T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

1998-2018 TARİHLERİ ARASINDA ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN HEMOFİLİ TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Serkan ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zuhal KESKİN SARILAR

ERZURUM 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Hemofili 2
2.1.1. Tarihçesi 2
2.1.2. Tanımı ve Genel Özellikleri 2
2.1.3. Genetik ve Moleküler Patoloji 3
2.1.3.1. Hemofili A'nın Moleküler Patolojisi 4
2.1.3.2. Hemofili B'nın Moleküler Patolojisi 5
2.1.4. Tanı 5
2.1.5. Klinik Bulgular 7
2.1.5.1. Kanama Yerlerine Göre Klinik Bulgular 8
2.1.5.1.1. Eklem ve Kas İçi Kanamalar 8
2.1.5.1.2. Merkezi Sinir Sistemi Kanamaları 11
2.1.5.1.3. Mukozal ve Gastrointestinal Kanamalar 11
2.1.5.1.4. Üriner Sistem Kanaması 12
2.1.5.2. Hemofili Klinik Tipleri 13
2.1.5.2.1. Ağır Tip Hemofili 13
2.1.5.2.2. Orta Tip Hemofili 13
2.1.5.2.3. Hafif Tip Hemofili 13
2.1.6. Tedavi 14
2.1.6.1. Genel yaklaşımlar 14
2.1.6.2. Kan Ürünleri 15
2.1.6.2.1. Taze Dondurulmuş Plazma (TDP) 15
2.1.6.2.2. Kriyopresitat 16
2.1.6.2.3. Plazma Kaynaklı Faktör Konsantreleri 16

2.1.6.2.4. Rekombinant Faktör Konsantreleri 17
2.1.6.3. Sentetik Ürünler 17
2.1.6.3.1. Dezmopressin (DDVAP) 17
2.1.6.3.2. Antifibrinolitik Ajanlar 18
2.1.6.3.3. Fibrin Yapıştırıcılar veya Kapatıcılar 18
2.1.6.4. Replasman Tedavisi ve Profilaksi 19
2.1.6.5. Gen Tedavisi 22
2.1.6.6. Monoklonal antikorlar 22
2.1.7. Tedavi Komplikasyonları 23
2.1.7.1. İnhibitörlerin Gelişimi ve Tedavi Yönetimi 23
2.1.7.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar 28
3. MATERYAL VE METOD 29
3.1. Hasta Seçimi 29
3.2. Etik Kurul Onam Formu 31
3.3. İstatistiksel Analiz 31
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇLAR 61
KAYNAKLAR 64

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Faktör Düzeylerinin Hemofili A ve B'nin Klinik Bulgularının Şiddeti ile İlişkisi 8
Tablo 2. Hemofili hastalarının hastanede yatarak tedavi edilmeleri gereken durumlar 14
Tablo 3. Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma tedavisinin doz ve süresi.....21
Tablo 4. Baypas edici ilaçların özellikleri.....27
Tablo 5. Hastaların tipler arasındaki dağılımı ve yaş ortalaması 32
Tablo 6. Hastalarımızın klinik sınıflamaları ve hemofili tipleri arasındaki dağılımı.....32
Tablo 7. Hastaların tanı yaşlarının hemofili tipi ve klinik sınıflamaya göre dağılımı.....32
Tablo 8. İnhibitör gelişen hastaların klinik hemofili sınıfları arasındaki dağılımı.....33
Tablo 9. Yüksek titreli inhibitörlü olguların özelikleri 34
Tablo 10. Sekonder profilaksi alanlarda inhibitör gelişenlerin dağılımı.....34
Tablo 11. Kullanılan faktör tipinin inhibitör gelişimine etkisi.....35
Tablo 12. Hastalarımızın koagülasyon tetkiklerindeki bulgular 35
Tablo 13. Hemofili A hastalarının hastalık şiddetine göre ilk başvuru yakınmaları.....36
Tablo 14. Hemofili B hastalarının hastalık şiddetine göre ilk başvuru yakınmalar.....37
Tablo 15. Hastaların ilk geliş şikâyetine göre inhibitörlü olguların dağılımı 37
Tablo 16. İlk başvuru sırasındaki kanama odaklarının sistemlere göre sınıflandırılması.....38
Tablo 17. Hayatı tehdit eden kanama nedenlerinin hemofili tiplerine göre dağılımı.....39
Tablo 18. Hayatı tehdit eden kanama geçirenlerin hemofili tipine göre dağılımı.....39

Tablo 19. Hayatı tehdit eden kanama geçirenlerin hemofili şiddetine göre dağılımı.....40
Tablo 20. Sekonder profilaksi başlanma nedenlerinin hastalık klinik tiplerine göre dağılımı 41
Tablo 21. Sekonder profilaksi alanların hemofili şiddetine göre dağılımı.....41
Tablo 22. Sekonder profilaksi alanların hemofili tipine göre dağılımı 42
Tablo 23. Hedef eklem ve hemofilik atropati gelişen hastaların tanı tipleri ve dağılımı.....43
Tablo 24. Hedef eklemlerin hemofili klinik tiplerine göre dağılımı 43
Tablo 25. Hedef eklemlerin hemofili tiplerine göre dağılımı 44
Tablo 26. Hemofilik atropati gelişenlerin hemofili şiddetine (tümü) göre dağılımı.....45
Tablo 27. Hedef eklem gelişenlerde profilaksi tedavisi verilen olguların dağılımı.....45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. X'e bağlı resesif kalıtım gösteren hemofilinin aile ağacı. 5

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT : Alanin aminotransferaz
aPCC : Aktifleşmiş protrombin kompleks konsantresi
aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST : Aspartat aminotransferaz
BT : Bilgisayarlı tomografi
BU : Bethesda ünitesi
CK : Kreatin kinaz
DDAVP : (Dezmopressin) 1-deamino 8-d-arjinin vazopressin
DIC : Yaygın damar içi pıhtılaşma
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
EKK : Ekstrakraniyal kanama
GİS : Gastrointestinal sistem
HAV : Hepatit A virüsü
HBV : Hepatit B virüsü
HCV : Hepatit C virüsü
HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü
IL-1 : İnterlökin-1
IL-6 : İnterlökin-6
INR : Uluslararası normalize edilmiş oran
İKK : İntrakranyal kanama
İTİ : İmmün tolerans indüksiyon
İVP : İntravenöz pyelografi
KC : Karaciğer
Kİ : Kemik iliği
KZ : Kanama zamanı
LDH : Laktat dehidrogenaz
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA : Mesajcı RNA
MSS : Merkezi sinir sistemi
NSAİ : Non steroid anti enflamatuvar ilaç

NSAİİ **:** Non steroidal antiinflamatuar ilaç

PCC **:** Protrombin kompleks konsantreleri

PCR **:** Polimeraz zincir reaksiyonu

PT **:** Protrombin zamanı

PTT **:** Parsiyel tromboplastin zamanı

RAS **:** Radyoaktif sinevektomi

rFVIIa **:** Rekombinant aktive faktör VII

TDP **:** Taze donmuş plazma

TNF-α **:** Tümör nekrozis faktör-alfa

VWD **:** Von Willebrand Hastalığı

VWF **:** Von Willebrand faktör

WFH **:** Dünya Hemofili Federasyonu

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde değerli katkılarından dolayı, başta Anabilim Dalı Başkanımız ***Prof. Dr. Zerrin ORBAK*** olmak üzere Atatürk Üniversitesi ***Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'*** ne

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hastalıktan ziyade hastanın daha önemli olduğunu belirten ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışmanım sayın ***Prof. Dr. Zuhal KESKİN SARILAR'a***

Güncel tedavi yaklaşımları ve uygulanma konusunda bizlere örnek olan deneyimlerini bizler ile her daim paylaşan ***Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bölümü Öğretim üyelerine,***

İstatistik aşamasında, değerli vaktini ayırarak yardımcı olan, aynı zamanda hekimlik mesleğinin sevilerek yapılmasını gerektiği her zaman dile getiren kıymetli hocam ***Prof. Dr. Naci CEVİZ'e,***

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım **y*an dal asistanları ve tüm asistan arkadaşlarıma,***

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, Tıp Fakültesini kazanmamda bana desteklerini esirgemeyen ***Abilerime,***

Kendilerini her zaman çok özlediğim ve evlatları olmaktan gurur duyduğum, mesleğim gereği izinler dışında yanlarına gidemediğim, canım ***Anacığıma ve Babama,***

Ayrıca sabırla bu yolda benimle birlikte yürüyen, varlığı ile hayatıma anlam katan, moral motivasyonumu her daim üstte tutan, sabır ve anlayışla beni her daim destekleyen canım eşim ***Ayşe Özge ÖZTÜRK***'e ve Şubat 2020'de hayatımıza katılan her şeyimiz biricik kızımız ***Tuğsem Alya ÖZTÜRK***'e

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Serkan ÖZTÜRK

ÖZET

1998-2018 Tarihleri Arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Hemofili Tanılı Hastaların Retrospektif Analizi

Giriş ve Amaç: Hemofili, Faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen sık rastlanmayan kalıtsal kanama bozukluğu olup, genellikle eklem ve kas içi kanamalarla kendini gösterir. Faktör VIII eksikliği hemofili A, Faktör IX eksikliği ise hemofili B olarak adlandırılır. Bu çalışmadaki amacımız hemofili hastalarının klinik sınıflamalarını (ağır, orta ve hafif), inhibitor gelişme sıklığını, anemi yönünden yapılmış testleri ve ciddi kanama nedenlerini, klinik olarak da hedef eklem gelişenlerde atropati sıklığı, buna yönelik verilen tedavileri, kendi verilerimizi oluşturmak, bu verileri literatürle karşılaştırmak idi.

