS	4,60±2,36	3,20±2,29	3,500	0,007*
MTG	Diz	n=9	İstirihah VAS	0,55±1,66	0,44±0,88	0,263	0,799
			Aktivite VAS	4,66±1,65	2,00±1,73	16,000	0,000*
	Ayak bileği	n=13	İstirihah VAS	2,00±2,85	0,92±1,60	2,501	0,028*
			Aktivite VAS	6,46±2,60	2,92±2,01	7,243	0,000*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, VAS=Vizüel Analog Skala,

* Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, p<0.05.

Aktivite ağrı şiddeti gruplar arası karşılaştırıldığında hem diz hem de ayak bileği eklemde MTG lehine anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). Buna karşılık istirahat ağrı şiddeti yönünden gruplar arasında herhangi bir farka rastlanılmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Ağrı şiddetinin tedavi bölgelerine göre gruplar arasında karşılaştırılması.

Tedavi Bölgesi	VAS	EEG X±SS	MTG X±SS	t	p
Diz	İstirahat VAS	0,55±1,33	0,11±1,26	-0,724	0,479
	Aktivite VAS	1,88±0,78	2,66±0,50	2,514	0,023*
Ayak Bileği	İstirahat VAS	0,3±1,49	1,07±1,55	-1,209	0,240
	Aktivite VAS	1,40±1,26	3,53±1,76	-3,242	0,004*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, VAS=Vizüel Analog Skala,

* Bağımsız Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0,05$.

4.6. Fonksiyonellik Düzeyi ile İlgili Bulgular

Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre hem MTG'deki hem de EEG'deki hemofiliklerin Fonksiyonel Uzanma Test (FUT) mesafesinde (Tablo 4.12) ve 5 Defa Otur-Kalk Test (5*DOKT) süresinde (Tablo 4.13) anlamlı gelişmeler göstermiştir.

Tablo 4.12. FUT mesafesinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması.

Gruplar	FUT mesafesi Tedavi Öncesi (cm) X± SS	FUT mesafesi Tedavi Sonrası (cm) X± SS	t	p
MTG (n=8)	29,62±6,78	38,00±4,65	-5,299	0,001*
EEG (n=9)	36,00±7,10	38,66±8,09	-3,024	0,016*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, FUT= Fonksiyonel Uzanma Testi,

* Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0,05$.

Tablo 4.13. 5*DOKT süresinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması.

Gruplar	5 * DOKT (sn) Tedavi Öncesi X±SS	5 * DOKT (sn) Tedavi Sonrası X±SS	t	p
MTG (n=8)	10,77±4,03	7,83±2,10	2,995	0,020*
EEG (n=9)	11,22±3,80	9,96±2,91	2,339	0,047*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma,
5*DOKT= 5 Defa Otur-Kalk Testi,

* Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p < 0.05$.

Zamanlı Kalk Yürü Test (ZKYT) süresi açısından MTG ve EEG'deki hemofili hastalarında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında ise bir miktar azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. ZKYT süresinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması

Gruplar	ZKYT (sn) Tedavi Öncesi X±SS (sn)	ZKYT (sn) Tedavi Sonrası X±SS (sn)	t	p
MTG (n=8)	7,28±2,23	5,90±2,28	1,867	0,104
EEG (n=9)	6,06±1,26	5,96±1,20	0,961	0,365

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma,
ZKYT=Zamanlı Kalk Yürü Testi,

Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri,

Gruplar arası karşılaştırmada ise FUT mesafesi MTG lehine istatistiksel olarak artmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 4.15). Buna karşılık ZKYT ve 5*DOKT'lerinde süre açısından MTG'de daha fazla gelişme olmasına rağmen bu gelişmeler gruplar arasında istatistiksel olarak fark yaratacak kadar olmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Fonksiyonel düzey parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.

Fonksiyonel Düzey Parametreleri	EEG X±SS	MTG X±SS	t	p
FUT mesafesi (cm)	2,66±2,64	8,37±4,47	-3,251	0,005*
5*DOKT süresi (sn)	1,25±1,61	2,93±2,77	-1,552	0,142
ZKYT süresi (sn)	0,10±0,31	1,41±2,13	-1,828	0,087

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, FUT= Fonksiyonel Uzanma Test, 5*DOKT= 5 Defa Otur-Kalk Test, ZKYT=Zamanlı Kalk Yürü Test
* Bağımsız Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, p<0.05.

4.7. Kinezyofobi Düzeyi ile İlgili Bulgular

Çalışmaya katılan tüm hemofiliklerde kinezyofobi puanı yüksek olarak bulunmuştur. Kinezyofobi puanı tedavi sonrası MTG’de EEG’ye göre daha büyük bir azalma göstermesine rağmen her iki grubun grup içi analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişme göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kinezyofobi puanının grup içi karşılaştırılması.

Gruplar	Tedavi Öncesi Kinezyofobi Puanı	Tedavi Sonrası Kinezyofobi Puanı	t	p
	X±SS	X±SS		
MTG (n=8)	48,00±6,88	43,87±6,59	1,740	0,125
EEG (n=9)	46,33±8,30	44,00±6,82	0,863	0,413

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri,

Gruplar arası karşılaştırmada ise MTG’deki kinezyofobi puanında daha büyük azalma olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kinezyofobi puanının gruplararası karşılaştırılması

	EEG X±SS	MTG X±SS	t	p
Kinezyofobi Skoru	2,33±8,10	4,12±6,70	-0,492	0,630

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, Bağımsız Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri,

4.8. Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS) ile İlgili Bulgular

Her iki grubun HFBS yönünden grup içi değerlendirmesinde sadece MTG'de tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. HFBS değişiminin grup içi karşılaştırılması.

Gruplar	HFBS Tedavi Öncesi	HFBS Tedavi Sonrası	t	p
	X± SS	X±SS		
MTG (n=8)	23,50±4,75	24,87±4,94	-3,667	0,008*
EEG (n=9)	26,11±4,13	26,44±3,74	-0,894	0,397

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, HFBS= Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru,

*Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0,05$.

HFBS değişiminin gruplar arası karşılaştırmasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. HFBS değişiminin gruplar arası karşılaştırılması.

	EEG X±SS	MTG X±SS	t	p
HFBS	0,33±1,11	1,37±1,06	-1,964	0,068

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, HFBS= Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru

Bağımsız Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri,

4.9. Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HESS) ile İlgili Bulgular

HESS-İndeks Eklem puanı tedavi sonrasında hem diz hem de ayak bileği ekleminde MTG lehine istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiş ($p<0,05$) iken; EEG’de ise hiçbir ekleminde anlamlı bir gelişme olmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. HESS-İndeks Eklem değişiminin grup içi karşılaştırılması.

HESS- İndeks Eklem		Tedavi Öncesi X±SS	Tedavi Sonrası X±SS	t	p
EEG	n=9 HESS-Diz	10,88±4,42	10,22±4,32	2,309	0,050
	n=10 HESS-Ayak bileği	3,70±2,54	3,40±2,17	1,406	0,193
MTG	n=9 HESS-Diz	8,88±3,82	6,11±3,62	6,402	0,000*
	n=13 HESS-Ayak bileği	5,30±3,40	2,92±2,01	4,158	0,001*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, HESS= Hemofili Eklem Sağlığı Skoru

* Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0,05$.

HESS-İndeks Eklem puanının gruplar arası tedavi bölgelerine göre karşılaştırıldığında hem diz hem de ayak bileği ekleminde MTG lehine istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. HESS-İndeks Eklem değişiminin gruplar arası karşılaştırılması.

HESS-İndeks Eklem	EEG X±SS	MTG X±SS	t	p
HESS-Diz	0,66±0,86	2,77±1,30	4,051	0,001*
HESS-Ayak Bileği	0,30±0,67	2,07±1,80	2,951	0,008*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, HESS= Hemofili Eklem Sağlığı Skoru

* Bağımsız Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0,05$.

Total HESS'deki değişimin gruplar arası karşılaştırılmasında MTG lehine anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Total HESS'deki değişimin gruplar arası karşılaştırılması.

Değişken	EEG (n=9) X±SS	MTG (n=8) X±SS	t	p
Total HESS	1,22±1,98	7,12±4,01	3,915	0,001*

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma, HESS= Hemofili Eklem Sağlığı Skoru

* Bağımsız Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0.05$.

EEG'de verilen egzersiz programının tedavi öncesi ve sonrasında HESS alt parametrelerinin grup içi karşılaştırılmasında hem diz ve ayak bileği eklemlerinde değerlendirme ölçütleri üzerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. HESS alt parametrelerindeki değişimin EEG’de grup içi karşılaştırılması.

Eklem		HESS - Alt Parametreleri	Tedavi Öncesi X±SS	Tedavi Sonrası X±SS	t	p
EEG	Diz n=9	Şişlik	0,77±1,20	0,77±1,20	**	**
		Şişlik Süresi	0,33±0,50	0,33±0,50	**	**
		Kas Atrofisi	1,44±0,72	1,33±0,86	1,000	0,347
		Harekette Krepitasyon	2,77±0,66	2,55±0,88	1,000	0,347
		Fleksiyon Kaybı	2,66±0,50	2,33±1,00	-1,000	0,347
		Ekstansiyon Kaybı	1,55±1,01	1,22±1,20	1,414	0,195
		Eklem Ağrısı	0,66±1,00	0,55±0,72	0,359	0,729
		Kas Kuvveti	1,00±0,86	0,77±0,66	1,512	0,169
	Ayak bileği n=10	Şişlik	0,40±0,51	0,40±0,51	**	**
		Şişlik Süresi	0,20±0,42	0,20±0,42	**	**
		Kas Atrofisi	0,50±0,52	0,50±0,52	**	**
		Harekette Krepitasyon	1,00±0,94	0,90±0,73	1,000	0,343
		Fleksiyon Kaybı	0,50±0,70	0,50±0,70	**	**
		Ekstansiyon Kaybı	0,90±1,10	0,70±0,82	1,500	0,168
		Eklem Ağrısı	0,10±0,31	0,10±0,31	**	**
Kas Kuvveti		0,10±0,31	0,10±0,31	**	**	

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma,
HESS= Hemofili Eklem Sağlığı Skoru

* Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri,

** Gruplar arası standart hata farkı 0 olduğundan hesaplanamamıştır.

HESS alt parametrelerinin MTG’de tedavi öncesi ve sonrasında grup içi karşılaştırılmasında diz eklemının fleksiyon kaybı, ekstansiyon kaybı ve eklem ağrısı parametrelerinde anlamlı gelişmeler bulunmuştur. Ayak bileği eklemında ise ekstansiyon kaybı ve kas kuvveti parametrelerinde istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. HESS alt parametrelerindeki değişimin MTG’de grup içi karşılaştırılması.

Eklem		HESS - Alt Parametreleri	Tedavi Öncesi X±SS	Tedavi Sonrası X±SS	t	p
MTG	Diz n=9	Şişlik	0,77±1,09	0,66±1,11	1,000	0,347
		Şişlik Süresi	0,44±0,52	0,33±0,50	1,000	0,347
		Kas Atrofisi	0,66±0,70	0,55±0,72	1,000	0,347
		Harekette Krepitasyon	2,44±0,88	2,22±0,83	1,512	0,169
		Fleksiyon Kaybı	1,88±1,16	1,11±1,26	2,800	0,023*
		Ekstansiyon Kaybı	0,88±0,92	0,22±0,66	4,000	0,004*
		Eklem Ağrısı	1,11±0,78	0,44±0,88	2,828	0,022*
		Kas Kuvveti	0,66±0,50	0,55±0,52	0,555	0,594
	Ayak bileği n=13	Şişlik	0,69±0,63	0,46±0,66	1,897	0,082
		Şişlik Süresi	0,23±0,43	0,07±0,27	1,477	0,165
		Kas Atrofisi	0,46±0,66	0,30±0,48	1,477	0,165
		Harekette Krepitasyon	1,61±0,76	1,61±0,76	0,000	1,000
		Fleksiyon Kaybı	0,15±0,37	0,00±0,00	1,477	0,165
		Ekstansiyon Kaybı	1,00±1,00	0,46±0,77	2,941	0,012*
Eklem Ağrısı		0,53±0,77	0,30±0,75	1,897	0,082	
Kas Kuvveti		0,61±0,76	0,00±0,00	2,889	0,014*	

EEG: Ev Egzersiz Grubu, MTG: Manuel Tedavi Grubu, X±SS: Ortalama±Standart Sapma,
HESS= Hemofili Eklem Sağlığı Skoru

* Bağımlı Örneklem t Testi kullanılarak elde edilen p değerleri, $p<0,05$.

5. TARTIŞMA

Alt ekstremite eklem artropatisi olan hemofili hastalarında ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavinin hemofili fonksiyonel bağımsızlık düzeyi, eklem sağlığı, kinezyofobi, fonksiyonel düzey, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti ve ağrı düzeyine olan etkinliğini araştırdığımız çalışmanın sonucunda her iki grupta tedavi sonrasında anlamlı gelişmeler görülmüştür. Grup içi değerlendirmelerde Manuel Tedavi Grup (MTG)' unda eklem hareket açıklığı (EHA), kas kuvveti, aktivite Vizüel Analog Skala (VAS), Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HESS), Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS), Fonksiyonel Uzanma Testi (FUT) ve 5 Defa Otur-Kalk Test (5*DOKT)'inde anlamlı gelişmeler bulunmuştur. Grup içi değerlendirmede Ev Egzersiz Grup (EEG)'unda ise EHA, ayak bileği kas kuvveti, aktivite VAS, FUT ve 5*DOKT'de anlamlı gelişmeler bulunmuştur. Zamanlı Kalk Yürü Testi (ZKYT), kanama sayılarında ve kinezyofobi düzeyinde her iki grupta ilerleme olmasına rağmen istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmada, HESS-indeks eklem ve total HESS'de, FUT, Aktivite VAS, diz EHA'sında ve ayak bileği dorsi ve plantar fleksörlerinin kas kuvvetinde MTG lehine anlamlı farklar bulunmuştur. HFBS, 5*DOKT ve ZKYT, İstirahat VAS, diz fleksiyon hareket açıklığında, diz ekstansör ve fleksör kas kuvvetinde, eklem kanama sayılarında ve kinezyofobi düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Hemofilide tekrarlayıcı kanamalar eklemlerde dejeneratif süreci tetikleyerek kartilajda ve diğer eklem yapılarında değişiklikler oluşturarak hemofilinin en sık rastlanan ve en çok engellilik oluşturan komplikasyonu olan hemofilik artropatiye neden olur. Hemofilik artropatide gözlemlenen azalmış eklem hareket açıklığı (EHA), kas kuvveti kaybı, eklem limitasyonları, ağrı ve şişlik gibi kas-iskelet sistemi değişiklikleri neden olur. Bu değişiklikler hemofiliklerin fonksiyonel seviyesinin ve aktivite düzeyinin azalmasına yol açarken hastada kısır döngü oluşturarak kanama riskinin arttırır (3, 9). Güncel hemofili tedavisinde koruyucu profilaktik faktör uygulanmasıyla hemartrozların gelişmeden önlenmesi ve kanama sıklığının azalmasıyla hemofilik artropatinin önlenmesi amaçlanmaktadır (5, 45).

Son yıllarda ise hemofilik artropatili hastalarda eklem sağlığının değerlendirilmesi, korunması ve tedavisindeki fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları önem kazanmıştır. Hemofilide fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarının amacı eklemlerdeki yapısal hasarı mümkün olan en az seviyeye indirmek ve fonksiyonel düzeyi en üst seviyeye çıkararak hemofiliklerin aktif olmasını sağlamaktır. Fizyoterapi ve rehabilitasyon değerlendirmeleri ile kas-iskelet sisteminde meydana gelen hasar ölçülerek koruyucu-tedavi edici yaklaşımlarla kas-iskelet sisteminde gerçekleşen komplikasyonlar ve meydana gelebilecek kanama sıklığı sayısının azaltılması amaçlanmaktadır (45).

Ancak literatürde hemofilik artropatili hastalarda uygulanacak standardize edilmiş fizyoterapi ve rehabilitasyon yöntemi bulunmamaktadır. Fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımlarından biri olan manuel tedavi teknikleri ise son zamanlarda hemofili hastalığının en önemli morbidite sebebi olan hemofilik artropati tedavisinde yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır. Hemofilik artropatide manuel tedavi ile ilgili çalışmalarda daha çok kas kuvveti, EHA ve ağrı gibi kas-iskelet sistemi parametreleri üzerine durulmuştur. Manuel tedavinin kullanıldığı bu çalışmalarda dirsek ve ayak bileği eklemlerindeki hasar radyolojik görüntüleme yöntemleriyle de ele alınmıştır (24-26). Ancak bu çalışmalarda Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HESS), Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS), fonksiyonellik ve kinezyofobi ile ilişkili parametreler ise değerlendirilmemiştir. Hemofilik diz artropatisine yönelik manuel tedavi teknikleri ile ilgili çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, alt ekstremitte eklemlerinde artropati gelişmiş hemofiliklerde ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavinin EHA, kas kuvveti, ağrı düzeyi, kanama sıklığı, fonksiyonel bağımsızlık düzeyi, eklem sağlığı, kinezyofobi ve fonksiyonel düzey üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

5.1. Bireylerin Demografik ve Fiziksel Özellikleri

Araştırmamıza katılan hemofiliklerin dağılımları ve hastalık aktarımındaki genetik geçiş yönünden incelendiğinde literatürle uyum göstermektedir. Literatürde hemofili A'nın hemofili B'den daha yaygın olduğu ve hastaların yaklaşık %80-85'inin hemofili A olduğu bildirilmiştir. (3, 5). Çalışmamızda aldığımız 17 hastanın 12'sinde aile öyküsünün görüldüğü belirlenmiştir. Srivastava ve ark.'nın (5) 2013 yılında yayınlamış oldukları Hemofili Tedavi Rehberi'nde hemofiliklerin 1/3'ünde aileden aktarımın olmadığını; hastalığın sebebinin gen mutasyonları olduğunu belirtmişlerdir. Mannucci ve Tuddenham'ın yapmış olduğu çalışmada (28) hemofiliklerin %30'unda aileden geçiş olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 5(%29.4) hastamızda gen mutasyonlarının hemofiliye neden olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda inhibitör gelişmiş hemofilik birey oranının sadece %6 olduğu görülmüştür. Ülkemizde 2010 yılında tamamlanan ulusal inhibitör tarama projesinde ağır hemofiliklerde %13 inhibitör gelişme oranı saptanmıştır (187). Goto ve ark.'nın (170) yapmış oldukları çalışmada da inhibitör oranı %12.9 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak inhibitör gelişme oranının %6 gibi düşük seviye bulunmasının nedeni ise örneklem büyüklüğümüzün yeterince büyük olmamasından kaynaklı olabilir.

Klinik bulgular faktör düzeyi ile yakından ilişkili olduğundan çalışmamızın homojenliği için dahil edilen tüm hastalar ağır hemofilik erkeklerden oluşmaktadır. Ayrıca çalışmamızda uygulamalar sırasında spontan kanama riskini azaltmak için profilaksi altındaki hemofilikler dahil edilmiş, kanadıkça tedavi alan hemofilikler ise çalışma dışı bırakılmıştır. Falk ve ark.'nın (188) genç hemofiliklerde kas kuvveti ve kemik özelliklerini incelendiği çalışmada hemofili grubuna dahil edilen hastaların ağır hemofili, aynı cinsiyet ve kanama sıklığının yaklaşık haftada bir olması gibi ortak özellikler ile grubun homojenliği sağlanmıştır. Mohamed ve ark. (189) tarafından hemofiliklerde yürüyüş parametreleri ve dengenin değerlendirildiği çalışmada ise grup homojenliğinin sağlanması için kanadıkça tedavi alan ve ağır tip olmayan hemofilik hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hemofili tipi ve tedavisi gibi bulgularımızı ve sonuçlarımızı etkileyebilecek özellikleri benzer olan hemofilikler çalışmaya dahil edilmiştir.

5.2. Artropatili Eklem Dağılımları ve Kanama Sayıları

Düzenli faktör replasmanı eklemdaki dejenerasyon gelişmesini yavaşlatmasına rağmen, ayak bileği eklemi hemofilik artropatiye karşı menteşe tipi sinovyal eklem olması, vaskülarizasyondan zengin olması ve mekanik stresleri ilk karşılayan eklem olmasından dolayı eklem içi kanamalara daha çok maruz kalır. Hemofili hastalığında en iyi şekilde tedavi edilen çocuklarda bile, ayak bileği hemartrozları daha sık görülür ve ayak bileği skorları diz veya dirseklere göre daha kötüdür. Hemofili hastalarında tekrarlanan hemartrozların uzun dönem sonuçları eklem kırırdağı hasarını ve geri dönüşü olmayan kronik artropatiyi içerir; bu da eklemden fonksiyonel yetersizliklere ve aktivite sınırlamalarına neden olur.

Çalışmamıza dahil edilen 17 hastanın alt ekstremitte eklemleri incelendiğinde toplamda 23 ayak bileği ve 18 diz ekleminde artropati bulguları olduğu görülmüştür. Gamble ve ark.'ı (168) 2.dekatta hemofiliklerde ayak bileği ekleminde diz eklemine göre daha fazla kanama gerçekleştiğini ve tekrarlayan hemartroz öyküsünün kronik sinovit ve distal tibial epifizlerin medial kısmının büyümesine neden olarak erken başlangıçlı artropati tablosunun eşlik ettiğini bildirmiştir. Heijnen ve ark.'ı (126) 20 hemofilik hasta üzerindeki yaptıkları çalışmada hemofiliklerde ağırlı eklem sayısının ortalama 4.4 olduğunu tespit edilmiştir.

Lobet ve ark.'ı (190) ise profilaktik tedavinin eklem hasarının ilerlemesini geciktirmesine rağmen özellikle ayak bileği eklemının hemofilik artropati gelişmesine karşı savunmasız olduğunu bildirmiştir. Literatüre benzer olarak bizim çalışmamızdaki bireyler profilaktik tedaviyi rutin olarak alanlardan oluştuğu için artropati bulguları ayak bileği ekleminde diz eklemine göre daha fazla bulunmuştur.

Stephensen ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada 0-13 yaş arasında ayak bileği eklemindeki kanama paterni %38, diz ekleminde % 21 iken, 13-18 yaş arasında ayak bileği %39, diz ekleminde %22 olduğu bildirilmiştir. Aronstam ve ark.'nın (63) yaptığı çalışmada hemofiliklerde 2.dekatta diz eklemindeki kanamaların (%22) ayak bileği eklemindeki kanamalardan (%15) daha yaygın olduğunu bildirilmiştir.

Hemofilik artropatide tekrarlayan kanamalarla eklemlerde ortaya çıkan hasar, kaslarda aşamalı olarak atrofiye yol açar; motor cevapları azaltır ve reaksiyon zamanının uzamasına neden olur. Bu da fiziksel streslere karşı eklemi daha savunmasız hale getirir ve kanama riskinin artması gibi durumlara yol açar (1). Günlük yaşamda ayak bileği eklemi yer reaksiyon kuvvetine karşı ilk cevap veren ve şokları ilk absorbe eden eklem olması nedeniyle daha fazla streslere ve yüklerle maruz kalır. Sadece yüksek aktivite düzeylerinde değil, normal yürüme ve ayakta durma sırasında bile çok ciddi yüklenme altındadır ve yer reaksiyon güçlerine karşı koyar. Stephensen ve ark.'nın (62) hemofiliklerde kanama paternlerini inceledikleri çalışmada 13-18 yaş aralığında ayak bileği eklemi (%39.6) diz eklemine (%22.6) göre önde gelmektedir. Erişkin hemofiliklerde ise ayak bileği eklemi (%60) ilk sırada iken, diz eklemi (%12.9) dirsek ekleminden en sık görülen eklemlerden birisidir.

Çalışmamızda diz eklemindeki artropati oranının (%43.90) ayak bileği eklemindeki orana (%56.09) yakın düzeyde olmasının sebebi; genç erişkinlerde 2.dekatta geçirilen kanamalar ve profilaksi öncesinde taze dondurulmuş plazmalarla tedavi görmelerinden kaynaklanabilir. Profilaksi tedavisi ülkemizde yaklaşık son 10 yıldan beri yaygın olarak kullanılmakta ve buna bağlı olarak hemofiliklerde ayak bileği eklemi diz ekleminden daha fazla tutulum göstermektedir. Bu nedenle ülkemizde bununla ilgili yapılan çalışmalarda benzer sonuçlarla karşılaşılabilir.

Çalışmamızda 17 hastanın alt ekstremitte eklemlerine ait tedavi öncesindeki kanama sayıları iki diz eklemi için toplam 12 iken, ayak bileği eklemine bu sayı toplamda 26'dır. Stephensen ve ark.'ı (16) profilaksinin yaygın olarak kullanıldığı ülkelerde düzenli profilaksi tedavisi alan hemofiliklerde en sık kanama bölgesinin ayak bileği eklemi olduğunu, profilaksiye erişimin rutin olmadığı durumlarda veya kanadıkça tedavi alanlarda ise diz ekleminden daha sık kanadığını bildirmişlerdir. Eklemlerde gerçekleşen kanama sayıları bakımından çalışmamız literatür ile örtüşmektedir.

Çalışmamızdaki gruplarda kanadıkça tedavi alan hemofili hastaları çalışma dışı bırakıldığından ve hastalarımızın uzun yıllardır profilaktik ($7,29 \pm 2,64$ yıl) tedavi görmelerinden kaynaklı olabilir. Profilaksi tedavisi, hemofiliklerin aktivite düzeyleri ve uygun spor aktivitelerine katılımlarını arttırdığı için hastalar fiziksel, emosyonel ve sosyal iyilik halini daha fazla geliştirebilir. Bu nedenle profilaktik tedavi hemofili tedavisinin bir parçası olarak teşvik edilmelidir.

Ayak bileği ekleminde Manuel Tedavi Grubu (MTG)'ndaki tedavi öncesi kanama sayısı 12 iken tedavi dönemindeki kanama sayısı 3'e, Ev Egzersiz Grubu (EEG)'ndaki tedavi öncesi kanama sayısı 14 iken tedavi dönemindeki kanama sayısı 7'e düşmüştür. Diz ekleminde MTG'deki tedavi öncesi kanama sayısı 6 iken tedavi dönemindeki kanama sayısı 2'dir, EEG'deki ise tedavi öncesi kanama sayısı 6 iken tedavi dönemindeki kanama sayısı 2'dir. Tedavi sonrası her iki grupta hem ayak bileği hem de diz ekleminde kanama sıklığında azalma görülmüştür.

Her iki grupta kullandığımız kuvvetlendirme egzersizleri ile kas kuvveti artırılarak eklemin karşılaştığı stresler azaltılmıştır; bu da eklemleri ilerleyici dejenerasyondan koruyarak kanama sıklığının azalmasına neden olmuştur (25). Ayrıca EHA egzersizleri ile eklemin doğru pozisyon hissi korunarak ve proprioseptif girdi verilerek eklemlerin fonksiyonel aktiviteler sırasındaki hareket ile ilgili farkındalığı artırılmış ve gelen yüklere karşı cevapları geliştirilmiş olabilir. Germe egzersizleri ile kas dokusundaki kollajenlerin uzayabilirliği artmıştır. Bu egzersizler sonucunda eklemin streslere karşı kendini koruma mekanizması uyarılarak kanama sıklıkları azaltılmış olabilir.

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında ise kanama sayısı bakımından aralarında bir fark olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Tedavi sonrası kanama sıklığında MTG'de EEG'ye göre daha yüksek oranda olan azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni örnekleminizin küçük olmasından kaynaklanabilir. İlerde yapılacak daha geniş serili çalışmalarla sonuçlar daha iyi yorumlanabilir.

Cuesta-Barriuso ve ark (24, 25) yapmış olduğu ayak bileğinin hemofilik artropatisinde manuel tedavinin kullanıldığı çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak kanama sıklığı değerlendirilmeden sadece eklem EHA'sı ve ağrı parametreleri üzerinde durulmuştur. Tedavinin sonucunda ayak bileğinin dorsifleksiyon ve plantarfleksiyon EHA'sında artma ve eklem ağrısında anlamlı azalma olduğunu bulunmuştur. Benzer şekilde Cuesta-Barriuso ve ark (26) dirsek hemofilik artropatisinde manuel tedavisini kullandığı çalışmasında da kanama sıklığı parametresi dikkate alınmadan dirsek eklemının fleksiyon açısı, çevre ölçümü ve ağrı parametreleri değerlendirilmiş ve bu parametrelerde anlamlı gelişmeler olduğu kaydedilmiştir. Bu çalışmalarda görüldüğü gibi hemofili hastalarında engelliliğin ana sebebi olarak gösterilen eklem ağrısı ve eklem mobilitesinin azalmasında manuel tedavi uygulamaları kısır döngünün kırılmasına yardımcı olmuş olabilir. Bu durum bizim çalışmamızda kanama sıklığının MTG'de EEG'ye göre daha fazla azalmasının sebebi olabilir.

Literatürde çalışmamıza benzer olarak hemofilik artropatili eklemlere uygulanan manuel tedavinin kanama sıklığı üzerine olan etkisini gösteren sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Eklem kontraktürü olan hemofiliklere uygulanan manuel tedaviden 5 yıl sonra yapılan anket sonucunda 6 hastanın kanama sıklığında pozitif etki gözlemlenirken, 8 hastada kanama sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı ve hiçbir hastada kanama sıklığında bir artış gözlenmediği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada herhangi bir kontrol grubu kullanılmamış ve kanama sıklığı anket sonuçlarına göre verilmiştir. Bizim çalışmamız ise manuel tedavinin kanama sıklığı üzerine olan etkisini gösteren randomize kontrollü bir çalışma olarak kanıt değeri daha yüksek bir çalışmadır.

Fizyoterapist tarafından klinik değerlendirme sonuçlarının verildiği bir randomize kontrollü bir çalışma olması nedeniyle literatüre ışık tutan nadir çalışmalardan biridir ve sanıldığı üzere manuel tedavinin kanama sıklığını arttıracak herhangi bir özelliğe sahip olmadığını, tam tersi bir özellikle istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ev egzersiz programına göre kanama sıklığının azaltılabileceğini göstermektedir.

Ancak hemofili hastalarına manuel tedavinin uygulanabilmesi için bunu uygulayacak fizyoterapistlerin hem hemofili hastalarının rehabilitasyonu konusunda hem de manuel tedavi konusunda tecrübeli olmaları gerekmektedir. Aynı zamanda manuel tedavide uygulayacak teknikleri doğru seçmeleri ve agresif yaklaşımlarından kaçınmaları önemlidir.