Gereç ve Yöntem: Bu tez çalışmasına, Ocak 1998 – Aralık 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve hemofili tanısı almış 123 çocuk hasta dahil edildi. Hastalarımızın çalışılmış olan koagülasyon testleri, hemogram ve biyokimyasal parametreleri, inhibitör düzeyleri incelendi. Klinik değerlendirme olarak yine hastanemizin görüntüleme alt yapısında görüntülemelerine ve raporlarına bakıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 48,46±45,8 ay (1- 180 ay) olarak bulundu. Bir kız hasta hariç diğerleri erkekti. Hastalarımızın %78'i (n=96) hemofili A, kalan %22'si ise (n=27) hemofili B olarak gruplandırıldı. İnhibitör gelişen hastaların oranı %4,1 idi (n=5). İnhibitör gelişen hastalar hemofili A tanılı ve ağır tip te idi. Hastalarımızın kayıtlarda 39'unda (%31,7) hedef eklem saptanmış, hedef eklem izlenen 39 hastanın 14'ünde (%35,8) MRG ile hemofilik atropati tespit edildi. Trombosit sayıları düşük olan 2 hastamızda İTP tanısı da mevcuttu.

Sonuçlar: Hemofilide tedavi yaklaşımı multidisipliner olmalıdır. Kanama atakları takip edilmeli ve profilaktik tedavi gerekiyorsa hemen başlanmalıdır. Uygun proflaktik tedaviyle hemofilik artropati ve hayatı tehdit eden kanamaların önüne geçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili A, Hemofili B, Çocuk, Komplikasyonlar

ABSTRACT

Retrospective Analysis of Patients With Hemophilia Diagnosed At Pediatric Hematology-Oncology Clinic Between 1998-2018.

Introduction and Aim: Hemophilia is a genetic bleeding disorder which could be the result of Factor VIII or IX, and it manifests itself by hemarthrosis or intramuscular bleeding. Lack of factor VIII is classified as Hemophilia, and lack of Factor IX is classified as Hemophilia B. This study aims to classify hemophilia patients, to investigate prevalence of inhibitor development, tests of anemia and reasons beyond serious bleedings. In addition, frequency of arthropathy in target joints, treatments towards it is tested clinically and it is compared to existing literature.

Material and Method: This study included 123 children who were admitted to Atatürk University Medical Faculty Research Hospital Pediatric Hematology-Oncology Clinic between January 1998 and December 2018 and diagnosed as hemophilia. Coagulation tests, hemogram and biochemical parameters and inhibitor levels has been examined. Screening results of our patients has been examined under screening facilities of our hospital.

Findings: Average age for participants is 48,46±45,8 ay (1- 180 months). All participants were male except one female patient. 78% (n=96) of the patients were classified as Hemophilia A, remaining 22% is classified as Hemophilia B. Inhibitor development ratio was 4.1%. These patients were classified as Hemophilia A and advanced level patients. We found target joint at 39 of our patients (31.7%), and 14 of these patients (35.8%) was diagnosed with hemophilic arthropathy by MRG. 2 patients with ITP diagnose had low levels of platelet.

Conclusion: Treatment of hemophilia must be multidisciplinary. Bleeding attacks must observed closely, and prophylactic treatment should be applied in case of need. By applying appropriate treatments, hemophilic arthropathy and other serious bleedings could be overcomed.

Keywords: Hemophilia A, Hemophilia B, Child, Complications

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili A ve B, taşıyıcı kadınların erkek çocuklarında ortaya çıkan X'e bağlı resesif hastalıklardır. Ancak, hemofili bazen aile öyküsü negatif veya bilinmeyen olgularda diğer kanama bozukluklarından ayrılmalıdır. Hemofili ile bazı von Willebrand hastalığı türleri veya edinilmiş faktör inhibitörleri gibi diğer koşullar arasındaki farklılıklar ve hemofili A ile B arasındaki ayrım uygun tedavi için çok önemlidir. Hemofili, faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen sık rastlanmayan kalıtsal kanama bozukluğu olup, genellikle eklem içi ve kas içi kanamalarla kendini gösterir. Faktör VIII eksikliği hemofili A, faktör IX eksikliği ise hemofili B olarak adlandırılır. Hemofili A canlı erkek doğumlarının yaklaşık 5000 de 1'inde görülür. Hemofili B ise canlı erkek doğumlarının yaklaşık 30000 de 1 inde görülür (1). Tüm hemofili hastalarının %85'ini hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık sıklığı tüm coğrafyalarda aynı olup ırksal farklılık göstermemektedir. Faktör aktivitesi <%1 olan hastalar "ağır hemofili", %1-5 arasında olanlar "orta tip hemofili" olarak adlandırılır. Faktör aktivitesi >%5 ve <%40 olanlar "hafif tip hemofili" olarak tanımlanır (2).

Hemofili hastalarının tedavisinde profilaksi uygulamaları kanama sıklığını azaltır ve artropati gelişimini yavaşlatır (3). Faktör tedavisine karşı gelişen inhibitöre sahip hastalar ise hemofilinin en çok uğraştıran ve kanamaların en zor kontrol edildiği hasta grubudurlar (3, 4).

Bu tez çalışmasında, pediatrik hematoloji-onkoloji ünitemizde 21 yıl boyunca takip edilen hemofili hastalarının demografik, klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirip, literatür bilgileriyle karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofili

2.1.1. Tarihçesi

Hemofiliyi bir hastalık olarak gösteren kanama durumuna erken atıflar MS 2. yüzyıla kadar uzanmaktadır (5, 6). Babil Talmud, çocuklarını sünnet nedeniyle kaybeden kadınların sonraki çocuklarını sünnetten muaf tutulmasını gerektiğini belirtmiştir (6).

Hemofili riski yüksek vakaları daha sonra 10. yüzyılda Albucasis tarafından tanımlanmıştır. Müslüman-Arap bir hekim ve cerrah olan Halef İbn Abbas (literatürde bilinen adı ile Abucasis) tarafından MS 10. yüzyılda bırakılan eserlerde ise "bazı köylerde, belirli ailelerin erkek çocuklarının basit yaralardan kaynaklanan kanamalar nedeni ile öldüğü anlatılmaktadır (7).

Hemofilinin modern anlamda ele alınıp tanımlanması 19. yüzyılın başlarına dayanır. Otto, Schoenlein, Legg gibi araştırmacılar hemofili hastalığını detaylı bir biçimde tarif etmişler ve kalıtım mekanizmaları hakkında gözlem yapmışlardır (8, 9). Yirminci yüzyılın ortalarında FVIII ve FIX'un keşfi, von Willebrand hastalığının (vWH) hemofiliden farklı klinikte olduğunun 1970'lerde tespiti ve 1982'de FIX, 1984'te de FVIII geninin X kromozomu üzerindeki konumunun tespit edilerek klonlanması, binsekizyüz yıllık hemofili geçmişinin önemli dönüm noktaları olmuştur (10-12).

2.1.2. Tanımı ve Genel Özellikleri

Hemofili A ve B, X kromozomuna bağlı geçiş gösterir ve von Willebrand hastalığından sonraki en yaygın koagülasyon defektleridir. Hemofili A'da faktör VIII, hemofili B'de faktör IX düzeyi serumda düşüktür. Hemofili A ve hemofili B asemptomatik kadın taşıyıcılar tarafından erkek çocuklara genetik geçiş sağlanır ve hastalık erkek çocuklarda görülür. De-novo mutasyonlar ile birlikte kız çocuklarında

mevcut hastalık görülebilmektedir. Yüzde 70 oranında aileden kalıtımsal olarak geçerken, %30 oranında intrauterin dönmede kazanılan bir mutasyon sonucu ilk defa hemofilili birey doğumu gerçekleşir ve genetik geçiş sonraki nesillere aktarılır (13).

Hemofili A ve B cinsiyete bağımlı resesif bozukluklardır. Tüm hemofililerin %85 kadarını Hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık görülme sıklığı tüm coğrafyalarda benzer olup ırksal farklılık göstermez. Bu doğumsal kanama hastalığının tanısı yaşla birlikte artar. Bebek büyüdükçe, özellikle fiziksel hareketle hastalığın klinik bulguları da ortaya çıkmaktadır. Hastalığın şiddeti arttıkça, tanı yaşı da daha erkene kaymakta ve klinik bulgular şiddetli görülmektedir. Bundan dolayı hafif derecedeki hemofili hastalarındaki kanamalar genellikle ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişmesiyle tanı yaşını geciktirmektedir (3, 13, 14).

2.1.3. Genetik ve Moleküler Patoloji

Hemofililer, X'e bağlı resesif geçişli doğumsal kanama hastalığıdır. Faktör VIII geni X kromozomunun uzun kolu üzerinde telomere 1Mb uzaklıkta Xq28 bölgesindedir. Yüzsenaltı kb DNA üzerinde 26 ezondan oluşur, mRNA'sı 9 kb'dir. En büyük intron, 32,4 kb uzunluğunda olan intron 22'dir. Bu intronda görevi bilinmeyen 1,8 kb transkript yapan F8A geni bulunur. Faktör 8B geni aynı promotordan ters yönde ve FVIII ezon 23-26'yı da içine alarak sentezlenir. F8A'nın iki kopyası telomer ucuna doğru 400 kb uzaklıktadır. Faktör 8A homologları arasındaki intrakromozomal rekombinasyon ağır hemofiliye yol açar. Faktör IX geni ise 34 Kb uzunluğundadır ve 8 eksondan oluşur. Mesajcı RNA'sı ise 2Kb'dir.

Her iki gende nokta mutasyonları ya DGGE, SSCP gibi hızlı gen tarama yöntemleri ile veya doğrudan PCR ve DNA dizi analizi ile belirlenebilmektedir. Büyük genomik değişiklikler ise Southern blot veya özel PCR yöntemleri ile belirlenebilmektedir.