5.3. Eklem Hareket Açıklığı (EHA)

Ayak bileğinin tekrarlayan hemartrozu EHA'da azalmaya neden olan eklem değişikliklerine neden olur. Goto ve ark.'nın (170) hemofilik artropatili hastalarda eklem fonksiyonu ve artropati şiddetini değerlendirdikleri çalışmada hemofilikler 4 gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan ikisi bizim çalışmamızdaki hemofiliklere benzer düşük ve orta evre artropati düzeyine sahip iken diğer ikisi bizden farklı olarak ileri evre artropati düzeyine sahiptir. Bizim hastalarımıza benzer olan gruplardaki diz fleksiyon açıları ağrısı olan grupta (n=16) $106,3^{\circ} \pm 27,4^{\circ}$, kanama bulgusu olan grupta (n=13) $113,1^{\circ} \pm 22,1^{\circ}$ olarak bulunmuştur. Diz ekstansiyon kaybı ise ağrısı olan hemofiliklerde ortalama $16,9^{\circ} \pm 15,7^{\circ}$, kanama bulgusu olanlarda ise $19,6^{\circ} \pm 17,6^{\circ}$ olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise diz fleksiyonu EEG'de $102,44^{\circ} \pm 16,62^{\circ}$, MTG'de ise $110,22^{\circ} \pm 17,22^{\circ}$ olarak bulunmuştur. Diz ekstansiyon kaybı ise EEG'de $12,75^{\circ} \pm 9,37^{\circ}$ MTG'de ise $7,78^{\circ} \pm 8,46^{\circ}$ olarak ölçülmüştür. Soucie ve ark.'ının (191) 20-44 yaş arasındaki sağlıklı kişilerde diz fleksiyonun normatif değerinin $137,7^{\circ}$ olduğunu buna karşılık ekstansiyonda ise hiçbir kaybın olmaması beklendiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak göre bizim çalışma gruplarımızdaki hastaların hem diz fleksiyon açısındaki azalma hem de diz ekstansiyon açısındaki kayıp normatif değerlere göre oldukça düşük bulunmuştur ve literatürdeki diğer çalışmaları destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Cuesta-Barriuso ve ark.'nın (24) yapmış olduğu çalışmada tedavi öncesinde 31 hemofilik hastanın dorsifleksiyon açısı ($7,3^{\circ} \pm 5,7^{\circ}$) ve plantarfleksiyon açısı ise ($37,2^{\circ} \pm 11,4^{\circ}$) olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda tedavi öncesinde dorsifleksiyon açısı EEG'de ($8,3^{\circ} \pm 3,5^{\circ}$) ve MTG'de ($8,1^{\circ} \pm 3,6^{\circ}$), plantarfleksiyon açısı ise EEG'de ($37,2^{\circ} \pm 5,6^{\circ}$) ve MTG'de ise ($32,3^{\circ} \pm 9,0^{\circ}$) olarak ölçülmüştür.

Dorsifleksiyon ve plantarfleksiyonun ayak bileği eklemindeki normatif değerleri 20-44 yaşları arasındaki sağlıklı erkeklerde sırasıyla 12.7° ve 54.6° 'dir (191). Hemofili hasta gruplarımızda bu normatif değerlere göre ayak bileği EHA ölçüm sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak oldukça düşük olduğu bulunmuştur.

Cuesta-Barriuso ve ark.'nın (25) yaptıkları çalışmada ev programı uygulanan grupta ise tedavi öncesi dorsifleksiyon açısı $12,3^\circ \pm 2,9^\circ$ iken tedavisi sonrası $13,8^\circ \pm 3,7^\circ$; plantarfleksiyon açısı da tedavi öncesi $31,9^\circ \pm 13,3^\circ$ iken tedavi sonrası $34,8^\circ \pm 13,4^\circ$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası EEG'deki dorsifleksiyon açısındaki fark $1,70^\circ \pm 1,49^\circ$, plantarfleksiyon açısında fark ise $1,10^\circ \pm 3,21^\circ$ olarak ölçülmüştür. EEG'de tedavi sonrası EHA'da olan gelişme Cuesta Barriuso ve ark.'nın ev egzersiz grubunda görülen EHA artışı ile benzerlik göstermektedir. EHA'daki bu gelişme hem bizim hem de onların çalışmasında ev egzersiz grubuna verilen dirençli egzersizler, proprioepsiyon egzersizleri ve EHA egzersizleri gibi birçok egzersiz çeşidini birarada içeren kapsamlı bir fizyoterapi ve rehabilitasyon programı olmasından dolayı olabilir.

Mazloun ve ark.'nın (23) hemofilik diz artropatili hastalarında terapötik egzersiz ve hidroterapinin ağrı şiddeti ve EHA üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmaya 40 hemofili A hastası dâhil edilmiş ve 13 kişi 4 haftalık egzersiz programına alınmıştır. Egzersiz programı 3 ana faza ayrılmış ve ısınmada 5 dakika diz çevresi kaslarına germe egzersizi, egzersiz fazında 30 dakika hamstring germe, quadriceps güçlendirme (izometrikten izotoniğe doğru) ve soğuma fazında 5 dakika hafif germe egzersizleri verilmiştir. Tedavi öncesi diz fleksiyon açısı $102,8^\circ \pm 24^\circ$ iken tedavi sonrasında $110^\circ \pm 24^\circ$ ölçülmüştür. Aynı şekilde diz ekstansiyon kaybı tedavi öncesinde $10,6^\circ \pm 5,2^\circ$ iken tedavi sonrasında $8,7^\circ \pm 5^\circ$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda diz fleksiyon açısındaki artış anlamlı bulunmuştur ve literatürle örtüşmektedir. Buna karşılık ekstansiyon kaybındaki azalma ise anlamlı bulunmamıştır. Diz ekstansiyon kaybında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının nedeni ekleme meydana gelen dejeneratif değişikliklere karşı hastaların ekstansiyon kaybını gidermede fleksiyon kaybına göre daha büyük zorluk çekmeleri ve sonuç olarak ev egzersiz programının diz ekstansiyon kaybını gidermede yeterince etkili olamamasıdır.

Cuesta-Barriuso ve ark.'nın (25) çalışmasında manuel tedavi uygulanan grupta başlangıçta dorsifleksiyon açısı $7,6^{\circ} \pm 0,7^{\circ}$ iken tedavi sonrasında dorsifleksiyon açısı $12,5^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$ olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ise MTG'de tedavi öncesi dorsifleksiyon açısı $8,1^{\circ} \pm 3,6^{\circ}$ iken, tedavi sonrasında dorsifleksiyon açısı $13,3^{\circ} \pm 3,8^{\circ}$ olarak ölçülmüştür. Çalışmamızdaki manuel tedavi sonrası EHA'daki artış bu çalışmanın sonuçlarına benzerlik göstermektedir ve hemofilik artropatide manuel tedavinin etkinliğini ortaya koymaktadır.

MTG'deki diz ekstansiyon kaybı, dorsi ve plantar fleksiyon açılarındaki gelişmeler EEG'ye göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Cuesta-Barriuso ve ark.'nın manuel tedavinin inhibitörlü hastada EHA üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmada manuel tedavi uygulanan sağ ayak bileği eklemının plantar fleksiyon açısında %62.1'lik ve dorsifleksiyon açısında %50'lik ilerleme olmuştur. Diz eklemının ekstansiyon kaybında ise %62.5'lik ilerleme olmuştur. Randomize pilot bir çalışmada ise manuel tedavi, ev egzersiz ve kontrol grubu karşılaştırılmış ve gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. MTG'deki EHA'nın EEG'ye göre daha anlamlı düzeyde artması beklenen bir sonuçtur. Hemofiliklerde eklem kavitesindeki sinovyal sıvının zamanla azalması eklem içi basıncı artırır. Sonrasında eklem yüzeyleri arasında boşluk azalır ve bu da düzensiz kollajen çapraz bağların artmasına neden olur. Bu durum normal konnektif doku kaymasını inhibe eder ve EHA'nın azalmasına neden olur. Manuel tedavi ile biyomekanik etkilerle EHA'daki artışın kasın refleksojenik değişikliklerden ve ağrıdaki nörofizyolojik değişimlerden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

5.4. Kas Kuvveti

Alt ekstremitte kas kuvveti birçok günlük yaşam aktivitelerinin yapılmasında oldukça önemlidir. Kişinin fonksiyonel kapasitesini de yansıtır. Quadriceps kasının zayıflığı erişkin ağır tip hemofililere özgü özellik olarak bilinmektedir (192). Akut hemartrozda eklemde meydana gelen distansiyon quadriceps kası ve özellikle vastus medialis obliquus kasında interkapsüler reseptör aktivitesinin aracılık ettiği refleks kas inhibisyonuna neden olur ve böylece diz ekstansörleri zayıflarken, diz fleksörleri kısırlar (126).

Bu hastalarda eklem ve kas içi kanamalara bağlı olarak akut dönemde immobilizasyon gereklidir. Akut hemartrozun profilaktik replasman tedavisi sonrası ağrının hafiflemesiyle kas kuvvetlendirme egzersizlerine başlanması uygun olur. Çalışmamızda her iki grupta yer alan hemofiliklerin diz ekstansör kas kuvvetinin hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası değerlendirilen kas grupları içerisinde en düşük değere sahip olduğu belirlenmiştir.

Goto ve ark. (170) ağrıya bağlı anksiyetinin quadriceps kasılmasını önleyerek kas atrofisine yol açabileceğini ve diz ekstansörlerinin kas kuvvetinin eklem içi basınç ve patellofemoral eklem ağrısı ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenlerden dolayı diz ekstansörlerinin diz fleksörlerinden daha erken zayıflayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda diz ekstansörlerinin kuvvetinin değerlendirilen diğer kas gruplarına göre en düşük değerde bulunması literatürle uyum göstermektedir. Ayrıca hastalarımızın diz ekstansörlerinin kas kuvvetinin hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası düşük değere sahip olmasında, hastalıkları nedeniyle düzenli spor veya fiziksel aktivite yapmaktan kaçınmaları, diz eklemlerinde sık tekrarlayıcı kanamaların olması ve uzun yıllar taze dondurulmuş plazmalarla tedavi görmeleri etkili olabileceği düşünülmüştür.

Hemofili hastalarında kanamaya bağlı olarak bir miktar sekel kalırsa, bu durum kronik hemofilik artropatiye giden kısır döngünün başlangıcı olur. O zaman sadece diz ekstansörleri değil, diz fleksörleri, kalça abduktörleri ve ekstansörleri ve calf kaslarının kas kuvvetlerinde de azalma olur (126). Diz fleksörlerinin zayıflığı dahil diz eklem çevresindeki kas zayıflığı eklemde stabilizasyonunun azalmasına ve eklem içi yeniden kanama riskinin artmasına neden olabilir. Alt ekstremite eklemlerindeki kanamalar tam iyileşmeden yeni kanamalar meydana gelir. Bu durum eklem hedef eklem haline gelmesine dolayısıyla periartiküler kasların kuvvetinin azalmasına neden olur. Kas kuvveti sadece eklem statik kontrolü için değil, aynı zamanda hareketin dinamik kontrolü için de gerekli olduğundan kas kuvvetinin azalması eklem fonksiyonunun ciddi şekilde bozulmasına neden olabilir ve bu da ek bir travmaya neden olabilir (193, 194).

Bu nedenle eklem içi kanama kontrol altına alındıktan sonra kuvvetlendirme egzersizleri esastır. Hill ve ark.'ı (21) 4 aylık egzersiz programını tamamlayan 12 hastada Quadriceps femoris kasının kuvvetinde % 6.3'lük artış olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda her iki grupta tedavi sonrasında kas kuvveti ile ilgili dört değişkende (diz ekstansörleri, diz fleksörleri, dorsifleksörler ve plantarfleksörler) görülen artışlar hem ev egzersiz programının hem de ev egzersizlerine ek olarak uygulanan manuel tedavinin bu hastaların fizyoterapi ve rehabilitasyonunda etkili olduğunu göstermektedir. MTG'de tedavi sonrasında kas kuvvetindeki artışlar EEG'ye göre daha büyük olmakla birlikte, diz çevresi kas kuvvetleri için anlamlı bulunmamış; ayak bileği dorsi ve plantar fleksörlerindeki artışlar anlamlı bulunmuştur.

Ancak değerlere bakıldığında anlamlılık sınırına yakınlaşan bu değerlerin daha büyük örneklerde farklı olabileceği yorumuna gidilmiştir. Genel anlamda özellikle manuel tedavi sonrasında görülen bu artışın manuel tedavinin ağrı ve kas fizyolojisi üzerine yaptığı yararlı etkilerin sonucunda ortaya çıktığı ve manuel tedavi ile EHA'da sağlanan artışın kas kuvveti üzerinde olumlu etkiler yaratmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

5.5. Ağrı Şiddeti

Ağrı, hemofili hastalarının yaşamında öncelikli konulardan birisidir. Hemofilikler eklem kanaması sırasında ve sonrasında eklem içinde kanın birikmesine bağlı olarak şişlik, EHA'da azalma ve şiddetli akut ağrı yaşarlar. Daha sonra tekrarlayan eklem içi kanamalar aşamalı olarak kronik ağrı ile karakterize hemofilik artropati gelişimine neden olur (195). Hemofiliklerdeki mobilite ve fonksiyon kaybına genellikle kronik kas-iskelet sistemi ağrısı eşlik eder. Hemofili hastalarının %35-50'sinin kronik kas-iskelet sistemi ağrısı yaşadıklarını bildirilmiştir (196-198).

Eklem ağrısının hemofili hastalarında en sık görülen belirti olduğu da genel bir görüştür. Bu ağrının bize göre en önemli sebeplerinden biri de eklem içi kanama nedeniyle eklem içi basıncın artması ve eklem kapsülünün gerilmesine bağlı olarak eklemden bulunan reseptörlerin ve hissi sinir uçlarının uyarılmasıdır.

Ağrının hemofiliklerde başlıca engellilik nedeni olduğuna dikkat etmek gerekir (120, 199, 200). ‘‘Yetersizlik’’ olarak tanımlanabilen ağrı, ‘‘Fonksiyonel Sınırlamalar’’ ve ‘‘Engellilik’’ üzerine etki eder (198).

Santavirta ve ark.’ı (120) hemofilik hastalarda fizyoterapi ve rehabilitasyonun ağrıyı çözdüğünü bildirmişlerdir. Van Genderen ve ark.’ının (198) erişkin ağır tip hemofili hastalarında ağrı ve fonksiyonel limitasyonları araştırdıkları bir çalışmada 78 hemofilik hastanın %81’inde bir veya daha fazla ağrılı eklem olduğu gösterilmiştir. Çalışmacılar ayak bileği eklemının en ağrılı eklem olduğunu, bunu diz ve dirsek eklemının takip ettiğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca hemofiliklerin %14’ünde beş veya daha fazla eklemde, %28’inde üç-dört eklemde ve %24’ünde iki eklemde ağrı olduğunu bildirmişlerdir.

Forysth ve ark.’nın (201) 10 ülkeden 675 erişkin hemofili hastasının dahil olduğu çalışmada yaşam kalitesi, ağrı ve artrit, hastaların yaşı kanama oranları, istihdamı ve hemofili tedavi merkezleri ile sağlık hizmet servislerinden yararlanma oranlarının ilişkilendirildiği çalışmada erişkin hemofiliklerin %89’unun son 4 haftada aktivitelerini etkileyen bir ağrı yaşadıkları bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında hemofiliklerin büyük bir bölümü aktivite sırasında eklem ağrısından şikayetçi olmuşlardır.

Santavirta ve ark.’ı (120) fizyoterapi programına dahil olan hemofiliklerin ağrı şiddetlerinde %26 gelişme olduğunu bildirmişlerdir. Gurcay ve ark.’ı (202) yaşları 18’den küçük 31 erkek hemofilik hastalarda fizyoterapi uygulamalarının artropatik eklemler üzerindeki sonuçlarını değerlendirdikleri bir çalışmada, günde 1 saat, haftada 5 gün toplam 4 hafta fizyoterapi uygulamışlardır. Akut dönemde soğuk uygulama (coldpack), izometrik ve pasif EHA egzersizleri; subakut dönemde ise bunlara ek olarak izotonik egzersizler verilmiştir. Kronik dönemde bunlardan farklı olarak sıcak uygulama (hotpack), kas kuvvetlendirme, propriosepsiyon ve esneklik egzersizleri uygulanmıştır. Tedavi boyunca faktör replasmanı 20 IU/kg ve haftada 3 gün olacak şekilde düzenlenmiştir. Faktör replasman tedavisiyle ile kombine fizyoterapi ve rehabilitasyonunun ağrı skorları üzerinde anlamlı derecede etkili olduğu gösterilmiştir.

Faktör replasman tedavisine ek olarak EHA egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, germe egzersizleri, propiosepsiyon ve denge egzersizlerinin kullanıldığı bizim çalışmamızda da Gurcay ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmaya benzer olarak her iki grubun aktivite ağrı şiddetinde anlamlı düzeyde azalma sağladığı bulunmuştur. Buna karşılık istirahat ağrı şiddeti düzeyinde her iki grupta da önemli fark yaratmadığı sonucuna varılmıştır.

Hill ve ark.'ı (21) ise bu çalışmaların aksine 20 erişkin hemofili hastasında ev egzersiz programı olarak verilen denge eğitiminin aktivite sırasındaki alt ekstremite eklemlerin ağrı şiddetinde herhangi bir azalmaya yol açmadığı bulunmuştur.

Cuesta-Barriuso ve ark.'ı (25) ayak bileği artropatisi olan hemofiliklerde manuel tedavinin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada tedavi öncesi ağrı şiddetinin (VAS: 2.95±2.38 cm) tedavi sonrasında (VAS: 1.10±1.81 cm) azaldığını bildirmişlerdir. Ağrı şiddetindeki bu azalmanın, MTG'de EEG'den farklı olarak tedavi bittikten sonraki altıncı ayda (VAS:1.07±1.54) da devam ettiğini ortaya koymuşlardır. (126) hemofilide eklem kontraktürlerinin tedavisinde fizyoterapinin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada dört hafta boyunca manuel tedavinin yanı sıra yoğun fizyoterapi programı içersinde kas kuvvetlendirme ve germeler, eklem stabilizasyon eğitimi, postüral ve yürüyüş eğitimi ve fonksiyonel eğitim verilmiştir. Beş yıl sonra günlük yaşam aktiviteleri, yürüyüş mesafeleri, ağrı ve kanama sıklıkları değerlendirilmiş ve 15 hastanın 13'ünde ağrı şiddetlerinin düzeyinin daha iyi veya eşit olduğu bulunmuştur.

Heijnen ve ark.'nın bizim çalışmamıza benzer sonuçları hemofili hastalarında ağrıyı azaltmak ve fonksiyonelliği arttırmak için hastalığın evresine bakmaksızın ev egzersizlerinin verilmesinin ve ev egzersizlerine ek olarak verilecek manuel tedavi uygulamalarının önemli olduğunu düşündürmüştür. MTG'deki ağrı şiddetinin EEG'ye göre daha anlamlı düzeyde azalması beklenen bir sonuçtur; çünkü manuel tedavinin fizyolojik etkilerinden birisi de ağrı inhibisyonudur. Manuel tedavi ile dokulara ve eklemlere verilen mekanik stimülasyonun, ağrı reseptörlerini inhibe ederek ağrıda azalmaya yol açtığı bilgisi temel bir bilgidir. Ağrı inhibisyonu sadece nöral yollar aracılığı ile değil manuel tedavinin dokular üzerindeki mekanik etkisi, vücut sıvıları üzerine olan etkisi ve psikosomatik etkisinden kaynaklı olabilir.

5.6. Fonksiyonel Düzey

Fonksiyonel düzey şemsiye terim olarak düşünülebilir; tüm vücut fonksiyonlarını, vücut yapılarını, aktiviteleri ve kişinin topluma katılımını içerir. Hemofili hastaları değerlendirilirken kas-iskelet sisteminin yanı sıra eklem içi kanamaların fonksiyonel düzey üzerine etkisi de muhakkak değerlendirilmelidir.

Hemofili hastalarında uygulanan tedavinin temel amacı, henüz günümüzde çok yaygın bir yaklaşım olmasa da kanama riski nedeniyle fonksiyonların aşırı kısıtlanmasına gidilmeden daha aktif bir yaşam sürmelerini sağlamaktır. Medikal tedavilerin mevcudiyeti ve bunlara erişim açısından bireylerin karşılaştığı farklılıklar, kaçınılmaz olarak hemofili hastalarını engellilikle ilişkilendirmektedir. Hemofili hastalarında kanama riski ve ağrıya bağlı aktivite kısıtlaması sonucu kaslarda zayıflama, fonksiyonel düzeyde azalma ve sosyal izolasyon gibi tüm kronik hastalıklara özgü bir dizi fiziksel ve emosyonel özellikler görülür (203).

Hill ve ark.'nın (21) erişkin hemofili hastalarında ev egzersiz programında verilen denge eğitiminin etkinliğini araştırdıkları çalışmada 4 aylık egzersiz programını tamamlayan 12 hastada Zamanlı Kalk Yürü Test (ZKYT) süresinde %11.7'lik bir azalma bulurken, Quadriceps femoris kasının kuvvetinde % 6.3'lük artış ve zamanlı otur-kalk testinin süresinde %19.9'luk azalma bulmuşlardır. Çalışmamızda her iki grupta ZKYT'de tedavi sonrasında anlamlı bir fark görülmemiştir. ZKYT süresinin MTG'de EEG'ye göre daha fazla azalmasına rağmen her iki gruptaki düşüş karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle Hill ve ark.'nın (21) yapmış olduğu çalışma ile uyum göstermektedir.

Goto ve ark.'nın (122) 32 diz veya ayak bileği ekleminde artropatisi olan hemofiliklerde yaptıkları bir çalışmada, bir gruba ev egzersizleri verilir iken diğer gruba aynı ev egzersiz programı mobil telefon ve internet aracılığıyla hastalar tarafından feedback amaçlı monitörize edilerek yapılmıştır. Her iki gruptaki hastalara ev programı olarak 8 hafta boyunca diz ekstansiyon kuvvetini arttırmaya yönelik egzersizler (izometrik, dirençli ve tek/çift bacak squat), statik germe egzersizleri ve ayakta denge eğitimi verilmiştir.

Goto ve ark.'nın yürümeyi değerlendirdikleri çalışmada kullanılan 10 metre yürüme süresi her iki grupta da tedavi sonrasında anlamlı olarak azalmıştır; ancak gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise hem grup içi hem de gruplararası analizde yürüme süresi açısından herhangi bir farka rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda kullanılan yürüme mesafesi ZKYT'e göre 3 metredir. Buna karşılık Goto ve ark.'nın (122) çalışmasında ZKYT yerine kendilerinin seçtiği 10 metrelik yürüme mesafesini kullanmışlardır. ZKYT uygulaması sırasında ayağa kalkma, yürüme, dönme ve tekrar oturmayı gerektiren geçişli aktiviteler hastaların fonksiyonelliğinin yanı sıra reaksiyon zamanı ile de ilişkilidir. Bizim ev programımızın içerisinde hastaların özellikle reaksiyon zamanını arttıracak egzersiz verilmemiş olduğundan bu test ile fonksiyonellikteki gelişme çok belirgin olarak ortaya konulmamış olabilir. Goto ve ark.'nın çalışmalarında kullanıldığı 10 metrelik yürüme fonksiyonu değil daha çok yürümeyi değerlendirir. Bu hastalarda geçişli hareketler gerektiren, dinamik denge ile ilişkili ZKYT testinin uygulanması hemofilili bireylerin fonksiyonlarındaki gelişimleri göstermesi açısından daha yararlı olacağını düşündürmüştür.

Oturma pozisyonundan ayakta dik pozisyona geçme her gün sık olarak gerçekleştirilen alt ekstremit eklemlerinde artropati olan hastalarda mekanik olarak zorlu bir iştir. Çalışmamızda 5 Defa Otur-Kalk Test (5*DOKT) süresinde her iki grupta da anlamlı ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak Hill ve ark.'nın (21) yapmış olduğu çalışmada ise otur-kalk testinde %19.9 ilerleme olmasına rağmen 3 tekrarlı olmasından ve hastalarda 5 tekrarda olduğu gibi yorgunluk paterni ortaya çıkarmamasından kaynaklı tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkartmamıştır.

Postüral stabilite ve dengeyi kontrol etmek için görsel, işitsel ve proprioseptif sistemlerden gelen duysal bilgilerin integrasyonu gereklidir (128). Bu sistemlerden gelen bilgiler işlenerek kas-iskelet sistemine yanıtları göndererek dengeyi sağlar. Hemofilik artropatide ise tekrarlayan hemartrozlar eklem mekanoreseptör bilgi içeriğini etkileyerek propriosepsiyonda azalmaya neden olarak dengenin bozulmasına yol açar (21). Bu durum da eklem stresinin artmasına ve kanamanın tekrarlama riskine yol açar.

Çalışmamızda dinamik dengeyi ölçmek üzere kanama riskini azaltmak için alt ekstremite eklemlerine yönelik dinamik denge testleri yerine üst ekstremiteye yönelik Fonksiyonel Uzanma Testi (FUT) kullanılmıştır ve fonksiyonel uzanma mesafesinde (FUM) her iki grupta da tedavi sonrasında anlamlı artışlar kaydedilmiştir. Goto ve ark.'ı (122) kendilerini monitörize eden grupta modifiye FUM ($29.6 \pm 8.2 \text{cm}$) 8 haftalık tedavi sonrasında ($34.7 \pm 8.8 \text{cm}$) çıkmıştır. Egzersizleri yapan ancak monitörizasyon yapmayan kontrol grubunda da FUM ($29.8 \pm 7.9 \text{cm}$) 8 haftalık tedavi sonrasında ($34.8 \pm 6.5 \text{cm}$) çıkmıştır. Her iki gruptaki artışlar birbirine yakınlık göstermektedir ve bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamızda ev egzersiz programına ek olarak verilen manuel tedavinin fonksiyonel uzanma mesafesinde daha büyük artışa yol açtığı görülmüştür. Bu da manuel tedavi uygulaması ile eklem reseptörlerinin uyarılmasının eklem stabilizasyonunda etkin rol oynadığı sonucu ile ilişkilendirilebilir.

5.7. Kinezyofobi

Erişkin hemofiliklerin % 85' inin son 6 ay boyunca ağrı çektiği ve hastaların % 89' unda ağrının son 4 haftada günlük yaşam aktivitelerini etkilediği bildirilmiştir. Hemofilide ağrı ‘’akut’’ ve ‘’kronik’’ olarak başlangıçta ağrının altta yatan belirli sebebini değil zaman dilimini yansıtır (204). Hemofilik artropatide akut kanama anındaki ağrı hemartroz ile ilişkilidir ve erken dönemde hareket kısıtlanmasına neden olurken (109) iyileşme sonrasında bile eklemde gerçekleşebilecek spontan kanamalar nedeniyle hareket korkusu oluşturabilir. Kişinin yüksek ağrı algısı yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

Kronik ağrı ise uzun sürelidir ve eklemde meydana gelen artropati veya hemofilinin uzun dönemli komplikasyonlarından kaynaklıdır (196). Aynı eklemde meydana gelecek tekrarlayan kanamalar hastada progresif eklem yıkımına yol açar bu da hastalar için ciddi endişe kaynağıdır (45).

Günümüzde tedavilerin biyopsikososyal yaklaşımı daha ön plana çıkardığı düşünülecek olursa kronik bir rahatsızlık hemofilik artropatide en önemli morbidite sorunlarından biri olan ağrının hemofili hastalarında oluşturduğu en önemli reaksiyonlardan biri korku-kaçınma cevabıdır. Hemofiliklerin %50 ile %80'inin ağrı ve artropati nedeniyle egzersiz ve aktivite yapmaktan kaçındıkları bildirilmiştir (205). Kinezyofobi özellikle kronik ağrılı hastalarda sık karşılaşılan bir problem olmasına rağmen, hemofilik artropati gibi ağrının akut ve kronik dönemlerde var olduğu durumlara yönelik literatürdeki çalışma sayısı yok denecek kadar azdır.

Salim ve ark.'nın (22) Nordik Yürüyüşün hemofili hastalarında eklem sağlığı, yaşam kalitesi, fiziksel yetenek, egzersiz kapasitesi ve ağrı üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmadaki 10 kişiye haftada 3 kez 30 dakikalık Nordik Yürüyüş egzersizleri 6 ay süreyle verilmiştir. Kinezyofobi düzeyleri 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiş ve her iki değerlendirmede de anlamlı düzeyde değişiklik bulunmamıştır; hatta 6.aydan sonra bir miktar artış göstermiştir. Calatayud ve ark.'ı (206) eksternal dirençli üst gövde egzersizlerinin tek seanslık uygulamasından sonra hemofili hastalarının kinezyofobi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Çalışmamızda beklenildiği gibi her iki gruptaki hemofiliklerin kinezyofobi düzeyleri hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında normatif değer olan 37 puanın üzerinde bulunmuştur. Her iki grupta tedavi sonrasında kinezyofobi skorları bir miktar azalma göstermesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastalarımızın tüm yaşamları boyunca kanama riski ve kanama öyküleri nedeniyle fiziksel olarak sedanter bir yaşam biçimine sahip olmaları ve bunu benimsemelerinden kaynaklı hareket korkularını beş haftalık kısa süreli rehabilitasyon programı ile aşamaları bu sonuca yol açmış olabilir. Ayrıca hastalığın özelliği gereği yeniden kanama veya travmalara daima açık olmalarını düşüncülerinden dolayı egzersize olan motivasyonlarının ve uyumlarının az olmasından da kaynaklanabilir. Egzersizlere olan uyumları da yaşamış oldukları tecrübeler nedeniyle iyi olmamış olabilir; bu nedenle rehabilitasyon sırasında eklem sağlığı ile ilgili bilgi verilmeli ve aktif olmaları gerektiği açıklanmalıdır.

Literatürün çoğunluğu yaşlılardan ziyade çocuklarda ve genç erişkinlerde egzersizin faydalarına odaklanmaktadır; ancak yıllar boyunca aktif bir yaşam tarzını korumak ilerleyen yaşlardaki düşmeleri, artropatiyi ve osteoporozu önlemek için daha da önemlidir. Ancak hemofiliklerde kanama korkusuna bağlı kinezyofobi ve aktivitelerden kaçınma korkusunu yenebilmek için daha uzun süreli rehabilitasyon programlarına ve eğitim süresine ihtiyaç vardır. Bu nedenle hemofiliklerin hem doktorlar hem de fizyoterapistler tarafından yaşam boyu takibi hem fiziksel hem de emosyonel açıdan oldukça önemlidir. Ayrıca bu hastaların kronik ve psikolojik boyutu düşünüldüğünde psikoterapi tedavisi almaları kinezyofobi düzeyinin azaltılması için önerilebilir.