Hastalık nadir de olsa kız çocuklarında görülebilmektedir. Örnek olarak hemofili tanılı bir erkekle taşıyıcı bir kadının birlikteliğinde veya Turner Sendromu gibi tek X kromozomu varlığında hastalık kız çocuklarda da ortaya çıkabilir (15). Her

iki faktörü kodlayan genlerin X kromozomu üzerine haritalanması ve DNA dizisinin çıkarılması 1984/ 85 yıllarına rastlar. Özellikle FVIII'in büyük ve karmaşık genlerden biri olmasına rağmen haritalanması ve ekzon dizilerinin bilinmesi sayesinde bu genler moleküler patolojisi sıklıkla çalışılan ve DNA analizine dayalı tanı yöntemlerinin ilk uygulandığı genler arasındadır. Hemofilinin dişilerde görülmesi X-inaktivasyonuna veya nadiren iki defektif allelin kalıtılmasına bağlıdır. Hastalığın genotipi FVIII ve FIX genlerinde meydana gelen mutasyonların saptanması ile belirlenir. Hastalık 1/3 oranında sporadik olarak görülmektedir. Bu durumda mutasyon annenin gametlerinden birinde oluşmuştur. Ailede bir tek hasta birey vardır ve anne taşıyıcı değildir. Ailesel geçişli hemofilide ise hastalık aile bireylerinde yaygın görülmekte ve hastanın annesi taşıyıcı konumunda bulunmaktadır (16).

2.1.3.1. Hemofili A'nın Moleküler Patolojisi

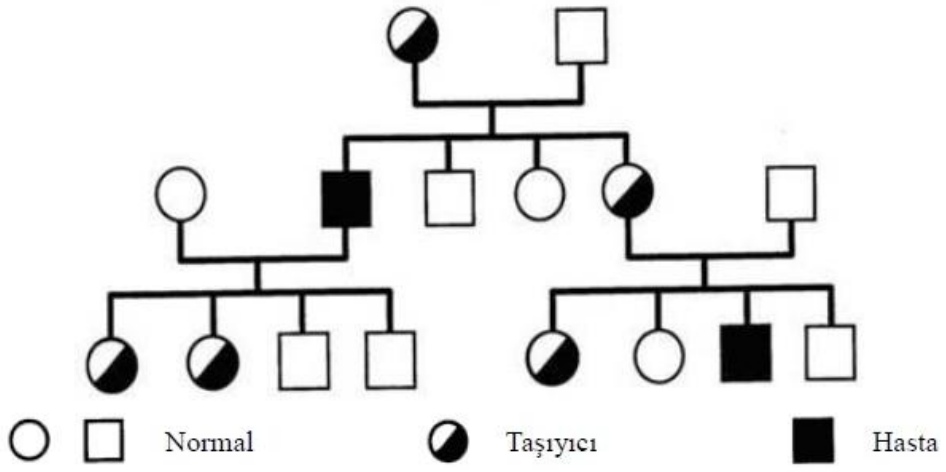
Ağır hastaların %40'ında FVIII intron-22 inversiyon mutasyonu, %2-5'inde ise intron-1 inversiyon mutasyonu görülür. İnversiyonlar neredeyse tamamen erkek gametlerde meydana gelmektedir. İnhibitör oluşumu önemli ölçüde yüksektir.

Hemofili A'da en az 92 büyük delesyon rapor edilmiştir. Bunlardan hiç biri birbirinin tekrarı değildir, dolayısıyla FVIII geninin herhangi bir bölgesinin delesyon ve insersiyonlara hassas olmadığı görülmektedir. Orta şiddette hemofilisi olan hastada ekzon 22 veya ekzon 23-24 delesyonu görülmüştür. Özellikle birden çok ekzonu kapsayan büyük delesyonu olan hastalarda, FVIII proteini yapılamamakta ve ağır form ortaya çıkmaktadır. FVIII delesyonu olan hastaların yaklaşık %38'inde inhibitör rastlanmaktadır (17). En az 64 farklı küçük delesyon rapor edilmiştir. Bunların çoğu kodon kaymasına sebep olduğu için translasyonun erken sonlanmasına neden olmaktadır. Nokta mutasyonlar ise FVIII geni içinde tek bir bazı içeren baz dönüşümleridir. Ağır, orta veya hafif hemofili kliniğini oluşturabilir (18). Hemofili A mutasyonlarının orijinleri mutasyon tipine bağlı olarak değişmektedir. Nokta mutasyonlar erkek gametlerde 5-10 kat fazla görülmesine rağmen delesyonlar dişi gametlerde 5 kat fazla görülür. Ortalama erkek/dişi mutasyon oranı 3,6'dır.

Hemofili A'nın moleküler patolojisi çalışılmadan önce kalıtsal FVIII eksikliğinin otozomal çekinik kalıtım gösteren ağır von Willebrand hastalığı, von Willebrand Tip 2N veya birlikte olan FV ve FVIII eksikliğinden ayırt edilmiş olması önemlidir (16).

2.1.3.2. Hemofili B'nın Moleküler Patolojisi

Hemofili B hastalarında bozukluk izlenen FIX geni yaklaşık 34 kb uzunluğunda olup 8 ekzonik bölgeden oluşmaktadır. Bu zamana kadar hemofili B hastalarında geniş moleküler heterojenite saptanan birçok mutasyon saptanmıştır. Nokta mutasyonlar sık rastlanan gen defektidir ve hastaların yaklaşık %90'ında görülür. İnsersiyonlar ve yeniden düzenlemeler hemofili B hastalarında oldukça az görülürken, delesyonlar daha sık ikinci gen defekti olup hastaların yaklaşık %5-10'unda görülmektedir. Günümüze kadar farklı çalışmalar birçok hastanın FIX geni sorumlu bölgelerinde bir hasara sahip olduğunu göstermiştir (19).



Şekil 1. X'e bağlı resesif kalıtım gösteren hemofilinin aile ağacı (20).

2.1.4. Tanı

Hemofililerin postnatal tanısı diğer aile üyelerinde hemofili öyküsü bilindiğinde kolaylaşır. Hastalık şiddeti genelde tüm etkilenmiş olan aile üyelerinde benzerlik gösterir. Tüm hemofili olgularının yaklaşık %30'u daha önce koagülasyon bozukluğu olmayan ailelerde spontan mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Örneğin

İngiltere'de Kraliçe Victoria'nın faktör IX genini spontan bir mutasyon sonucu geliştiği ve sonrasında Avrupa Kraliyet aileleri arasında genetik geçiş ile yaydığı düşünülmektedir (21). Etkilenen bireylerde faktör VIII veya IX düzeyini tespit edilmesi tanı yönünden elzemdir. Hemofili A için faktör VIII düzeyi direkt olarak plazma kökenli bir pıhtılaşma testi ile veya kromojenik substrat kökenli bir yöntemle belirlenebilir. Faktör IX düzeyi de plazma kökenli bir pıhtılaşma testi ile ölçülebilir. Eğer herhangi bir klinik endikasyon varsa hemofili A, von Willebrand faktörü (VWF) antijeni ve ristosetin kofaktör aktivitesi ölçülerek von Willebrand hastalığından (vWH) ayırt edilmelidir. Von Willebrand hastalığının varyant tipi olan 2N ve 3, fenotipik olarak ağır hemofili A'ya benzer fakat vWH'nin otozomal geçişli olması onu X'e bağlı resesif genetik geçiş gösteren hemofili A'dan ayırt etmede yardımcıdır.

Bilinen bir taşıyıcının erkek fetusunda hemofiliden şüphelenildiğinde kordon kanı örneğinde faktör VIII veya IX düzeyi (veya her ikisi) ölçülmelidir. Böylece ağır hemofilili yeni doğanda klinik olarak önemli kanama ve/veya hematoma neden olabilecek girişimsel işleminden kaçınılmış olur. Yeni doğanda hemofili B tanısının konması, faktör IX aktivitesinin (ve ayrıca diğer vitamin K bağlı faktörlerin) doğumda önemli düzeyde azalmış olması ve 6 aya kadar düşük kalabilmesiyle nedeniyle tanı zorlaşabilir.

Hastalığın kesin tanısı laboratuvar tetkikleriyle konulur. Klinik bulguları mevcut olgularda bakılan aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzun iken, protrombin zamanı (PT) normaldir. Kanama zamanı, trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları, trombin zamanı ve fibrinojen normal bulunur. Faktör VIII ve IX düzeylerinin tayini ve en az iki kez tekrarlanması ile mutlak tanıya gidilir (22). Hemofililerde faktör düzeyleri yaşla birlikte önemli bir değişiklik göstermez. Yalnızca hemofili B'de faktör IX Leiden mutasyonu olan hastalarda ergenlik döneminde hormonal değişikliklerle birlikte faktör düzeyleri artabileceği bildirilmiştir. Ağır hemofiliden ortaya, hafiften normal faktör düzeylerine dönüş olabilir. Bu nedenle bu mutasyonu taşıyan ailelerin taranması ve tespiti önemlidir (23-25).

Riskli ailelerde hemofilinin önlenmesi ve kontrol altına alınmasında prenatal tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Hemofilinin prenatal tanısında fetal cinsiyet tespiti

15-16. gebelik haftalarında amniyosentez uygulamaları 1970'lerin başında başlamıştır. Fetal kan örneklemelerine 1970'lerin sonlarına doğru 18-20. gebelik haftalarında gidilmiştir. Geçmişten yani 1980'lerin ortalarından bu zaman kadar ise genetik ve moleküler analiz konusundaki gelişmeler ve PCR teknolojisi sayesinde gebeliğin 8-10. haftasında koryon villüs örneklemesiyle DNA analizleri yapılabilmekte ve kesin tanıya gidilebilmektedir (26, 27). Son yıllarda gelişen preimplantasyon genetiği ile tanıya gidilmesi, taşıyıcıların saptanması, hem de sağlıklı çocuk sahibi olma şansı vermesi açısından umut verici olarak görülmektedir.

2.1.5. Klinik Bulgular

Hemofili A ve B klinik olarak ayırt edilmesi kolay değildir. Hastalar kan faktör düzeyine göre farklı klinik bulgular ve çeşitli kanama semptomları eşliğinde gelebilirler. En yaygın olarak hemartroz, kas içi kanamalar, hematüri, mukozal kanamaları, santral sinir sistemi kanamaları, retrofarengial, ve retroperitoneal kanamalar görülür (28). Travmalardan ve cerrahi müdahaleden (dental çekim, sünnet vb.) sonra çoğu zaman geç kanama tipinde aşırı kanamalar meydana gelir. Bu hastalarda primer hemostaz normal olduğu için kanama travmadan saatler hatta günler sonra başlar ve tedavi edilmeyen olgularda günler ya da haftalar boyu kanama devam edebilir (29). Spontan kanamalar vücuttaki her dokuda oluşabilmektedir. Tüm bu gelişmeler içerisinde bir hemofili A olgusunda senede ortalama 35 defa kanama izlenirken, hemofili B olgularında daha az izlenir (13).

Hemofili A ve hemofili B'nin klinik belirtileri aynıdır, ancak daha önce de belirtildiği gibi hemofili B, hemofili A'dan nispeten daha hafif bir hastalıktır ve bu nedenle sıklıkla yaşamın sonraki bir döneminde teşhis edilir. Kanama, hemofilinin temel özelliğidir; bununla birlikte, kanama durumu, yerleşimler ve sıklığı, hastanın ömrü boyunca değişir. Hemartrozlar daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde hemofili belirtisi olmakla birlikte, İntrakraniyal kanama (İKK) ve Ekstrakraniyal kanama (EKK) dahil saçlı deriden, sünnet sonrası ve ağız boşluğundan kanama yeni doğanlarda daha sık görülür. Hemofilide kanamanın sıklığı ve şiddeti genellikle faktör VIII veya IX'un plazma düzeyleriyle ilişkilidir (Tablo 1).

Tablo 1. Faktör Düzeylerinin Hemofili A ve B'nin Klinik Bulgularının Şiddeti ile İlişkisi (4).

Hastalık tipi	Faktör VIII/IX düzeyi	Kanama tipi
Ağır	≤1	Spontan; hemartrozlar ve derin yumuşak doku kanamaları
Orta	1-5	Hafif ila orta şiddette travma sonrası belirgin kanama; bazı hemartroz; nadiren spontan kanama.
Hafif	5-40	Sadece orta ila şiddetli travma veya cerrahi sonrası şiddetli kanama.
Yüksek riskli taşıyıcı kadınlar	Değişken	Jinekolojik ve obstetrik kanama yaygındır, diğer semptomlar serum faktör düzeyine bağlıdır.

2.1.5.1. Kanama Yerlerine Göre Klinik Bulgular

2.1.5.1.1. Eklem ve Kas İçi Kanamalar

Hemartroz başka bir deyişle eklem içine kanama; hemofili hastalarında en sık görülen ve en karakteristik kanama alanıdır. Bu hastalarda tüm kanamaların %80 inden fazlasını oluşturur (30, 31). Hemartrozun ağır hemofili hastalarında görülme oranı %75-90 civarındadır. Eklem kanamasının sebebi sinoviyal damarların eklem kavitesi içine kanamasıdır. Travma olmadan da ortaya çıkabilmektedir. En sık büyük eklemlerde tutulum olur. En sık etkilenen diz eklemidir. En sık görülen diğer kanama yerleri sıklık sırasına göre dirsek, ayak bileği, omuz, el bileği ve kalçadır. İlk 3 sırayı biri sabit diğeri hareketli şeklinde birbirine bağlı tip eklemlerin almasının nedeni diğer oval eklemlere (kalça, omuz) göre daha fazla sinovyal doku içermeleri ile açıklanmaktadır (32). Ardışık altı ay içinde en az üç kez spontan kanamış olan eklemler hedef eklem olarak isimlendirilir. Genellikle bir zaman diliminde tek eklem kanaması görülse de birden çok odakta aynı anda kanama olması nadir değildir. Kanamalar her eklemde görülebilir. Çocuk hastalarında ayak bilekleri, erişkin hastalarında ise diz, dirsekler ve ayak bilekleri eklemleri en sık kanama alanlarıdır (31).

Eklem içindeki kan sinoviya üzerine olumsuz etkili olmakla beraber içeriğindeki demir, sinoviyal proliferasyona ve İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) gibi sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Demir emilim kapasitesi aşıldığında hücreler apoptosize uğrayarak katepsin, asit fosfataz gibi proteolitik enzimler ortaya çıkar ve kıkırdak hasarlanır (33, 34). Kronik sinovit geliştiği zaman ise sinovyumda gelişen fibrozis sonucu kalıcı eklem bozukluğu oluşur ve muayene ile tespit edilebilir. Kalınlaşmış sinovyum ve kıkırdak dejenerasyonu kemikte erozyon ve ileri derecede sınırlanmış eklem hareket açıklığına, eklem sertliğine ve kronik ağrı ile sonuçlanan kronik artropatiye yol açar (34).

Özellikle hedef eklemlerde bu kronik süreç çok daha hızlı yaşanır ve "kronik hemofilik artropati" denilen ve hemofilinin en sık görülen komplikasyonu gelişir. Zamanında gerekli önlemler alınmazsa eklem hareket açıklığının tamamen kaybolmasıyla kalıcı sakatlıklar kaçınılmazdır.

Kanama olan eklemde hemofili hastaları tipik olarak öncelikle karıncalanma, sertlik ve sıcaklık artışı hissederler sonrasında eklemde ağrı ve şişlik görülür. Hemartroz tanısı klinik olarak eklem ağrısı ile konulur, eklem hareketlerinde azalma fizik muayenede gözlenir ve görüntüleme yöntemlerinden özellikle ultrasonografi de tanıya yardımcı olabilir ancak hemartroz da eklem sıvısı aspirasyonu önerilmemektedir.

Hemartrozlar; akut, subakut ve kronik olarak üç klinik şekilde tanımlanmıştır. Akut hemartrozda kanama, eklemde uyuşma, sıcaklık hissi, sızı, karıncalanma, yanma, gerginlik hissi gibi hislerle kendini belli eder, buna aura dönemi denir. Normalde daha fazla hareket ettirilebilen bir eklemde aniden hareket kısıtlılığın olması kanama olarak değerlendirilebilir. Kanama ile eklem içi basınç giderek artar ve artan basınç kanamayı durdurur. Bunu 5-7 gün devam edecek rezorpsiyon dönemi izler. Mevcut eklem İlk kanamadan sonra 10-14 gün içinde eski haline dönüp normal fonksiyonuna dönüşebilirse de genellikle eklem aralığında kanın rezorpsiyonu tam anlamıyla gerçekleşmez ve geri kalan artıklar kronik iltihabi bir reaksiyonun başlamasına sebep olurlar. Bu kanama döneminde sadece sinoviyal proliferasyon geliştiği için replasman tedavisinden iyi yanıt alınır (33). Sinovyal hipertrofi ultrasonografi ve manyetik

rezonans görüntüleme ile doğrulanabilir (35-37). Kronik sinovitte öncelikle konservatif tedaviye şans verilmelidir. Üç ay profilaktik faktör tedavisi ve kas egzersizleri uygulanır. Bulgular 3-6 aylık tedaviye rağmen devam ediyorsa radyoaktif sinovektomi ya da cerrahi sinovektomi uygulanabilir. Bu tedavide amaç, iltihaplı sinovyumu yok ederek tekrarlayan eklem içi kanamaların oranını azaltmak, kalıcı eklem hasarının gelişmesini önlemektir. Kimyasal ya da radyoaktif sinovektomi, artroskopik ya da açık sinovektomi (cerrahi) şeklinde uygulanabilir.

Kas içi kanamalar hemofilili hastalarda en sık görülen ikinci kanama şekli olup totalin %30'unu oluşturur. Kas içi kanamanın yeri olayın morbiditesini belirler. Büyük kaslar içine kanamalar geniş kapsamlı olsa da sınırlı olduğundan genellikle komplikasyonsuz düzelir. Kapalı fasiyal bir bölme içine olan kanama bazı önemli yapıların büyük ölçüde sıkışmasına ve sonuçta iskemi, gangren, fleksiyon kontraktürleri ve nöropatiye (kompartman sendromu) neden olabilir. Kas içi hematomlar bölgesel hassasiyet ve ağrıyla belirirler, hafif ateş, büyük ekimozlarla birlikte serum Laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin kinaz (CK) düzeylerinde artışa neden olabilirler. Psoas kasları içine veya retroperitoneal bölgeye olan kanamalar ani inguinal ağrı ve ipsilateral kalçada hareket azlığı ile birlikte, sıklıkla lateral rotasyon şeklinde belirgin bir fleksiyona neden olabilir. Abondan kan kaybı olursa bu yaşam için tehlike oluşturabilir.

Yumuşak doku veya kemiklerde oluşan kan kistlerinde psödotümör denilmektedir. Mevcut patolojinin gelişimi nadirdir fakat yıllar içinde büyüyerek tehlikeli boyutlara ulaşabilir ve cerrahi olarak opere edilemez hal alabilir. Kist genişleyerek çevre doku ve organlara zarar verebilir. Her yerde olabilen psödotümör genelde uyluk pelvis gibi organlarda daha sık görülmektedir. İğne biopsisinden enfeksiyon ve kanama riskinden dolayı kaçınılmalıdır. En uygun yaklaşım cerrahi olarak psödotümörün çıkartılmasıdır. Tamamı çıkartılamayan psödotümörün tekrarlama riski yüksektir (38).

2.1.5.1.2. Merkezi Sinir Sistemi Kanamaları

Hemofili tanılı hastalarda kanamayla birlikte en sık ölüm nedeni kafa içi kanamalardır. Kafa içi kanama özellikle çocuklarda minimum travmayla veya kendiliğinden oluşabilir; İKK erişkin olguların %50'sinde kendiliğinden gelişmektedir. Antiviral proteaz inhibitörleri alan HIV ile enfekte hemofili hastalarında spontan İKK ve intramüsküler kanama riski artmıştır (39). Spontan ya da travma sonrası her yaştaki hemofili hastalarında bu kanamalar görülebilir. Hemofili hastalarının yenidoğan döneminde İKK insidansı %3-4'dür (40). Hemofili tanılı bebeklerde İKK prevelansı yaklaşık yılda %4 ve bu kanamaların %39'u kendiliğinden, %30'u doğumda, %24'ü travmaya bağlı olarak görülmektedir (41). İntrakranial kanama sıklığı, çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte % 2,7 ile %15,6 arasında bildirilmiştir (42). Santral sinir sistemi kanaması geçiren hastalara faktör konsantreleri ile profilaktik tedavi yapılmalıdır (43).