5.8. Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (HFBS)

Hemofilide eklem morbiditesi çoğunlukla klinik ve radyolojik skorlar kullanılarak ölçülür. Son zamanlarda hemofiliye özgü fonksiyonel bağımsızlığın değerlendirilmesinde performansa dayalı bir ölçek olan HFBS kullanılmaya başlanmıştır. Ancak HFBS'nin kullanımı Dünya Hemofili Federasyonu tarafından önerilen standardize edilmiş testlere göre oldukça düşüktür ve %15 düzeyindedir.

Hemofili hastasının HFBS düzeyi yapısal olarak gerçekleşen eklem hasarının kişinin performansını ne kadar etkilediği ile ilgili önemli bilgi verir. Tekrarlayan hemartrozların özellikle kas-iskelet sisteminde meydana getirdiği değişikliklere bağlı olarak ergen/erişkin hemofiliklerin gerçekte neyi nasıl yaptığını veya yapamadığını, koşulların farklı olması durumunda neyi yapabileceğini ölçmek için yararlı olacaktır. Zaman içinde meydana gelen veya tedavi edici uygulamalar sonrasında fonksiyonel bağımsızlıktaki değişiklikleri belirlemek için adölesanlarda ve erişkinlerde kullanılır (207).

Literatürde HFBS ile ilgili çalışmaların çoğunluğu hemofilik hastaların fonksiyonel düzeyini tanımlayan çalışmalardır ve bizim çalışmamızdaki gibi tedavinin fonksiyonel bağımsızlık skoruna etkisini değerlendirmemişlerdir.

Bu tanımlayıcı çalışmalardan birinde Ferreira ve ark.'ı (208) 39 erişkin hemofili hastasının eklem sağlık durumunu klinik ve fonksiyonel değerlendirmişlerdir. Ağır tip 15 hemofili hastasında fonksiyonel bağımsızlık skorunun ortalama 24.20 ± 6.10 puan, orta tip 16 hemofili hastasında 23.94 ± 5.74 puan ve hafif tip 8 hemofili hastasında ise 31.75 ± 1.72 puan olduğunu bulmuşlardır. Poonnoose ve ark.'ı (209) son iki hafta kanama öyküsü olmayan 7 yaş üstündeki 63 hemofili hastasının fonksiyonel bağımsızlık skorunun ortalama 25.6 puan olduğunu (7-32 puan arasında) bildirmişlerdir. Hassan ve ark.'ı (210) hemofili A olan 50 adölesanda fonksiyonel bağımsızlık skorunu 23.32 ± 4.69 puan olarak bulmuşlardır. Ağır tip 25 hemofilik bireyde ise fonksiyonel bağımsızlık skorunu 20.5 ± 3.97 puan olarak bildirmişlerdir. Benzer olarak Thangamani ve ark.'ı (211) erişkin hemofiliklerde fonksiyonel bağımsızlık ve eklem fonksiyonlarını arasındaki ilişkiyi inceleyen kesitsel çalışmada fonksiyonel bağımsızlık skorunu 25.98 ± 2.93 puan olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi fonksiyonel bağımsızlık skoru EEG'de 26.11 ± 4.13 puan, MTG'de ise 23.50 ± 4.75 puandır ve literatürdeki tanımlayıcı çalışmalarda verilen puanlara benzer niteliktedir.

Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda fizyoterapi ve rehabilitasyonun farklı uygulamalarının HFBS üzerine olan etkileri değerlendirildiği ve karşılaştırıldığı için bu çalışmalardan ayrılmaktadır ve literatür için referans niteliği taşımaktadır. Hastalarımıza uygulanan ev egzersiz programının hastaların HFBS üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı halde, ev egzersiz programına ek olarak verilen manuel tedavinin HFBS puanı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. İki grup karşılaştırıldığında ise EEG'de tedavi sonrasında görülen 0.33 ± 1.11 puan artışı ile MTG'de görülen 1.37 ± 1.06 puan artışı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır; ancak bunun daha geniş serili çalışmalarda anlamlı fark yaratacağı düşünülmüştür. Çünkü HFBS içinde değerlendirilen aktiviteler(maddeleri yaz) EHA ile yakından ilişkilidir. Bizim çalışmamızda manuel tedavi ile EHA'da daha büyük artış sağlandığı için bu artışın HFBS puanı pozitif anlamda etkileyebileceği kararına varılmıştır.

5.9. Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (HESS)

Gouw ve ark.'nın (212) 2019 yılında hemofiliklerde eklem sağlığının değerlendirilmesinde hemofiliye özgü değerlendirme yöntemlerinin ölçüm özellikleri ile ilgili sistematik derlemede 98 yayın alınmıştır. Bu çalışmaların 58'inde (17'si pediatrik grupta, 16'sı erişkin ve 25'i hem erişkin hem de pediatrik grupta) Gilbert Skoru olarak bilinen WFH tarafından geliştirilen Ortopedik Eklem Skoru kullanılmıştır. HESS ile ilgili 32 çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların 20'si pediatrik grupta, 5'i erişkinlerde ve 7'si hem erişkin hem de pediatrik grupta gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların çoğu da geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasıdır (83-85).

Literatürde HESS-İndeks Eklem ve Total HESS üzerine tedavilerinin etkinliğini gösteren çalışma sayısı da yok denecek kadar azdır ve var olan çalışma da vaka çalışmasıdır.

Cuesta Barriuso ve Trelles-Martinez'in (27) 26 yaşında inhibitörlü hemofili B hastasının tedavisinde manuel tedavinin etkinliğinin araştırıldığı vaka çalışmasında diz eklemının indeks-HESS puanında değişiklik olmamıştır. Buna karşılık sağ ayak bileği eklemının indeks-HESS puanı 10'dan 8'e (%20'lik azalma) düşmüştür ve sol ayak bileğinde ise 9'dan 8'e düşüş (%11.1'lik) azalma gerçekleşmiştir.

Bizim çalışmamızda manuel tedavi ile ayak bileği ve diz eklemi indeks-HESS puanındaki düşüş anlamlı bulunmuştur. MTG'de diz eklemının indeks-HESS puanı tedavi öncesinde $8,88 \pm 3,82$ puan iken tedavi sonrasında $6,11 \pm 3,62$ puana düşmüştür. Ayak bileği eklemının indeks-HESS puanı ise $5,30 \pm 3,40$ puan iken tedavi sonrasında $2,92 \pm 2,01$ puana düşmüştür. HESS'in alt başlıkları incelendiğinde ise şişlik, şişlik süresi, kas atrofisi, harekette krepitasyon gibi değişkenlerde anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Ancak EHA ile ilgili fleksiyon ve ekstansiyon kaybı değişkenlerinde ve ağrıda manuel tedaviye bağlı gelişmeler kaydedilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle Cuesta Barriuso ve Trelles-Martinez'in (27) vaka çalışması olmasına rağmen ağrı ve EHA'da elde ettiği sonuçlar, randomize kontrollü çalışmamızın sonuçlarıyla da uyumlu bulunmuştur.

Cuesta Barriuso ve Trelles-Martinez'in (27) vaka çalışmasına göre bizim hastalarımızda manuel tedavi ile eklem sağlığında ortaya çıkan daha büyük gelişmenin nedeni çalışmamızdaki inhibitör oranının oldukça düşük olmasından kaynaklı olabilir. Bir diğer nedeni Cuesta Barriuso ve Trelles-Martinez'in çalışmasında (27) tedavi ettikleri hastanın EHA değerlendirildiğinde tedavi öncesi sağ diz eklemının fleksiyon açısı 75° ve ekstansiyon kaybı ise 18° olarak bulunmuştur. Bu EHA bize rijit bir kontraktür olduğunu ve bu derecedeki bir ekleme manuel tedavi uygulamanın EHA'sında değişikliğe neden olmayacağını düşündürmektedir. Nitekim tedavi sonrasında diz fleksiyon açısı 75° kalırken, ekstansiyon kaybında ise sadece 1° 'lik azalma gerçekleşmiştir. Ancak sol dizdeki fleksiyon açısı tedavi öncesi 100° iken tedavi sonrasında 117° çıkmıştır ve ekstansiyon kaybının açısı 16° 'den 6° 'ya düşmüştür. Eklem ağrısında ise sağ dizde %20'lik azalma ve sol dizde ise %33,3'lük düşüş gerçekleşmiştir.

Ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavinin kas-iskelet sistemindeki artropati üzerinde aktivite ağrı şiddeti ve EHA üzerindeki etkileri sayesinde HFBS ve HESS skorlarında anlamlı gelişmeler sağladığı gösterilmiştir. Manuel tedavinin hastaların fonksiyonelliğini arttırmak için eklem sağlığının korunması açısından fizyoterapi ve rehabilitasyon programı içerisinde hastalara uygulanmalıdır. Eğer imkanlar dahilinde manuel tedavi uygulanamıyorsa en azından ev egzersiz programı verilerek kas-iskelet sistemindeki ilerleyici hasarın önüne geçilerek eklem sağlığında gelişmeler sağlanabilir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda hipotezlerimiz şu şekilde yorumlandı:

H1: Alt ekstremitte artropatili hemofili hastalarında ev egzersiz programı olarak verilen fizyoterapi yaklaşımları hastaların kanama sıklıkları, ağrı şiddetleri, EHA, kas kuvveti, fonksiyonel düzey, kinezyofobi, hemofili eklem sağlığı skoru (HESS), indeks eklem HESS ve hemofili fonksiyonel bağımsızlık skoru (HFBS) yönünden etkilidir.

Bu hipotezimize göre çalışmanın sonunda H1 hipotezi aktivite ağrı şiddeti, diz fleksiyon açısı ve dorsifleksiyon açısı, ayak bileğinin dorsi ve plantar fleksör kas kuvveti ve fonksiyonel düzey açısından kabul edilmiş, diğerleri açısından reddedilmiştir.

H2: Alt ekstremitte artropatili hemofili hastalarında ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavi, hastaların ağrı şiddetleri, EHA, kas kuvveti, fonksiyonel düzey, kinezyofobi, HESS, indeks eklem HESS ve HFBS yönünden etkilidir.

Bu hipotezimize göre çalışmanın sonunda H2 hipotezi aktivite ağrı şiddeti ve ayak bileği eklemının istirahat ağrı şiddeti, ayak bileği ve diz EHA'sı, ayak bileğinin dorsi ve plantar fleksör kas kuvveti ve diz fleksörleri, fonksiyonel düzey, HESS, indeks eklem HESS ve HFBS açısından kabul edilmiş, diz ekstansör kas kuvveti, diz eklemının istirahat ağrı şiddeti ve kinezyofobi açısından reddedilmiştir.

H3: Alt ekstremitte artropatili hemofili hastalarında ev egzersizlerine ek olarak uygulanan manuel tedavi ev egzersiz programına göre hastaların ağrı şiddetleri, EHA, kas kuvveti, fonksiyonel düzey kinezyofobi, HESS, indeks eklem HESS ve HFBS yönünden daha etkilidir.

Bu hipotezimize göre çalışmanın sonunda H3 hipotezi hem diz hem de ayak bileği eklemının aktivite ağrı şiddeti, ayak bileği EHA'sı ve diz ekstansiyon kaybı, ayak bileğinin dorsi ve plantar fleksör kas kuvveti, fonksiyonel düzeyde, HESS, indeks eklem HESS ve HFBS açısından kabul edilmiş, kinezyofobi açısından reddedilmiştir.

Çalışmanın Limitasyonları:

1.Araştırmamızın en önemli limitasyonlarından birisi eklem sağlığını radyolojik olarak değerlendirememiş olmaktır. Eğer radyolojik görüntüleme imkânımız olsaydı her iki tedavinin eklem sağlığı üzerindeki etkisi daha net olarak gösterilebilirdi.

2.Hemofiliye özgü yaşam kalitesi değerlendirme ölçeklerinin Türkçe geçerlilik-güvenilirliği olmadığı için ve diğer ölçeklerin de hemofiliye özgü olmamasından dolayı uygulanan tedavilerin hemofiliklerin yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirilememiştir.

3.Çalışmamız planlanırken hemofilinin kronik ve hayat boyu süregelen bir hastalık olduğu bu yüzden uygulanan tedavilerin 3-6 aylık takipleri ile etkilerinin değerlendirmesi düşünülmüştür. Ancak örneğimizdeki hasta sayısının power analize göre gereken sınırdan olması, hastaların tedaviye uyumundaki zorluk, çalışmamızın il dışında gerçekleştirilmesinden dolayı süremizdeki kısıtlılık ve bu sürede belki çalışma dışı kalabilecek hemofilili bireyler nedenleriyle uzun dönem takip sonuçları verilememiştir. Ancak tedavisi biten hastalarımız için takipler devam etmektedir.

4.Güç analizi sonuçlarına göre etki büyüklüğü daha düşük parametre olan dorsi ve plantar fleksiyon veya kas kuvveti parametresi açısından gruptaki birey sayısı artırılabilirdi ve bu parametreler ilgili sonuçlardan veya karşılaştırmalardan daha hassas sonuçlar alınabilirdi.

5. Kanama riskine yol açmamak için dinamik dengenin değerlendirilmesinde alt ekstremiteleri içeren testler yerine üst ekstremiteleri içeren fonksiyonel uzanma testi kullanılmıştır. Bu nedenle alt ekstremitenin dinamik dengesi ve reaksiyon zamanındaki gelişmeler ölçülememiştir.

6. SONUÇ

Ağır hemofilik erkeklerde alt ekstremitte eklem artropatilerinde hastanın tekrarlayan hemartrozların eklem sağlığı üzerine etkisi ve kas-iskelet sisteminde meydana getirdiği değişikliklerde ev egzersiz programının ve ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Alt ekstremitte eklemlerinde artropati gelişmiş hemofiliklerde kas-iskelet sisteminde EHA etkilenmektedir. Hemofilik diz artropatili hastalarda diz ekstansiyon kaybının azaltılmasında ve hemofilik ayak bileği artropatili hastalarda ise ayak bileğinin dorsi ve plantar fleksiyon açılarında ev egzersiz programına ek olarak verilen manuel tedavi uygulamalarının ev egzersiz programına göre daha üstün olduğu bulunmuştur. Bu nedenle alt ekstremitte eklemlerinde artropati gelişmiş hemofiliklerde eklemlerindeki EHA kaybının azaltılması için ev egzersiz programına ek olarak verilen manuel tedavi uygulamalarının daha etkili olacağı sonucuna varılmıştır.

2. Hemofiliklerde alt ekstremitte eklemlerinde artropatiye bağlı olarak kas kuvvetinde azalmaya neden olduğu ve özellikle diz ekstansörlerini olumsuz etkilediği görülmüştür. Ancak hem ev egzersiz programının hem de ev egzersiz programına ek olarak manuel tedavi uygulamalarının diz ekstansörlerinin gücünde tedavi sonrasında kas kuvvetinde artış olduğu ancak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle diz ekstansörlerinin kuvvetinin arttırılmasında daha uzun süreli kas kuvvetlendirme egzersizi yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca ayak bileği artropatili hemofiliklerin kas kuvvetinde hem EEG hem de MTG'nin etkili olduğu ancak gruplar arası karşılaştırmasında ise manuel tedavi uygulamalarının daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

3. Hemofiliklerde istirahat ağrı şiddetinde ev egzersiz programına ek olarak verilen manuel tedavi uygulamaları ile ev egzersiz programının birbirine üstün olmadığı ancak aktivite ağrı şiddetinde manuel tedavi tekniklerinin ev egzersizlerine göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre eğer hastada ana şikayet aktivite ağrısı ise manuel tedavi teknikleri tercih edilmelidir.