Spontan İKK'lar; hem çocuklarda hem erişkinler de görülmektedir. Bu kanamalarda en önemli risk faktörleri; ağır hastalık ve inhibitör varlığıdır (44). Her ne kadar bazı spontan intrakranial kanamalar klinik olarak sessiz ve sadece görüntüleme yöntemleri ile tanı konulsa da; baş ağrısı, kusma ve letarji gibi klinik bulgular dikkat çekicidir. Travma sonrası İKK'lar; hemen travma sonrası veya haftalar sonra geç komplikasyon olarak görülebilir. Geç İKK travmadan 3-4 hafta sonra görülebilir. Baş ve boyun yaralanması olan hastalar faktör replasmanı almalıdır. Klinik bulguların iyi takip edilmesi, görüntüleme yapılması planlanan hastalarda da İKK ihtimali varsa önce faktör replasmanı yapılmalı, tedavide görüntüleme sonuçları beklenirken geç kalınmamalıdır.

2.1.5.1.3. Mukozal ve Gastrointestinal Kanamalar

Ağız içi çok damarsal bir bölgedir ve küçük laserasyonlar, dilin ısırılması veya yeni bir diş çıkmasıyla bu bölgede ciddi manada kanamalar oluşabilir. Ağız mukozası, burun, diş etleri, dental yapılara herhangi bir girişimsel müdahale veya travmaya bağlı kanamalar da olabilir. Öksürmeye veya kusmaya bağlı olarak retrofarengeal alan içine olan kanamalar sonucu hava yolu obstrüksiyonu gelişebilir ve acil durumlar

arasındadır (45). Ağız içi ve diş temizliğinde ve rutin muayenesinde faktör vermek gerekli değildir. Derin temizlik, diş taşı temizliği yapılacaksa, diş çekimi ve ihtiyaç duyulan her tür lokal anestezi uygulamalarında hastaya faktör konsantreleri yapılmalı ve oral antifibrinolitik (traneksamik asik) tedavi verilmelidir. Diş çekimi hemofili hastalarında en sık uygulanan cerrahi girişimdir. Özellikle kalıcı dişlerin çekimi süt dişlerine göre daha uzun devam eden kanamalara neden olabilir. Diş çekiminde genellikle tek doz faktör yeterli olur. Traneksamik asitin 5-7 gün süreyle eklenmesi ile faktör ihtiyacı azaltılabilir. Molar diş gibi sorunlu çekimlerde öncesinde hastalarda inhibitör varlığı mutlak araştırılmalıdır çünkü inhibitör pozitif olanlarda faktör replasmanına rağmen kanama günlerce devam edebilir (46).

Gastrointestinal sistemde anatomik lezyonlar spontan kanamadan daha sıktır. Özefajit, gastrit, divetikülit veya poliplere bağlı hematamez, hematokezya ya da melena görülebilir. Karın duvarına olan kanamalar ciddi ağrı ile seyreder, akut batın tablosundan ayrımı ancak bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılabilir. Bazen de barsak duvarına olan kanamalar klinik olarak akut apandisit, yalancı barsak obstrüksiyonu ya da invajinasyon tablosunu taklit edebilir.

2.1.5.1.4. Üriner Sistem Kanaması

Spontan gros hematüri hemofili hastalarında sıklıkla görülür ve intraüreteral trombüs gelişmediği sürece genellikle ağrısızdır. Hematüri nonsteroidal antienflamatuar ilaç kullanımı, travma veya aşırı yorulma nedeniyle görülebilir. İntravenöz pyelografide (İVP) pelvik pıhtılar, obstrüktif hidronefroz, bozulmuş toplama sistemleri ve retroperitoneal fibrosis saptanabilir. Hemofililerde spontan hematürinin nedeni bilinmemektedir ancak faktör yerine koyma tedavisinden sonra dolaşımda oluşan immün komplekslere ikincil tübüler ve glomerüler tutulum nedeniyle olabilir. İmmün kompleksler ayrıca ağır hemofili B hastalarında Faktör IX yerine koyma tedavisiyle oluşabilen ve Faktör IX'a karşı olan alloantikorlarla anafilaksi ve nefrotik sendrom gelişmesine aracılık yapabilir (47). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hematüri nedenleri arasında enfeksiyon, neoplazm, üriner taşlar vardır.

Hematürinin tedavisine genel yaklaşım hedefe yöneliktir; ancak tedavinin ana ilkesi hidrasyondur. Hematüri eğer birkaç günü geçerse faktör aktivite düzeylerini normalin %50'sine yükseltmek için faktör replasmanı uygulamak gerekir. Antifibrinolitik ajanların kullanılmasından intraüreteral trombüs oluşumuna neden olabileceği ve üriner yol obstrüksiyonu ve zamanla post renal böbrek yetmezliğine neden olabileceğinden kaçınılmalıdır (3).

2.1.5.2. Hemofili Klinik Tipleri

2.1.5.2.1. Ağır Tip Hemofili

Serum faktör düzeyi %1 ya da altındadır. Hastaneye başvurular en sık bu grupta gözlenir. Yenidoğan döneminden itibaren, tekrarlayıcı ve spontan kanamalar ortaya çıkar. Minör travmalar sonrası deri altı ekimozlar ve derin kas içi hematomları gelişebilir. Kas işi girişimsel uygulamalar ve sünnet sonrası fazla kanamalar görülebilir. Bulgular 1 yaş ve altında başlar. Hastaların %90'ına 3-4 yaşlarına kadar tanı almış olur.

2.1.5.2.2. Orta Tip Hemofili

Serum faktör düzeyi normalin %1-5'i arasındadır. Spontan kanamalar nadiren görülür. Minör travmalardan sonra kanama sıklığı artmıştır. Bulgular 1-2 yaş arasında başlar. Çocukluk döneminde tanı konulur.

2.1.5.2.3. Hafif Tip Hemofili

Serum faktör düzeyi normalin %5-40'ı arasındadır. Kanamalar ağır travma ve cerrahi girişim sonrası olur. Diş eti ve burun kanamalarına yatkınlık mevcuttur. Belirtilerin başlangıç zamanı 2 yaş ile erişkin dönemi arasındadır. Bu tip hemofili, adölesan çağa kadar tanı almayabilir (4, 48).

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Genel yaklaşımlar

Hemofili hastalarında en sık görülen kanama yerleri eklemler ve kas-yumuşak dokulardır. Öncelikli olarak görülen kanamalar eklem kanamaları iken diğer sistemleri ilgilendiren kanamalar morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir. Hastaların takibi ve tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Hematoloji, ortopedi, fizik tedavi, genetik, enfeksiyon hastalıkları, nükleer tıp ve diş hekimliği bölümlerinin yakın iş birliği gereklidir. Hemofili takibinde amaç sadece kanamayı durdurmak değil kanamanın olmaması için gerekli önlemlerin alınmasıdır. Her hasta hastalık tipini, ağırlık derecesini, inhibitör durumunu, kullanılan faktör ismini, tedavi eden doktor ve merkezin adını içeren ve kolayca ulaşılabilen bir kimlik kartı taşımalıdır. Hastalar kanamalarını ve aldıkları tedaviyi kendi tuttukları bir takvim / günlük üzerinde işaretlemelidir (49, 50). Kanama halinde hastalara en kısa sürede faktör konsantreleri verilmeli, kanama bölgesine buz konularak ve bandaj yapılarak istirahate alınmalıdır. Hayati tehlikeye sokabilecek tüm kanamalar hastane ortamında tedavi edilmelidir. Ağır kanama şüphesi tedaviye başlamak için yeterlidir, laboratuvar sonuçları beklenmeden tedaviye hemen başlanmalıdır (51). Kiloya uygun dozda faktör verilmesine rağmen kanama kontrol altına alınamazsa inhibitör varlığı akla gelmelidir. Damar yolları dikkatli açılmalı ve korunmalıdır. Kas içinden kaçınılmalıdır. Analjezi için parasetamol güvenli bir tercihtir, trombosit işlev bozukluğu yapan diğer ilaçların (aspirin, NSAİİ, klopidogrel gibi) kullanımından kaçınılmalıdır.

Hemofililerde tedavi ve profilaksinin poliklinik koşullarında veya ayaktan takibinin yapılması tercih edilir. Hastasının tedavisinin hastanede yatarak yapılması nadiren gerekli olmaktadır, bu durumlar Tablo 2 ‘de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hemofili hastalarının hastanede yatarak tedavi edilmeleri gereken durumlar

Kafa travmalarıyla birlikte olan beyin kanamalarında veya kuşkusunda
İliopsoas kas grubunun kanamasında
Solunum yollarında tıkanma riski taşıyan trakea çevresi ve retrofarengeal kanamalarında
Kas ve eklem kanamaları 2 veya 3 doz faktör tedavisi ile tedavi edilemiyorsa

Tedavi; kanama durumlarında ve cerrahi müdahalelerde yerine koyma tedavisi, desmopressin uygulanması, profilaktik tedavi ve gelecekte uygulanabilecek gen tedavisi şeklinde özetlenebilir. Sağlıklı vericilerden alınarak kan merkezlerinde ayrıştırılıp, saflaştırılan ve virüs arındırma işlemleri uygulanarak kullanıma hazır hale getirilen kan ürünleri, eksik olan pıhtılaşma faktörlerinin plazma düzeyini yükselterek kanamaların kontrolünü sağlarlar. Tedavide 1950'lerde sadece plazma türevi kullanılırken, bu tarihten sonra önce kriyopresipitat, 1970'lerde ise faktör konsantreleri ticareti başlamış (52). Başlangıçta bilinmeyen ancak daha sonra transfüzyona bağlı olarak geliştiği bilinen hepatit B ve C, 1980'den sonra ise HIV virüsü geçişi bilim adamlarını bu alanda yeni arayışlara yöneltmiştir (53, 54). Rekombinant ürünler 1990'larda üretilerek virüslerden arındırılmış faktörler kullanıma sunulmuştur. Gen nakli üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Yerine koyma tedavisinde kullanılan ilaçlar "kan ürünleri" ve "sentetik ilaçlar" olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.6.2. Kan Ürünleri

2.1.6.2.1. Taze Dondurulmuş Plazma (TDP)

Donörden alınan bir ünite taze tam kandan şekilli elemanların ayrıştırılması ile elde edilir. Belirli dondurulma ve saklanma koşullarında muhafaza edilir, ihtiyaç halinde eritilir. Bir ml'de 1 IÜ FVIII bulunur. Paketler yaklaşık 100 ünite FVIII, FIX, vWF ve serumdaki diğer pıhtılaşma faktörlerini içerir. Başlangıç dozu 15-20 ml/kg'dır. Taze donmuş plazma ile hedeflenen faktör düzeyine ulaşmak için aşırı miktarda ürüne ihtiyaç duyulur. Verilen plazma ile volüm yüklenmesine neden olacağı için cerrahi girişimlerde ve ağır tip hemofililerde tercih edilmez. Ancak faktör konsantrelerinin bulunmadığı hallerde minör kanamalarda ve hafif tip hemofililerde kullanılabilir (43). Güncel yaklaşımda TDP tedavisi önerilmez, ancak faktör konsantresi bulunmayan merkezlerde veya henüz kesin tanı konulamayan hastanın acil tedavi ihtiyaçlarında verilebilmektedir.

2.1.6.2.2. Kriyopresitat

Yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin soğuk ortamda (4-6°C) çöktürülmesi ile elde edilir. Eksi 18°C veya daha soğuk ortamda 1 yıla kadar saklanabilir. Faktör VIII, vWF, fibrinojen, FXIII ve diğer bazı çökebilir proteinleri içerir. Tek bir donörden elde edilen kriyopresipitat 80-100 IÜ FVIII içerir. Bir ml kriyopresipitat 5-10 IÜ FVIII içerdiğinden TDP'ye oranla daha az volümde daha çok faktör desteği sağlayabilir. Ancak içeriğinde FIX bulunmamaktadır. Hemofili A ve vWH 'de tedavi edici iken hemofili B hastalarında etkisizdir (55). Güncel kullanımda artık yeri yoktur.

2.1.6.2.3. Plazma Kaynaklı Faktör Konsantreleri

Faktör konsantrelerinin keşfiyle hemofili tedavisinde büyük yol kat edilmiştir; hemofili hastaları sağlıklı bireylerle aynı koşulda yaşam süresine ve hayat kalitesine ulaşmıştır. Plazma kaynaklı faktör VIII konsantreleri dünyada 1970'li yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde faktör konsantrelerinin piyasaya çıkması ve hemofili hastalarında kullanılabilmesi 1980'li yılların başlarında başlamıştır. Sosyal güvenlik kurumlarınca bedellerinin ödenmesi ve ithalatın serbest hale gelmesi ancak 1993'ten sonra mümkün olmuştur.

Donörlerden faktör konsantreleri direkt toplanabilir. Ancak günümüzde en sık tercih edilen yöntem plazmaferezle 2.000 ile 20.000 vericiden toplanan plazmanın sterilize edilmesi, saflaştırılması, stabilize edildikten sonra ambalajlanarak kullanıma hazır getirilmesi şeklindedir. Faktör konsantrelerinin hastaların sosyal hayatında pek çok olumlu etki sağlamalarına rağmen sebep olabilecekleri komplikasyonlar açısından son derece dikkatli olmak gerekmektedir. Son yıllarda sterilizasyon işlemlerinin oldukça gelişmesine rağmen özellikle viral bulaşıcılık konusunda tedbirli olmakta yarar vardır. Bu nedenle faktör konsantreleri hazırlamak amacıyla plazma toplanacak olan donörler sifilis, tetanoz ve viral hastalıklar (HIV, Hepatit A, B, C, Parvovirüs B19, Sitomegalovirus vb.) yönünden serolojik testlerle taranmalıdır. Ayrıca emin olunması için donörlerde serum transaminaz (ALT) düzeyi, Anti HBc IgM titresi ve

serum uyuşturucu paneli tayin edilmelidir. Toplanan plazma bir süre kullanılmadan bekletilmelidir (56).

Plazma kaynaklı ürünlerin güvenilirliği son 25 yılda artmıştır ve viral bulaş artık gözükmemektedir. Rekombinant ürünler de insan kanı kullanılmadan üretilen sentetik faktör konsantreleridir, kan yoluyla viral enfeksiyon riski ortadan kalkmıştır (57, 58).

2.1.6.2.4. Rekombinant Faktör Konsantreleri

Rekombinant faktörler 1990'lı yıllarda geliştirilmeye başlanmıştır. Plazma kökenli faktör konsantreleriyle rekombinant ürünler arasında etkinlik açısından belirgin fark yoktur. Rekombinant faktörler plazma kökenlilere göre pahalıdır ancak viral bulaş riskleri yok denecek kadar azdır. Tedavi kılavuzlarında gelişmiş ülkelerde hemofili tedavisinde ilk seçenek olarak rekombinant faktör önerilse de az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde uzun bir süre daha plazma kökenli faktörler tedavinin temelini oluşturmaya devam edecektir (59).

2.1.6.3. Sentetik Ürünler

2.1.6.3.1. Dezmopressin (DDVAP)

Vazopresin analoğu olan sentetik bir üründür. Damar endotel hücrelerinden FVIII, vWF ve plazminojen aktivatör'ün kan dolaşıma verilmesini sağlayarak etki eder. Sadece hafif hemofili ve von Willebrand hastalarının hafif kanamalarında kullanılabilir (54). Serum FVIII ve vWF düzeylerini 3-5 kat arttırabilir. Basit kanamalarda bu düzeyler kanama kontrolünü sağlar. Ancak ciddi kanamalarda faktör tedavisi tercih edilmelidir. Kilogram başına 0,3 mikrogram uygulanır (35). Kiloya uygun olan doz 50 ml serum fizyolojik içinde seyreltilerek 15-30 dakikada intravenöz infüzyon veya seyreltilmeden doğrudan subkutan enjeksiyon olarak yapılır. Uygulamadan 1 saat sonra ilacın etkinliği için faktör düzeyi bakılmalıdır. Burun içi DDVAP preparatları da kullanılabilir. Nazal uygulama için, 30 kg olan çocuk hastada, 150 μg'lık nazal spreyden tek doz önerilir. Bu doz yaklaşık 0,2 μg/kg'lık doza

eşdeğerdir. Doz 12-24 saatte bir tekrarlanabilir. Bu tekrarla birlikte taşiflaksi gelişir ve etkinliği azalır (60). Desmopressin kullanımının sıkça görülen yan etkileri arasında deride kızarma, hipertansiyon ve serbest su tutulması vardır. Bu son etki özellikle süt çocuklarında ve yaşlılarda şiddetli hiponatremiye ve sonuçta nöbet oluşumuna neden olabilir. Bu nedenle bu bireylerde serbest su sıvı alımı kısıtlanmalı ve serum sodyum düzeylerinin takibi yapılmalıdır.

2.1.6.3.2. Antifibrinolitik Ajanlar

Özellikle mukozal kanamalarda (oral kavite, gastrointestinal, menstrürel kanamalar) kullanılır. Traneksamik asit ve epsilon-aminokaproik asit mevcut kullanımda olan iki antifibrinolitik ilaçtır. Bunlardan sadece traneksamik asit ülkemizde bulunmaktadır. Oral yoldan sekiz saat arayla 20-25 mg/kg veya intravenöz 10 mg/kg kanamanın şiddetine göre 8-10 gün süre ile kullanılabilir. Oral mukoza kanamalarında veya dental işlemler sonrası lokal olarak uygulanabilir (35). Tromboz öyküsü olan hastalarda, idrar yolu kanamalarında ve protrombin kompleks konsantreleri ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır. Üriner sistem kanamalarında ise traneksamik asit kullanımı böbrek tübülüsleri içinde kan akımını engelleyerek pıhtı oluşumuna neden olacağından sakıncalıdır (61).

2.1.6.3.3. Fibrin Yapıştırıcılar veya Kapatıcılar

Fibrin kapatıcılar veya fibrin doku yapıştırıcıları olarak da bilinen fibrin yapıştırıcıları; trombin, fibrinojen ve bazen de Faktör XIII ve antifibrinolitik ajanlardan oluşur. Fibrin yapıştırıcılarının gerçek faydası devamlı veya bolus faktör konsantresi infüzyonlarıyla beraber verildiğinde görülmüştür. Oral cerrahi girişim bölgesine topikal fibrin yapıştırıcı uygulandıktan sonra 2 hafta süreyle traneksamik asitle ağızda gargara yapıp yutma yöntemi kullanılabilir (61, 62). Fibrin doku yapıştırıcıları ortopedik cerrahi uygulanan hemofili hastalarında kanamayı azaltmada da başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde viral inaktivasyon işlemi fibrin yapıştırıcılarda uygulanmıştır.

2.1.6.4. Replasman Tedavisi ve Profilaksi

Profilaksi; primer, sekonder ve tersiyer profilaksi olarak sınıflandırılır. Günümüzde **primer profilaksinin**, yaşa ve kanamaya göre iki ayrı tanımı mevcuttur. Yaşa göre primer profilaksi kanama olmaksızın en geç 2 yaşında başlanan profilaksidir. Kanamaya göre profilaksi ise bir eklem kanamasından sonra, ikinci kanama görülmeden başlanan profilaksidir. **Sekonder profilaksi**; sonraki yıllarda veya hedef eklem geliştikten sonra başlanan profilaksi şeklidir. **Tersiyer profilaksi;** yaş durumdan bağımsız olarak radyolojik veya fizik muayene ile artropati varlığı gösterilmiş olan bireylere uygulanan profilaksi şeklidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) "Hemofili hastalarında erken yaşta profilaktik tedavi başlatılmasının en uygun yaklaşım" olduğunu ifade etmektedir. Primer profilakside amaç atropati gelişimin, doku hasarını ve diğer ciddi kanamaların önüne geçmektir (63).