4. Fonksiyonellik üzerine hem ev egzersiz programına ek olarak verilen manuel tedavi uygulamaları hem de ev egzersiz programının dinamik dengede kullanılan fonksiyonel uzanma mesafesinde etkili olduğu ancak ev egzersiz programına ek olarak uygulanan manuel tedavinin ev egzersiz programına göre EHA'da daha fazla artışa neden olmasından dolayı daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer fonksiyonellik testlerinde ise hem 5*DOKT'de hem de ZKYT'de iki grupta da benzer sonuçlar olduğu sonucuna varılmıştır. Bu iki tedavinin de birbirinin alternatifi olarak imkanlara göre uygulanabileceği sonucuna varılmıştır.

5. Hemofiliklerde kinezyofobi tedavi öncesi ve sonrası oldukça yüksek bulunmuştur. Kinezyofobi düzeyleri her iki tedavi yaklaşımında birbirine yakın olarak azalmıştır ancak gruplar arası farklılık bulunmamıştır. Hastalığın kronik bir hastalık olması ve hastaların her an kanama yaşayabileceklerini düşünmelerinden dolayı kinezyofobi düzeylerinin yüksek olduğu ancak inanışlarını değiştirebilecek psikoterapik eğitimlerle veya fizyoterapi uygulamalarının uzun süre kanamasız dönem tecrübe etmeleriyle değişebileceği ancak 5 haftalık tedavi yaklaşımlarının etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

6. Manuel tedavi teknikleriyle EHA'da meydana gelen artışın HFBS skorları üzerine pozitif etki sağladığı düşünülmüştür. Hemofili hastalarında ev egzersiz programının HFBS üzerine çok etkisinin olmadığı ancak manuel tedavi uygulaması ile birlikte olduğunda HFBS sonucunda ilerlemeye gösterdiği sonucuna varılmıştır.

7. HESS-İndeks Eklem puanı tek eklemdaki eklem sağlığını değerlendirmek için kullanılır. Ev egzersiz programının manuel tedavi ile birlikte uygulandığında hem diz hem de ayak bileği artropatisinde HESS-İndeks Eklem puanında gelişmeler göstermiştir. Bu skordaki gelişmenin manuel tedavinin EHA'da daha fazla artışa yol açması, eklem ağrısında daha fazla azalmaya yol açmasından kaynaklı olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda total HESS puanında da ev egzersiz programına ek olarak verilen manuel tedavi uygulamalarının ev egzersiz programından daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır.

ÖNERİLER

1. Hemofilik artropatide hastanın durumu göz önünde bulundurularak en azından ev egzersiz programı önerilmelidir. Ev egzersiz programının kanama riski oluşturmadığı ve kas-iskelet sistemindeki hasarı bir nebze düşük düzeyde tuttuğu için hastalara önerilmelidir.

2. Ev egzersiz programına ek olarak verilen manuel tedavinin hastanın fonksiyonel düzeyini arttırdığı ve hastada kanama sayısında artışa neden olmadan hemofiliklerde güvenle kullanılabilir. Uygulama yapan kişinin bu alanda uzman olması kanama oluşturmaması açısından önemlidir.

3. Eklem sağlığının değerlendirilmesinde kas-iskelet sistemindeki hasarın boyutun değerlendirmesinde fiziksel muayene ile değerlendirmenin yanı sıra hastanın fonksiyonel düzeyi değerlendirilmelidir. Kinezyofobi düzeyi de hemofiliklerde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler kişinin yaşam kalitesi ile daha çok ilişkili olduğu için değerlendirmelerin standart parçası haline getirilebilir.

4. Manuel tedavinin eklem sağlığı üzerindeki etkileri radyolojik olarak incelenebilir.

5. Manuel tedavi tekniklerinin uzun dönemde kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri araştırılabilir ve farklı manuel tedavi tekniklerinin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılabilir.

6. Hemofiliye özgü yaşam kalitesi anketlerinin Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışmalarından sonra manuel tedavi tekniklerinin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalara yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Gomis M, Querol F, Gallach J, González L, Aznar J. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
2. Wallny T, Lahaye L, Brackmann H, Hess L, Seuser A, Kraft C. Clinical and radiographic scores in haemophilic arthropathies: how well do these correlate to subjective pain status and daily activities? *Haemophilia*. 2002;8(6):802-8.
3. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *Journal of blood medicine*. 2014;5:207.
4. Rodriguez-Merchan E, Jimenez-Yuste V, Aznar J, Hedner U, Knobe K, Lee C, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:1-23.
5. Srivastava A, Brewer A, Mauser-Bunschoten E, Key N, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47.
6. Sun J, Hua B, Livingston EW, Taves S, Johansen PB, Hoffman M, et al. Abnormal joint and bone wound healing in hemophilia mice is improved by extending factor IX activity after hemarthrosis. *Blood*. 2017;129(15):2161-71.
7. Leslie R, Catherine M. Modern management of haemophilic arthropathy. *British journal of haematology*. 2007;136(6):777-87.
8. Hoyer LW. Hemophilia a. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(1):38-47.
9. Lafeber F, Miossec P, Valentino L. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008;14:3-9.
10. Harris S, Boggio L. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. *Haemophilia*. 2006;12(3):237-40.
11. Heijnen L, Buzzard BB, editors. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2005: Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
12. van Vulpen L, Holstein K, Martinoli CJH. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. 2018;24:44-9.
13. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of hemophilic arthropathy. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(7):63.
14. Rodríguez-Merchán EC. Joint surgery in the adult patient with hemophilia: Springer; 2015.
15. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Martinez-Lloreda Á, De La Corte-Rodriguez H, Jimenez-Yuste V. Arthroscopic debridement for ankle haemophilic arthropathy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015;26(3):279-81.

16. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Therapeutic advances in hematology*. 2018;9(8):227-37.
17. Runkel B, Czepa D, Hilberg TJH. RCT of a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia—Improvement of physical fitness. 2016;22(5):765-71.
18. Krüger S, Weitz C, Runkel B, Hilberg TJH. Pain sensitivity in patients with haemophilia following moderate aerobic exercise intervention. 2016;22(6):886-93.
19. Negrier C, Seuser A, Forsyth A, Lobet S, Llinas A, Rosas M, et al. The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity. *Haemophilia*. 2013;19(4):487-98.
20. Kargarfard M, Dehghadani M, Ghias RJljo pm. The effect of aquatic exercise therapy on muscle strength and joint's range of motion in hemophilia patients. 2013;4(1):50.
21. Hill K, Fearn M, Williams S, Mudge L, Walsh C, McCarthy P, et al. Effectiveness of a balance training home exercise programme for adults with haemophilia: a pilot study. *Haemophilia*. 2010;16(1):162-9.
22. Salim M, Brodin E, Spaals-Abrahamsson Y, Berntorp E, Zetterberg E. The effect of Nordic Walking on joint status, quality of life, physical ability, exercise capacity and pain in adult persons with haemophilia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2016;27(4):467-72.
23. Mazloum V, Rahnama N, Khayambashi K. Effects of therapeutic exercise and hydrotherapy on pain severity and knee range of motion in patients with hemophilia: a randomized controlled trial. *International journal of preventive medicine*. 2014;5(1):83.
24. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Effectiveness of two modalities of physiotherapy in the treatment of haemophilic arthropathy of the ankle: a randomized pilot study. *Haemophilia*. 2014;20(1):e71-e8.
25. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Manual therapy in the treatment of ankle hemophilic arthropathy. A randomized pilot study. *Physiotherapy theory and practice*. 2014;30(8):534-9.
26. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Manual and educational therapy in the treatment of hemophilic arthropathy of the elbow: a randomized pilot study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13(1):151.
27. Cuesta-Barriuso R, Trelles-Martínez RO. Manual therapy in the treatment of patients with hemophilia B and inhibitor. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018;19(1):26.
28. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias—from royal genes to gene therapy. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(23):1773-9.
29. Ingram G. The history of haemophilia. *Journal of clinical pathology*. 1976;29(6):469.

30. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7(1):24.
31. Franchini M, Mannucci PM, editors. *The history of hemophilia. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2014: Thieme Medical Publishers.
32. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the “royal disease”. *Science*. 2009;326(5954):817-.
33. Stevens R. The history of haemophilia in the royal families of Europe. *British journal of haematology*. 1999;105(1):25-32.
34. Biggs R, Douglas A, Macfarlane R, Dacie J, Pitney W, Merskey C, et al. Christmas disease. *British medical journal*. 1952;2(4799):1378.
35. Hartmann J, Croteau SE. 2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *American journal of hematology*. 2016;91(12):1252-60.
36. Pulles AE, Mastbergen SC, Schutgens RE, Lafeber FP, van Vulpen LF. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacological research*. 2017;115:192-9.
37. Aledort L, Haschmeyer RH, Pettersson H, Group OOS. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *Journal of internal medicine*. 1994;236(4):391-9.
38. Blanchette V. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*. 2010;16:181-8.
39. Santagostino E, Fasulo MR, editors. *Hemophilia A and hemophilia B: different types of diseases? Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2013: Thieme Medical Publishers.
40. Stonebraker JS, BOLTON-MAGGS PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010;16(1):20-32.
41. Hemophilia Wfo. WFH Annual Global Survey 2017. Internet: 2018 October 2018. Report No.
42. Hemophilia Wfo. WFH Annual Global Survey 2014. Internet: 2014 October 2015. Report No.
43. Riedl J, Ay C, Pabinger I. Platelets and hemophilia: A review of the literature. *Thrombosis research*. 2017;155:131-9.
44. White GCI, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(03):560-.
45. Carcao M, Hilliard P, Escobar MA, Solimeno L, Mahlangu J, Santagostino E. Optimising musculoskeletal care for patients with haemophilia. *European journal of haematology*. 2015;95:11-21.
46. Ananyeva NM, Kouiyavskaya DV, Shima M, Saenko EL. Catabolism of the coagulation factor VIII: can we prolong lifetime of f VIII in circulation? *Trends in cardiovascular medicine*. 2001;11(6):251-7.

47. d'Oiron R. Carriers of Hemophilia A and Hemophilia B. *Inherited Bleeding Disorders in Women*. 2019:65-82.
48. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, Horst J, De Moerloose P, Sommer S, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995;86(6):2206-12.
49. Hemophilia Wfo. Introduction to Hemophilia- What are the chances that a baby will have hemophilia Internet2004 [cited 2004]. Available from: <https://www1.wfh.org/en/index.html>.
50. Konkle BA, Huston H, Fletcher SN. Hemophilia a. *GeneReviews®*[Internet]: University of Washington, Seattle; 2017.
51. Rizza C, Rhymes I, Austen D, Kernoff P, Aroni S. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *British journal of haematology*. 1975;30(4):447-56.
52. Bajaj SP, Joist JH, editors. *New insights into how blood clots: implications for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy*. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1999: Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
53. Nurden A, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9:76-91.
54. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*: Elsevier health sciences; 2014.
55. Tekin S. Erişkin hematoloji polikliniğine başvuran hemofili a ve hemofili B hastalarımızın klinik ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi] Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; 2018.
56. Tarhan ÖR. Hemostaz. Koagülasyon Kaskadı [Internet] 2019 [25.06.2019]. Available from: <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/hemostaz-kan-urunleri-transfuzyonu/hemostaz/#hemostaz-testleri>.
57. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette V, Collins P, Dimichele D, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia*. 2006;12:1-7.
58. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-35.
59. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003;102(7):2358-63.
60. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood*. 2004;103(7):2467-73.
61. Van Dijk K, Fischer K, Van der Bom J, Grobbee D, Van den Berg H. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438-43.

62. Stephensen D, Tait R, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2009;15(6):1210-4.
63. Aronstam A, Rainsford S, Painter M. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J*. 1979;1(6161):469-70.
64. Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2000;6:34.
65. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clinical orthopaedics and related research*. 1997(343):6-11.
66. Ribbans WJ, Giangrande P, Beeton K. Conservative treatment of hemarthrosis for prevention of hemophilic synovitis. *Clinical orthopaedics and related research*. 1997(343):12-8.
67. Timmer M, Pisters M, De Kleijn P, de Bie R, Fischer K, Schutgens R. Differentiating between signs of intra-articular joint bleeding and chronic arthropathy in haemophilia: a narrative review of the literature. *Haemophilia*. 2015;21(3):289-96.
68. Timmer MA, Pisters MF, de Kleijn P, Veenhof C, Laros-van Gorkom B, Kruip M, et al. How do patients and professionals differentiate between intra-articular joint bleeds and acute flare-ups of arthropathy in patients with haemophilia? *Haemophilia*. 2016;22(3):368-73.
69. Fischer K, Van der Bom J, Mauser-Bunschoten E, Roosendaal G, Van den Berg H. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005;11(1):43-8.
70. Berntorp E. 4 The treatment of haemophilia, including prophylaxis, constant infusion and DDAVP. *Baillière's clinical haematology*. 1996;9(2):259-71.
71. Roosendaal G, Lafeber F. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12:117-21.
72. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1998;80(3):540-5.
73. Boyce BF, Xing L. The Rankl/Rank/Opg pathway. *Current osteoporosis reports*. 2007;5(3):98-104.
74. Melchiorre D, Milia AF, Linari S, Romano E, Benelli G, Manetti M, et al. RANK-RANKL-OPG in hemophilic arthropathy: from clinical and imaging diagnosis to histopathology. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(8):1678-86.
75. Fischer K, Van der Bom J, Mauser-Bunschoten E, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee D, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia*. 2001;7(5):446-52.
76. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in

- boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(6):535-44.
77. Brantingham JW, Bonnefin D, Perle SM, Cassa TK, Globe G, Pribicevic M, et al. Manipulative therapy for lower extremity conditions: update of a literature review. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2012;35(2):127-66.
78. Moss P, Sluka K, Wright A. The initial effects of knee joint mobilization on osteoarthritic hyperalgesia. *Manual therapy*. 2007;12(2):109-18.
79. Blanchette V, Key N, Ljung L, Manco-Johnson M, Van Den Berg H, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(11):1935-9.
80. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(9).
81. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-92.
82. Gilbert MS, editor *Prophylaxis: musculoskeletal evaluation*. *Seminars in hematology*; 1993.
83. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, BERGSTROM BM, Bradley C, McLimont M, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-25.
84. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net 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 & research*. 2011;63(2):223-30.
85. Sun J, Hilliard P, Feldman B, Zourikian N, Chen L, Blanchette V, et al. Chinese hemophilia joint health score 2.1 reliability study. *Haemophilia*. 2014;20(3):435-40.
86. Poonnoose PM, Srivastava A, editors. *Functional assessment of arthropathy—an international perspective*. *Seminars in hematology*; 2006: Elsevier.
87. Pettersson H, Ahlberg Å, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clinical orthopaedics and related research*. 1980(149):153-9.
88. Rodriguez-Merchan E, De La Corte H. Musculoskeletal outcomes research in haemophilia. *The Haemophilic Joints New Perspectives*. 2003:36-44.
89. Jelbert A, Vaidya S, Fotiadis N. Imaging and staging of haemophilic arthropathy. *Clinical radiology*. 2009;64(11):1119-28.
90. Kilcoyne RF, Nuss R, editors. *Radiological evaluation of hemophilic arthropathy*. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2003: Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New

91. LÖfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients—a long-term follow-up. *Journal of internal medicine*. 1997;241(5):395-400.
92. Kulkarni M, Drolshagen L, Kaye J, Green N, Burks D, Janco R, et al. MR imaging of hemophiliac arthropathy. *Journal of computer assisted tomography*. 1986;10(3):445-9.
93. Nuss R, Kilcoyne R, Geraghty S, Shroyer A, Rosky J, Mawhinney S, et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia*. 2000;6(3):162-9.
94. Lundin B, Pettersson H, Ljung R. A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2004;10(4):383-9.
95. Morfini M. Articular status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2008;14:20-2.
96. Feldman B, Pai M, Rivard G, Israels S, Poon MC, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(6):1228-36.
97. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-41.
98. Gringeri A, Mannucci P, Centres IAoH. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2005;11(6):611-9.
99. Rodriguez-Merchan EC. Total ankle replacement or ankle fusion in painful advanced hemophilic arthropathy of the ankle. *Expert review of hematology*. 2015;8(6):727-31.
100. Forsyth A, Zourikian N, Valentino L, Rivard G. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should “Ice” be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-50.
101. Hoffman M. Animal models of bleeding and tissue repair. *Haemophilia*. 2008;14:62-7.
102. Zourikian N, Forsyth AL. Physiotherapy evaluation and intervention in the acute hemarthrosis: Challenging the paradigm. *Current and future issues in hemophilia care*. 2011:156-61.
103. Forsyth A, RIVARD GÉ, Valentino L, Zourikian N, Hoffman M, Monahan P, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. *Haemophilia*. 2012;18:112-9.
104. Charalambides C, Beer M, Melhuish J, Williams RJ, Cobb AG. Bandaging technique after knee replacement. *Acta orthopaedica*. 2005;76(1):89-94.
105. Organization WH. World report on disability 2011. 2011.
106. Verhagen E, Engbers L. The physical therapist’s role in physical activity promotion. *British journal of sports medicine*. 2009;43(2):99-101.