Profilaksi alıyor olmak hasarı geri döndürmez, bazen ilerlemeyi durduramayabilir. Bundan dolayı eklem hasarlanmasında profilaksinin başlanma zamanı önemlidir. Ancak erken yaşta primer profilaksi tedavisinin başlandığı çocukların eklem bulguları ile kanadıkça tedavi alan çocukların eklem bulguları MRG ile uzun dönem sonunda karşılaştırıldığında primer profilaksi alanlarda atropati oranının az olduğu bilinmektedir (64).

Hemofili A hastalarında kanama ataklarında Faktör VIII tedavisi kullanılır. Faktör VIII 1 İÜ/kg verildiğinde, plazma Faktör VIII düzeyi %2 artar, yarılanma ömrü 8-12 saattir. İlk verilecek, kilo başına yükleme dozu hesaplanır ve doz ayarlaması yapılır.

Verilecek Faktör VIII miktarı = [Hedeflenen faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 0.5 formülü ile hesaplanır.

Eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa bu yükleme dozunun yarısı 8-12 saatte bir tekrarlanır. Faktörler yavaş bolus şeklinde en az 5

dakikada uygulanmalı ve erişkinde 3 ml/dakika, çocukta ise 100 İÜ/ dakika maksimum doz olmalıdır ve bunu aşmamak gerekir.

Hemofili B de FIX'un dağılım hacmi FVIII'in yaklaşık iki katıdır ve yarılanma ömrü 24 saattir. 1 U /kg FIX uygulandığında plazma FIX düzeyini %1 artırır. Hedef faktör düzeyinin devam ettirilmesi için yükleme dozunun yarısı 18-24 saat aralıklarla verilmelidir.

Verilecek Faktör IX miktarı = [Hedef faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 1 formülü ile hesaplanır.

Uygulanan tedavide genel olarak; orta şiddetteki kanama durumlarında (hemartroz, kas içi kanama) Faktör VIII 20-25 İÜ/kg uygulanır, 12-24 saat içinde bulgular devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir. Ağır kanamalarda (MSS, cerrahi, ciddi travma vb.) Faktör VIII: Başlangıç 50 İÜ/kg, sonra 12 saat arayla 25 İÜ/kg, Faktör IX: Başlangıç 80-100 İÜ/kg, sonra 18-24 saat arayla 40-50 İÜ/ kg uygulanır. Tedavi süresi ortalama 10-21 gündür (49).

Kanama durumunda verilen faktör tedavileri, aralıklı olarak yapılabileceği gibi ağır kanamaların tedavisinde sürekli infüzyon olarak da verilebilir. Bu konu hakkında yapılmış randomize çalışmalar bulunmamasına rağmen, aralıklı tedavi ile karşılaştırıldığında %40'lara varan faktör tasarrufu sağladığı bildirilmektedir (65). İnfüzyon sırasında faktör düzeyinin belirli bir seviyede kalması, kanama kontrolü açısından avantaj sağlasa da, yakın takip ve sık faktör düzeyi ölçümü gerektirdiğinden tecrübeli merkezlerde uygulanmalıdır (66).

Tablo 3. Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma tedavisinin doz ve süresi (49)

Kanama yeri	**HEMOFİLİ A**		**HEMOFİLİ B**	
	Hedef düzey	Gün sayısı	Hedef düzey	Gün sayısı
Hemartroz	%40-60	1-2 gün yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	1-2 gün yanıt yeterli değilse daha uzun
İliopsoas kanaması	%80-100	1-2	%60-80	1-2
Başlangıç	%30-60	7-10 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun	%30-60	3-5 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun
Devam				
Kas içi kanaması (iliopsoas hariç**)**	%40-60	2-3 gün yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	2-3 gün yanıt yeterli değilse daha uzun
MSS/Kafa Travması				
Başlangıç	%80-100	1-7	%60-80	1-7
Devam	%50	8-21	%30	8-21
Boğaz/boyun				
Başlangıç	%80-100	1-7	%60-80	1-7
Devam	%50	8-14	%30	8-14
Sindirim sistemi				
Başlangıç	%80-100	1-6	%60-80	1-6
Devam	%50	7-14	%30	7-14
Üriner sistem	%50	3-5	%40	3-5
Derin kesi	%50	5-7	%40	5-7
Major cerrahi*	%80-100		%60-80	
İşlem öncesi	%60-80	1-3	%40-60	1-3
İşlem sonrası	%40-60	4-6	%30-50	4-6
	%30-50	7-14	%20-40	7-14

**Major cerrahi girişimler; Ortopedik işlemler, Gastrointestinal işlemler, Kardiyovasküler girişimler, Genitoüriner işlemler, Diş kökü kırıklarının gelişebileceği ve molar çekimler, Orofarengeal girişimler, Solid organ biyopsisi, Sünnet.*

2.1.6.5. Gen Tedavisi

Gen terapisiyle, bir kişinin hücrelerine, eksik bir protein üretmek için kullanılabilecek ekzojen DNA transfer edilir. Örnek olarak hemofili gibi monojenik bozukluklarda patolojik tip faktör geni dahil veya daha büyük aktivite veya daha uzun yarı ömür gibi gelişmiş özelliklere sahip modifiye edilmiş bir geni içerebilir. Hepatositler transdüksiyon için ideal bir hedef hücre olarak kabul edilir, çünkü karaciğer çoğu pıhtılaşma faktörünün (Faktör VIII için endotel hücreleri; faktör IX için hepatositler) sentez bölgesidir.

Hemofili gen terapisine son derece uygundur; bunun nedeni, eksik faktörün küçük bir miktarının bile üretilmesi (örneğin faktör düzeyini yüzde 0'lık bir alt seviyeden yüzde 5 seviyesine yükseltmek), hastalığı sık sık potansiyel olarak hayatı tehdit eden kanama durumdan kurtarmak için yeterli olabilir. Hafif faktör eksikliğinde kanama durumunu ve rutin faktör profilaksisi gereksinimini ortadan kaldırabilir. Faktör düzeyini yüzde 30 ila 40'ın üzerine çıkarmak, hastalığı iyileştirmeye eşdeğer olabilir. Faktör VIII veya Faktör IX için genin in vivo genetik modifikasyonun ardından modifiye edilmiş hücrelerin implantasyonu veya vektörlerin hastaya doğrudan enjeksiyonu kullanılarak iletilmesi için çeşitli teknolojiler kullanılabilir (49, 65, 66). Faktör VIII ve Faktör IX eksikliği olan deneklerin immünolojik toleransa sahip olduğu bir protein olan faktör FVIIa gibi by-pas edici vektörler de kullanılabilir. Böylelikle bolus FVIII veya FIX infüzyonu ile ilişkili inhibitör oluşumu riskinden kaçınarak, geniş bir hemofili modelinde FVIII / FIX-baypas eden bir ajan olarak sürekli olarak ifade edilen FVIIa'nın in vivo etkinliği ve güvenliği görülmüş olur (67, 68). Kullanılan yöntemlerden bağımsız olarak, gen terapisinin amacı normal faktör seviyelerini oluşturmak zorunda değildir; şiddetliden hafif hemofili fenotipine dönüşüm önemli bir gelişme sağlayacaktır.

2.1.6.6. Monoklonal antikorlar

Gen terapisinin yanı sıra, hemofili tedavisi için Emicizumab ve Concizumab gibi monoklonal antikorların geliştirilmesi ve uygulanması çok heyecan yaratmıştır. Emicizumab, aktif Faktör VIII molekülünün işlevini taklit eden, ancak

Faktör VIII'e yapısal veya immünolojik olarak benzemeyen ve dolayısıyla inhibitörlerden etkilenmeyen monoklonal bir antikordur. Ayrıca, mükemmel güvenlik ve tolere edilebilirliğe sahiptir, subkutan olarak uygulanabilir, 4 ila 5 hafta daha uzun bir yarı ömre sahiptir ve daha yüksek bir dozun uygulanmasıyla yıllık kanama oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, çalışmalar sırasında hiçbir anti-ilaç antikoru tespit edilmemiştir. Yine de, olumsuz sonuçlarından şüphelenilen hastalarda potansiyel yan etkileri ve tedavinin etkisini incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu çalışmalar devam etmektedir (69).

2.1.7. Tedavi Komplikasyonları

2.1.7.1. İnhibitörlerin Gelişimi ve Tedavi Yönetimi

Hemofili hastalarında tedavinin en büyük komplikasyonu inhibitörlerin gelişmesidir (70). İnhibitörler, etkisini nötralize eden Faktör VIII ve IX'a karşı yönlendirilmiş alloantikorlardır (IgG). Hemofili tedavisiyle ilişkili en ciddi komplikasyondur. Geçmişte yanıt veren bir hastada pıhtılaşma faktörlerinin infüzyonundan sonra kanamanın durmaması durumunda inhibitörlerin varlığından şüphelenilmelidir. İnhibitörler, infüze edilen faktör konsantresinin yarı ömrünü daha da kısaltır ve böylece verimlerini azaltır. Türkiye genelinde 2010 yılında tamamlanan ulusal inhibitör tarama projesinde tüm hemofili A grubunda %10, ağır hemofili A hastalarında %13 inhibitör gelişme oranı saptanmıştır. Hemofili B hastalarında ise risk çok düşüktür (%3). İnhibitör gelişimi için ilk 5 yaş veya ilk 20 faktör uygulama gün sayısı en riskli dönemdir. İnhibitör gelişiminin ortanca yaşı, ağır hemofilide üç yıl veya daha az iken, hafif veya orta derecede hemofilide 30 yıla yakındır. Hafif veya orta derecede hemofili inhibitörleri baskın olarak mukokutanöz bölgelerden kanamaya neden olur. Bir inhibitörün mevcudiyetinin teyidi, Nijmegen tarafından modifiye edilmiş Bethesda testi yoluyla yapılır.

Hastanın %100 olan FVIII düzeyini %50 oranında azaltan inhibitör aktivitesi "Bethesda Unitesi/mL" olarak tanımlanır. İnhibitörler tarama testleriyle ortaya konulabilir. İnhibitörün düzeyi ise Bethesda Testi ile saptanır. Bethesda testi ile tespit edilen normalin üst sınırı ("cut-off" değeri) 0,6 BU/mL'dir. Tespit edilen inhibitör

düzeyi üst sınırı aşmış ise inhibitör yönünden pozitif kabul edilir. İzlem sürecinde inhibitör düzeyi 5 BU/mL' yi aşmıyorsa düşük yanıtlı inhibitör (Low responder-LR) adı verilir. Düşük inhibitörlü hastaların yaklaşık %50 'sinde izlem sürecinde inhibitör kaybolabilir (geçici inhibitör). Faktör VIII uygulaması ile inhibitör düzeyi >5 BU/mL oluyorsa yüksek yanıtlı inhibitör (High responder-HR) adını alır.

Çocuklar ve yetişkinler, inhibitörlerin gelişimi için sık sık taramaya alınmalıdır. Çocuklar için inhibitörler, 20 maruz kalma gününe kadar her beş maruziyet gününde bir, 21 ile 50 maruz kalma günü arasında on günde bir, 150 maruz kalma gününe kadar yılda en az iki kez, ameliyattan önce veya yeni bir faktör konsantresine geçerken tarama yapılmalıdır. Beş günden fazla süren ve son infüzyondan sonraki dört hafta içinde yoğun tedavi gören tüm hastalarda ölçülmelidir. Ameliyat sonrası kanama olursa ve isteğe bağlı tedaviye yanıt uygun değilse, inhibitörlerin varlığı değerlendirilmelidir. İnhibitörler ayrıca düşük yanıt veren ve yüksek yanıt veren olarak alt sınıfa ayrılır. Yüksek yanıt veren inhibitörler genellikle zamanla devam eder. Uzun süre tedavi edilmezse, seviyeler düşebilir veya tespit edilemez hale gelebilir, ancak faktörün tekrar verilmesi sırasında aktif hale gelirler ve infüzyonu etkisiz hale getirebilirler. Titreler azalabilir, ancak hasta tekrar faktör ürünlerine maruz kaldığında titreler maruz kaldıktan sonraki 3 ila 5 gün içinde yükselebilir. Düşük yanıt veren titre inhibitörleri genellikle geçicidir, altı ay içinde kaybolur ve hasta faktör ürünlerine tekrar maruz kaldıktan sonra tekrar ortaya çıkmaz.

İnhibitör varlığı olan hastalarda akut kanama epizodlarının tedavisi, mümkün olan en kısa sürede hemofili merkezine danışarak başlanır. Bazı tedavi yöntemleri arasında, sınırlı olunmayarak, daha yüksek bir faktör konsantresi, aktive edilmiş rekombinant faktör VIIa ve protrombin faktörü kompleks konsantreleri bulunmaktadır. Hemofili inhibitörlerinin yok edilmesi bir hasta immün tolerans indüksiyonu (İTİ) ile de mümkündür (71). Şimdiye kadar, immün indüksiyonunun, inhibitörleri ortadan kaldırmak için kanıtlanmış tek etkili bir tedavi olduğu bulunmuştur. Bu protokol, faktör VIII ile tekrarlanan ve sık infüzyon içerir. İmmün tolerans tedavisi alan hastalar tipik olarak haftalar hatta yıllar boyunca günlük doz faktör konsantrasyonu alırlar. Bazı hastalara tedavi sırasında immünosüpresif ilaçlar da verilebilir, bu da onları enfeksiyonlara daha yatkın hale getirebilir. Bu terapinin

amacı, vücudun faktör infüzyonlarını tolere etmek için kullanılmasını sağlamak ve önceden kurulmuş antikor tepkisini aşağı çekerek bir bağışıklık tepkisinin önüne geçmektir. İmmün tolerans indüksiyonu hemofili A hastalarının yaklaşık %70'inde ve hemofili B hastalarının %30'unda mevcut inhibitörleri giderebilir. Bir diğer umut verici terapi, şu anda incelenmekte olan ve inhibitörleri olan hemofili hastalarının tedavisinde çok umut vaat eden monoklonal antikorlardır. Bu potansiyel fayda, emisizumab gibi monoklonal antikorların aktif faktör VIII molekülünün işlevini taklit etmesi, ancak faktör VIII'e yapısal veya immünolojik olarak benzememeleri ve dolayısıyla inhibitörlerden etkilenmemesidir (69).

İnhibitör gelişen hastalarda tedavi prensibi: İnhibitörlü hastalarda kanamayı durduran diğer bir adıyla hemostazı düzenleyen tedavi yaklaşımı, koagülasyon kaskadında aşma özelliği gösteren ajanları (by-pass) kullanmaktır. Bu ilaçlar, FVIII veya FIX'dan bağımsız olarak FXa aktivitesi oluşturduklarından, koagülasyon kaskadının ana yolunu aktive ederek fibrin pıhtısının oluşmasına ve böylelikle de inhibitörlü hastalardaki kanamaların durdurulmasında etkin olmaktadırlar (72, 73). Faktör IX'a karşı inhibitör sıklığı, Faktör VIII'de görülenin aksine düşüktür ve oran olarak %2-3 civarındadır. İnhibitörlü hemofili B hastalarında aPCC ve rFVIIa gibi by-pas edici ajanlar, hemostatik etkinliğe sahiptir. Kullanımları ve dozajları, inhibitörleri olan hemofili hastalarının tedavisi ile aynıdır. İmmün tolerans indüksiyonu, inhibitörlü hemofili B hastalarında sınırlı bir başarı elde etmiştir. Bununla birlikte, tipik olarak FIX konsantrelerine anafilaksi öyküsü olan birçok hemofili B hastasında, İTİ çabasının sona ermesini için uygulanan, sık, yüksek dozda koagülasyon FIX konsantrelerine yanıt olarak nefrotik sendrom geliştirir. Daha yakın zamanlarda, mikofenolat mofetil, deksametazon ve immünoglobulin ile kombinasyon halinde rituksimabın (anti-CD20 antikoru) bazı olgularda İTİ ile birlikte başarılı olduğu gösterilmiştir (4).

Eğer inhibitörlü hastanın inhibitör titresi (BÜ/ml) bilinmiyorsa; by-pass yapıcı ajanlardan (rFVIIa veya aPCC) birinin tercih edilmesi önerilmektedir. Abondan ve şiddetli kanamalarda her 2 ilacın ardışık veya kombine tedavide kullanımı da önerilmektedir (74).

Düşük titreli (<5 BÜ/ml); hastalarda tedavide FVIII kullanılabilir. Günlük 2 veya 3 dozda inhibitörsüz dönemde kullanılan FVIII dozundan 2-3 kat yüksek dozlarda (genellikle 50-100 İÜ/kg) FVIII uygulanması gerekir. Tedavi sonrasında yüksek inhibitör gelişme riski (inhibitör titresinin >5 BÜ/ml görülmesi) riski %30 dolayındadır. Bu durum söz konusu olursa FVIII tedavisinin durdurulması gerekir.

FVIII tedavisiyle hemostaz sağlanıyorsa ve inhibitör titresi <5 BÜ/ml'de seyrediyorsa kanamalarda FVIII kullanılmaya devam edilebilir. Tedaviler sırasında FVIII ölçümleriyle hastanın takibi yapılabilir.

Yüksek titreli (≥5 BÜ/ml); hasta grubunda kesinlikle by-pas edici ilaçlardan biri tercih edilmelidir.

İnhibitörlü Hastalarda Kanamalarda Profilaktik Yaklaşım: Literatürde her iki baypas edici ilaç ile de başarılı profilaksi uygulamaları mevcuttur. Bu ilaçların özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Sık kanayan olgularda kanama sayısının azaltılması ve hasta ile ailesinin yaşam kalitesinin arttırılması açısından yararlı olabilir. Ülkemizdeki geri ödeme sistemi aPCC için kullanıma izin vermektedir. Haftada 4.500 İÜ'lik dozun aşılmaması kaydıyla hastalarda haftada 2 veya 3 kez 50-75 İÜ/kg dozlarda kullanılabilir. Hastada yeni kanama olmasını beklemeden en az 6 ay süreyle kullanılması önerilir (75). Ülkemizde henüz profilaksi için endikasyonu ve geri ödemesi olmayan rFVIIa için avrupa ülkelerinde uygulanan doz 90-270 µg/kg/gün'dür. Ülkemizde rFVIIa için ise endikasyon dışı kullanım onayıyla hastalarda kullanılabilmektedir.

Tablo 4. Baypas edici ilaçların özellikleri (76)

Baypas edici ilaçlar	Rekombinant FVIIa	Aktive PCC kompleksi
Ticari ismi	NovoSeven (Novo Nordisk)	FEIBA (Baxter)
Kaynağı	Rekombinant	Plazma kaynaklı
Etki mekanizması	rFVIIa ile DF veya aktive trombositte	FXa ve Protrombin ile
Doz ve günlük üst sınır dozları	90 µg/kg, iki-üç saatte bir hemoztaz sağlayıncaya kadar	50-100 İÜ/kg 6-12 saat aralarla (maksimum tek doz 100 İÜ/kg, en yüksek günlük doz 200 İÜ/kg)
Hayatı tehdit eden kanamalarda	Her 2 saatte bir 90 µg/kg hemostaz sağlanana kadar	8-12 saatlik aralarla 50-100 İÜ/kg, en yüksek doz 200 İÜ/kg, hemostaz sağlanana kadar
Uygulama süresi	Damar içi bolus enjeksiyon ve 2-5 dakikada uygulanmalıdır	Uygulanana doz bağlı olarak 25-50 dakika yavaş infüzyon
Traneksamik asitle birlikte kullanım	Gereğinde birlikte kullanılması önerilir.	