107. Mokhtar G, El-Beshlawy A, El Alfy M, El Ekiaby M, Omar N, Eid KAE-A, et al. Guidelines for the management of haemophilia in Egypt. *The Journal of Haemophilia Practice*. 2018;5(1):83-92.
108. Stephensen D, de Kleijn P, Matlary RED, Katzerova M, McLaughlin P, Ryan A, et al. Scope of practice of haemophilia physiotherapists: A European survey. *Haemophilia*. 2019.
109. Hanley J, McKernan A, Creagh M, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. 2017;23(4):511-20.
110. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16:136-45.
111. Schäfer G, Valderramas S, Gomes A, Budib M, Wolff ÁL, Ramos A. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016;22(3):e119-e29.
112. Green S, Buchbinder R, Hetrick SE. Physiotherapy interventions for shoulder pain. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003(2).
113. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12:108-12.
114. Groen W, den Uijl I, Van der Net J, Grobbee D, de Groot PG, Fischer K. Protected by nature? Effects of strenuous physical exercise on FVIII activity in moderate and mild haemophilia A patients: a pilot study. *Haemophilia*. 2013;19(4):519-23.
115. Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, Curtin JA, Selvadurai HC. The effect of an exercise intervention on aerobic fitness, strength and quality of life in children with haemophilia (ACTRN012605000224628). *BMC Hematology*. 2006;6(1):2.
116. Panicker J, Warriar I, Thomas R, Lusher J. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003;9(3):272-8.
117. Rodriguez-Merchan E. Effects of hemophilia on articulations of children and adults. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1996;328:7-13.
118. Rodriguez-Merchan E. Common orthopaedic problems in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5:53-60.
119. Hilberg T, Czepa D, Freialdenhoven D, Boettger MK. Joint pain in people with hemophilia depends on joint status. *Pain*. 2011;152(9):2029-35.
120. Santavirta N, Solovieva S, Helkama O, Lehto S, Kontinen Y, Santavirta S. Musculoskeletal pain and functional ability in haemophilia A and B. *Physiotherapy and rehabilitation in haemophilia patients. Rheumatology international*. 2001;21(1):15-9.
121. Seuser A, Niemann B, Pennekamp P, Wirtz D, Oldenburg J, Berdel P. Backpain and haemophilia. *Hamostaseologie*. 2008;28:S50-1.

122. Goto M, Takedani H, Haga N, Kubota M, Ishiyama M, Ito S, et al. Self-monitoring has potential for home exercise programmes in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(2):e121-e7.
123. Runkel B, Von Mackensen S, Hilberg T. RCT–subjective physical performance and quality of life after a 6-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(1):144-51.
124. Berg H, Dudley G, Haggmark T, Ohlsen H, Tesch P. Effects of lower limb unloading on skeletal muscle mass and function in humans. *Journal of Applied Physiology*. 1991;70(4):1882-5.
125. Hortobágyi T, Dempsey L, Fraser D, Zheng D, Hamilton G, Lambert J, et al. Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans. *The Journal of physiology*. 2000;524(1):293-304.
126. Heijnen L, De Kleijn P. Physiotherapy for the treatment of articular contractures in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5:16-9.
127. Bleakley CM, Davison G. Management of acute soft tissue injury using protection rest ice compression and elevation: recommendations from the Association of Chartered Physiotherapists in sports and exercise medicine (ACPSM)[executive summary]. *Association of Chartered Physiotherapists in Sports and Exercise Medicine*. 2010:1-24.
128. Souza F, McLaughlin P, Pereira R, Minuque N, Mello M, Siqueira C, et al. The effects of repetitive haemarthrosis on postural balance in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(4):e212-e7.
129. Gallach J, Querol F, Gonzalez L, Pardo A, Aznar J. Posturographic analysis of balance control in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008;14(2):329-35.
130. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, Hagen KB, Danneskiold-Samsøe B, Dagfinrud H, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(3).
131. Beckwée D, Vaes P, Cnudde M, Swinnen E, Bautmans I. Osteoarthritis of the knee: why does exercise work? A qualitative study of the literature. *Ageing research reviews*. 2013;12(1):226-36.
132. Roddy E, Zhang W, Doherty M, Arden N, Barlow J, Birrell F, et al. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee—the MOVE consensus. *Rheumatology*. 2004;44(1):67-73.
133. Caviglia H, Narayan P, Forsyth A, Giangrande P, Gilbert M, Goddard N, et al. Musculoskeletal problems in persons with inhibitors: How do we treat? *Haemophilia*. 2012;18:54-60.
134. Fredin K, Lorås H. Manual therapy, exercise therapy or combined treatment in the management of adult neck pain—A systematic review and meta-analysis. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2017;31:62-71.

135. Smith AR. Manual therapy: the historical, current, and future role in the treatment of pain. *The Scientific World Journal*. 2007;7:109-20.
136. Courtney CA, Clark JD, Duncombe AM, O'Hearn MA. Clinical presentation and manual therapy for lower quadrant musculoskeletal conditions. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 2011;19(4):212-22.
137. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Manual therapy*. 2009;14(5):531-8.
138. Scaddan E, Rowell J, O'Leary S. A preliminary case series evaluating the safety and immediate to short-term clinical benefits of joint mobilization in hemophilic arthritis of the lower limb. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 2017;25(4):208-14.
139. Konin JG, Jessee B. Range of motion and flexibility. *Physical Rehabilitation of the Injured Athlete: Elsevier*; 2012. p. 74-88.
140. Armijo-Olivo S, Pitance L, Singh V, Neto F, Thie N, Michelotti A. Effectiveness of manual therapy and therapeutic exercise for temporomandibular disorders: systematic review and meta-analysis. *Physical therapy*. 2016;96(1):9-25.
141. Hooks TR. Appendix for Chapter 16: Cervical Spine Rehabilitation. *Physical Rehabilitation of the Injured Athlete: Elsevier*; 2012. p. e68-e76.
142. Maxey L, Magnusson J. *Rehabilitation for the postsurgical orthopedic patient: Elsevier Health Sciences*; 2013.
143. Vigotsky AD, Bruhns RP. The role of descending modulation in manual therapy and its analgesic implications: a narrative review. *Pain research and treatment*. 2015;2015.
144. Lascurain-Aguirrebeña I, Newham D, Critchley DJ. Mechanism of action of spinal mobilizations: a systematic review. *Spine*. 2016;41(2):159-72.
145. Shah S, Bhalara A. Myofascial release. *Inter J Health Sci Res*. 2012;2(2):69-77.
146. Meroño-Gallut J, Cuesta-Barriuso R. Design of a myofascial therapy protocol for the treatment of hemophilic arthropathy of the knee and ankle. *Alternative and Complementary Therapies*. 2016;22(4):148-52.
147. Aznar JA, Magallon M, Querol F, Gorina E, Tusell J. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia*. 2000;6(3):170-6.
148. Heeg M, Meyer K, Smid W, Horn JV, Meer JVD. Total knee and hip arthroplasty in haemophilic patients. *Haemophilia*. 1998;4(5):747-51.
149. Solovieva S. Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-year follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders. *Haemophilia*. 2001;7(1):53-63.
150. Rodriguez-Merchan E. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia*. 2002;8(3):360-8.

151. Rodriguez-Merchan E, Rocino A. Literature review of surgery management in inhibitor patients. *Haemophilia*. 2004;10:22-9.
152. Erturan G, Guevel B, Alvand A, Goddard NJ. Over two decades of orthopaedic surgery in patients with inhibitors—Quantifying the complication of bleeding. *Haemophilia*. 2019;25(1):21-32.
153. Rangarajan S, Austin S, Goddard N, Négrier C, Rodriguez-Merchan E, Stephensen D, et al. Consensus recommendations for the use of FEIBA® in haemophilia A patients with inhibitors undergoing elective orthopaedic and non-orthopaedic surgery. *Haemophilia*. 2013;19(2):294-303.
154. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling D, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *British journal of haematology*. 2006;133(6):591-605.
155. Rodriguez-Merchan E, Rocino A, Ewenstein B, Bartha L, Batorova A, Goudemand J, et al. Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: summary statement. *Haemophilia*. 2004;10:50-2.
156. Stephensen D. Rehabilitation of patients with haemophilia after orthopaedic surgery: a case study. *Haemophilia*. 2005;11:26-9.
157. Zhang T, Huang S, Xu S, Li H, He X, Zhang F. Clinical outcomes of arthroscopic synovectomy for adolescent or young adult patients with advanced haemophilic arthropathy. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(5):3883-8.
158. Rodriguez-Merchan EC. Risks and patient outcomes of surgical intervention for hemophilic arthropathy. *Expert review of hematology*. 2019;12(5):325-33.
159. Kaya Bicer E, Kayaokay K, Alsina A, Gunay H, Kavakli K, Aydoğdu S. Role of Arthroscopic Debridement of Hemophilic Ankles. *Foot & ankle international*. 2018;39(10):1199-204.
160. Rodríguez-Merchán EC, Goddard N, Lee CA. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*: John Wiley & Sons; 2008.
161. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P. Arthroscopic knee debridement can delay total knee replacement in painful moderate haemophilic arthropathy of the knee in adult patients. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2016;27(6):645-7.
162. Barg A, Morris S, Schneider S, Phisitkul P, Saltzman C. Surgical procedures in patients with haemophilic arthropathy of the ankle. *Haemophilia*. 2016;22(3):e156-e76.
163. Pasta G, Forsyth A, Merchan C, Mortazavi S, Silva M, Mulder K, et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia*. 2008;14:170-6.
164. Solimeno L, Pasta G. Knee and ankle arthroplasty in hemophilia. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(11):107.
165. Giangrande P, Escobar M. Management of difficult-to-treat inhibitor patients. *Haemophilia*. 2010;16:52-7.

166. Mingo-Robinet J, Odent T, Elie C, Torchet MF, Glorion C, Padovani JP, et al. Open synovectomy of the ankle joint in young haemophiliacs: mid-term to long-term results of a single-centre series of 32 procedures. *Haemophilia*. 2015;21(4):e306-e11.
167. Rodriguez-Merchan E. The haemophilic ankle. *Haemophilia*. 2006;12(4):337-44.
168. Gamble JG, Bellah J, Rinsky L, Glader B. Arthropathy of the ankle in hemophilia. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1991;73(7):1008-15.
169. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, Defalque A, Lambert C, Pothen D, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):989-98.
170. Goto M, Takedani H, Nitta O, Kawama K. Joint Function and Arthropathy Severity in Patients with Hemophilia. *Journal of the Japanese Physical Therapy Association*. 2015;18(1):15-22.
171. Andrews AW, Thomas MW, Bohannon RW. Normative values for isometric muscle force measurements obtained with hand-held dynamometers. *Physical therapy*. 1996;76(3):248-59.
172. Poonnoose P, Manigandan C, Thomas R, Shyamkumar N, Kavitha M, Bhattacharji S, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11(6):598-602.
173. Padankatti S, Macaden A, Cherian S, Thirumugam M, Pazani D, Kalaiselvan M, et al. A patient-prioritized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. *Haemophilia*. 2011;17(4):605-11.
174. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *Journal of gerontology*. 1990;45(6):M192-M7.
175. Fearn M, Hill K, Williams S, Mudge L, Walsh C, McCarthy P, et al. Balance dysfunction in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(4):606-14.
176. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*. 1991;39(2):142-8.
177. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(9):556-62.
178. Paul SS, Canning CG. Five-repetition sit-to-stand. *Journal of physiotherapy*. 2014;60(3):168.
179. Reider N, Gaul C. Fall risk screening in the elderly: A comparison of the minimal chair height standing ability test and 5-repetition sit-to-stand test. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2016;65:133-9.

180. Mong Y, Teo TW, Ng SS. 5-repetition sit-to-stand test in subjects with chronic stroke: reliability and validity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2010;91(3):407-13.
181. Burwinkle T, Robinson JP, Turk DC. Fear of movement: factor structure of the Tampa Scale of Kinesiophobia in patients with fibromyalgia syndrome. *The Journal of pain*. 2005;6(6):384-91.
182. Yılmaz ÖT, Yakut Y, Uygur F, ULUĞ N. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu ve test-tekrar test güvenilirliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2011;22(1):44-9.
183. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement/(re) injury in pain disability. *Journal of occupational rehabilitation*. 1995;5(4):235-52.
184. Speece CA, Crow WT, Simmons SL. *Ligamentous articular strain: osteopathic manipulative techniques for the body*: Eastland Press; 2009.
185. Kaltenborn FM, Kaltenborg FM, Kaltenborn TB, Vollowitz E, Kaltenborn FM, Evjenth O, et al. *Manual Mobilization of the Joints: The Kaltenborn Method of Joint Examination and Treatment: Traction-Manipulation of the Extremities and Spine: Basic Thrust Techniques*: Norli; 2008.
186. Bleakley C, Davison G. Management of acute soft tissue injury using protection rest ice compression and elevation: recommendations from the Association of Chartered Physiotherapists in sports and exercise medicine (ACPSM)[executive summary]. *Association of Chartered Physiotherapists in Sports and Exercise Medicine*. 2010:1-24.
187. Kavakli K. *Hemofilide İnhibitör Sorunu Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türk Hematoloji Derneği: 2011.
188. Falk B, Portal S, Tiktinsky R, Zigel L, Weinstein Y, Constantini N, et al. Bone properties and muscle strength of young haemophilia patients. *Haemophilia*. 2005;11(4):380-6.
189. Mohamed RA, Sherief AE-AA. Bicycle ergometer versus treadmill on balance and gait parameters in children with hemophilia. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2015;16(2):181-7.
190. Lobet S, Croisier JL, Lantin AC, Hermans C, Peerlinck K, Vandesande J, et al. Deficits of ankle muscle strength not found in children, adolescents and young adults with haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia*. 2017;23(5):e409-e18.
191. Soucie J, Wang C, Forsyth A, Funk S, Denny M, Roach K, et al. Range of motion measurements: reference values and a database for comparison studies. *Haemophilia*. 2011;17(3):500-7.
192. Brunner A, Stäuber F, Göhler S, Czepa D, Krüger S, Wendel M, et al. Quadriceps strength, inter-extremity difference (IED) and joint status in adult persons with severe haemophilia in different age stages. *Haemophilia*. 2013;19(2):267-74.

193. Greene WB, Strickler EM. A modified isokinetic strengthening program for patients with severe hemophilia. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1983;25(2):189-96.
194. Hilberg T, Herbsleb M, Puta C, Gabriel H, Schramm W. Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. *Haemophilia*. 2003;9(1):86-93.
195. Paredes AC, Costa P, Almeida A, Pinto PR. A new measure to assess pain in people with haemophilia: The Multidimensional Haemophilia Pain Questionnaire (MHPQ). *PloS one*. 2018;13(11):e0207939.
196. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2016;27(8):845.
197. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e9.
198. Fischer K, Heijnen L, Helders P. Pain and functional limitations in patients with severe haemophilia. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2006;12(2):147-53.
199. Buzzard B. Physiotherapy for the prevention of articular contraction in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5:10-5.
200. Furie B, Limentani SA, Rosenfield CG. A practical guide to the evaluation and treatment of hemophilia [see comments]. *Blood*. 1994;84(1):3-9.
201. Forsyth AL, Witkop M, Lambing A, Garrido C, Dunn S, Cooper DL, et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. *Patient preference and adherence*. 2015;9:1549.
202. Gurcay E, Eksioglu E, Ezer U, Cakir B, Cakci A. A prospective series of musculoskeletal system rehabilitation of arthropathic joints in young male hemophilic patients. *Rheumatology international*. 2008;28(6):541-5.
203. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan E. The ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) developed by the WHO for measuring function in hemophilia. *Expert review of hematology*. 2016;9(7):661-8.
204. Roussel N. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: State-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24:3-8.
205. Sherlock E, O'DONNELL J, White B, Blake C. Physical activity levels and participation in sport in Irish people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(1):e202-e9.
206. Calatayud J, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Escriche A, Cruz-Montecinos C, Andersen LL, et al. Upper-Body Exercises With External Resistance Are Well Tolerated and Enhance Muscle Activity in People With Hemophilia. *Physical therapy*. 2019;99(4):411-9.

207. Hassan T, Badr M, El-Gerby K. Correlation between musculoskeletal function and radiological joint scores in haemophilia A adolescents. *Haemophilia*. 2011;17(6):920-5.
208. Ferreira AA, Bustamante-Teixeira MT, Leite ICG, Corrêa CSL, Rodrigues DdOW, Cruz DTd. Clinical and functional evaluation of the joint status of hemophiliac adults at a Brazilian blood center. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2013;35(1):23-8.
209. Poonnoose P, Thomas R, Keshava S, Cherian R, Padankatti S, Pazani D, et al. Psychometric analysis of the functional independence score in haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-6.
210. Hassan T, Badr M, Fattah N, Badawy S. Assessment of musculoskeletal function and mood in haemophilia A adolescents: a cross-sectional study. *Haemophilia*. 2011;17(4):683-8.
211. Thangamani R, Chaudhari I, Jariwala K, Patel J, Patel N, Purani S, et al. Relationship between quality of life, functional independence and joint functions of adult hemophiliacs-A cross sectional study. *Journal of Integrated Health Sciences*. 2016;4(1):18.
212. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, de Kleijn P, Hilliard P, Peters M, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1-e10.



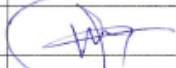
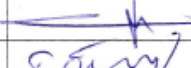
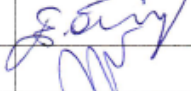

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
79	6 Temmuz 2018

KARAR NO 47- Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Filiz Can yönetiminde, Prof. Dr. Hatice İlgen Şaşmaz, Bilim Uzmanı Ayşe Merve Tat, Prof. Dr. Bülent Antmen'in katkılarıyla, Bilim Uzmanı Necati Muhammet Tat, tarafından yürütülmesi öngörülen, "Hemofili Hastalarında Alt Ekstremitte Eklem Artropatisinde Manuel Tedavinin Etkinliği" başlıklı doktora tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı	

EK-2: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

ukurova Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı tarafından yürütülecek olan ‘‘Hemofili Hastalarında Alt Ekstremitte Eklem Artropatisinde Manuel Tedavinin Etkinliği’’ isimli çalışmamıza katılıminız istenmektedir. Çalışmaya katılıminız tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Onaylamanız durumunda size şartları aşağıda bahsedilecek olan grulardan hangisi sizin için uygunsa o gruba katılabilirsiniz. Hemofilide tekrarlayan kanamalar eklemlerde ilerleyici değişikliklere yol açar. Erken dönemde fizyoterapi yaklaşımları ile bu değişikliklerin önüne geçilmesi hedeflenir; kişinin yaşam kalitesinde, fonksiyonelliğinde ilerleme ile birlikte psikolojik ve mental düzeyde de olumlu katkılar göstermesi beklenir. Fizyoterapi yaklaşımları içinde eklemlerin hareket açıklığını korumak için egzersizler, kuvvetlendirme egzersizleri, ağrı sınırında nazik germe egzersizleri, yürümede diz eklemi ile birlikte biyomekaniksel olarak hareket eden ayak bileği için kuvvetlendirme egzersizleri verilecektir. Tedavi kapsamında, kanamalar neticesinde problem yaşadığınız eklemlerinize yönelik ev egzersiz tedavisi veya hastane ortamında yapılacak manuel tedavi teknikleri (eklem rahatlatma ve gevşetme teknikleri) ile egzersiz programı uygulanacaktır. Ev egzersiz programına katılmayı seçerseniz, size öğretilen egzersizleri, haftada 3 gün 5 hafta boyunca toplamda 15 gün evde kendinizin yapmasını isteyeceğiz. Manuel tedavi grubuna katılmayı seçerseniz, 5 hafta boyunca haftada 3 gün tedavilerinizi aksatmayacak şekilde hastaneye gelmeniz gerekecektir. Hastane seanslarında fizyoterapist tarafından manuel tedavi teknikleri ve egzersiz tedavisi uygulanacaktır ve bu tedavi seansı yaklaşık 45 dakika sürecektir. Bu çalışmada uygulanacak egzersiz ve manuel tedavi tekniklerinin herhangi bir yan etkisi olmayıp, literatürde faydalı olduğu gösterilmiştir. Uyguladığımız teknikler hemofili hastaları için en uygun teknikler olup eklemlerinize herhangi bir zarar vermemektedir. Bu alışma ile ilgili merak ettiğiniz başka şeyler varsa bize sorabilirsiniz. Bu çalışmaya katılmanızın size herhangi bir maddi getirisi olmamakla beraber eklem sağlığınız açısından iyi olacağını düşünmekteyiz.

Araştırma süresince edinilen her türlü bilgi yalnızca bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Bilgileriniz hiçbir kimse ile ya da ticari bir amaç için paylaşılmayacaktır. İstediğiniz zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Katılmayı kabul ederseniz bilime sağladığınız katkıdan dolayı size minnettar kalacağız.

Hasta Adı-Soyadı ve İmza

Araştırmacının Adı-Soyadı
Fizyoterapist Necati Muhammed TAT

EK- 3: Hemofili Eklem Sağlığı Skorlaması

	Sol Dirsek	Sağ Dirsek	Sol Diz	Sağ Diz	Sol Ayak Bileği	Sağ Ayak Bileği
Şişlik	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X
Şişlik Süresi	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X
Kas Atrofisi	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X
Harekette krepitasyon	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X
Fleksiyon kaybı	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X
Ekstansiyon kaybı	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X
Eklem Ağrısı	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X
Güç	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> X
Eklem Total Skoru						

Şişlik

- 0= Şişlik yok
1= Hafif
2= Orta
3= Ciddi

Harekette Krepitasyon

- 0= Yok
1= Hafif
2= Orta
3= Ciddi

Güç

- 0= Kas gücü 5
1= Kas gücü 4
2= Kas gücü 3+ veya 3
3= Kas gücü 3-/ 2+ / 2-
4= Kas gücü 1 veya 0

Şişlik süresi

- 0= şişlik yok < 6 ay
1= ≥6 ay

Fleksiyon Kaybı

- 0= <5°
1= 5°-10°
2= 11°-20°
3= >20°

Ekstansiyon Kaybı

- 0= <5°
1= 5°-10°
2= 11°-20°
3= >20°

Kas Atrofisi 0= Yok

1= Hafif

2= Ciddi

Eklem Ağrısı

- 0= Aktif hareket boyunca ağrı yok
1= Aktif hareket boyunca ağrı yok hafif basınç veya palpasyonda ağrı
2= Aktif hareket boyunca ağrı var

Global Yürüyüş Skoru (Yürüme, Merdiven inip-çıkma, Koşu, Tek bacak üzerinde zıplama)

- 0= Yukarıdakileri normal limitler içinde yapabilmektedir.
1= Bir tanesi normal limitler içinde değildir.
2= İki tanesi normal limitler içinde değildir.
3= Üç tanesi normal limitler içinde değildir.
4= Hiçbirini normal limitler içinde yapamamaktadır.

EK-4: Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoruması

Hastanın Adı Soyadı:	Tarih			
A. Kişisel Bakım				
1.Yemek yeme ve Kişisel temizlik	--1--	--2--	--3--	--4--
2. Banyo	--1--	--2--	--3--	--4--
3.Giyinme	--1--	--2--	--3--	--4--
B. Transfer				
4.Sandalye	--1--	--2--	--3--	--4--
5.Çömelme	--1--	--2--	--3--	--4--
C. Lokomasyon				
6.Yürüme	--1--	--2--	--3--	--4--
7.Merdiven (12-14 basamak)	--1--	--2--	--3--	--4--
8.Koşu	--1--	--2--	--3--	--4--
TOTAL SKOR				

Fonksiyon Düzeyleri ve Skorumları

4= Hemofilik birey aktiviteyi diğer sağlıklı akranları gibi herhangi bir zorluk çekmeden gerçekleştirir.

3= Hemofilik birey aktiviteyi diğer sağlıklı akranları gibi gerçekleştiremez. Aktiviteyi gerçekleştirirken hafif zorlanır ancak yardım almaz.

2= Hemofilik birey aktiviteyi gerçekleştirirken kısmi yardıma, modifiye edilmiş araçlara veya çevrenin modifikasyonuna ihtiyaç duyar.

1= Hemofilik birey aktiviteyi gerçekleştiremez veya gerçekleştirmek için tam yardıma ihtiyaç duyar.

EK-5: Tampa Kinezyofobi Ölçeği

Ek. Tampa Kinezyofobi Ölçeği'nin Türkçe versiyonu (Toplam puan 17-68).

Lütfen, her soruda kendinize en uygun olan kutucuğu işaretleyiniz (*her soruda yalnızca bir kutucuğu işaretleyiniz*). Teşekkür ederiz.

	Kesinlikle Kabulmıyorum	Kabulmıyorum	Kabulyorum	Tamamen Kabuluyorum
1. Egzersiz yaparsam kendi kendimi sakatlanım diye kaygılanıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ağrıyla baş etmeye çalışacak olsam, ağrım artar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ağrımdan dolayı vücudum bana tehlikeli derecede yanlış giden bir şeyler olduğunu söylüyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Egzersiz yaparsam sanki ağrım hafifleyecekmiş gibi geliyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. İnsanlar benim tıbbi sorunlarımı yeterince ciddiye almıyorlar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Başıma gelen bu olay nedeni ile vücudum hayat boyu risk altında olacak.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ağrının olması her zaman, vücudumu sakatladığım/bir problemim olduğu anlamına gelir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sırf bazı şeylerin ağrımı artırıyor olması, onların tehlikeli oldukları anlamına gelmez.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Kendimi kazara sakatlamaktan korkuyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ağrının artmasını engellemenin en basit ve güvenli yolu gereksiz hareketler yapmaktan kaçınmaktır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Vücudumda tehlike arz eden bir şey olmasaydı, bu kadar çok ağrı hissetmezdim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ağrıma rağmen, fiziksel olarak aktif olsaydım, durumum daha iyi olurdu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ağrı, kendimi sakatlamamam için egzersizi ne zaman bırakmam gerektiği konusunda bana sinyal verir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Benim durumumda olan birinin, fiziksel olarak aktif olması pek güvenli değildir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Normal insanların yaptığı her şeyi yapamam, çünkü çok kolay sakatlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Bazı şeyler çok fazla ağrıya neden olsa bile, bunların gerçekte tehlikeli olduklarını düşünmem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hiç kimse ağrı hissederken egzersiz yapmak zorunda olmamalı.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EK-6: Dijital Makbuz

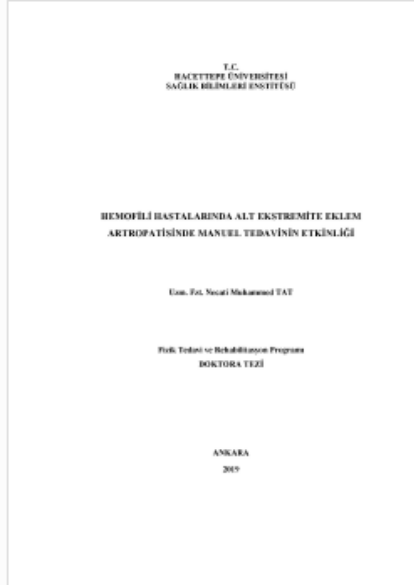


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Necati Muhammed Tat
Ödev başlığı: HEMOFİLİ HASTALARINDA ALT EK..
Gönderi Başlığı: HEMOFİLİ HASTALARINDA ALT EK..
Dosya adı: turnitin 04.10 - Kopya.docx
Dosya boyutu: 8.58M
Sayfa sayısı: 108
Kelime sayısı: 21,694
Karakter sayısı: 153,931
Gönderim Tarihi: 04-Eki-2019 12:06PM (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1185935736



EK-7: Orjinallik Ekran Çıktısı

TEZİN TAM BAŞLIĞI: HEMOFİLİ HASTALARINDA ALT EKSTREMİTE EKLEM ARTROPATİSİNDE MANUEL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ
ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI: NECATİ MUHAMMED TAT
DOSYANIN TOPLAM SAYFA SAYISI: 108

HEMOFİLİ HASTALARINDA ALT EKSTREMİTE EKLEM ARTROPATİSİNDE MANUEL TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 7	% 2	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.anadoluhemofili.com İnternet Kaynağı	% 3
2	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	www.jetr.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	nedirneyeyarar.com İnternet Kaynağı	<% 1

9. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Necati Muhammed TAT

Doğum Tarihi/Yeri: 06.10.1986/ SALİHLİ

Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce / 2014-YDS: 76.25

Çalıştığı Kurum: Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Ortopedik Rehabilitasyon A.B.D.

İletişim Bilgileri: necatimuhammedtat@gmail.com / 03323204049-2190

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Lisans Eğitimi: İstanbul Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Y.O(2004-2008)

Yüksek Lisans Eğitimi: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D (2010-2013)

Yüksek Lisans Tezi: Sıçanlarda oluşturulan kas yaralanmasında vitamin C, selenyum ve terapötik ultrason uygulamasının biyokimyasal ve histopatolojik etkilerinin araştırılması

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Öğretim Görevlisi

C. İŞ DENEYİMİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurumlar/kuruluşlar:

Çalıştığı Tarihler	Kurum/Kuruluş
02.07.2008-05.11.2011	Van Eğitim Araştırma Hastanesi Özel Kardelen FTR Merkezi
15.01.2012-24.05.2012	Girne Askeri Hastane
10.06.2012-30.11.2012	TSK Bilkent Rehabilitasyon Merkezi
01.12.2012-27.12.2013	Özel Medline Konya Hastanesi
27.12.2013-Halen devam etmektedir.	Necmettin Erbakan Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü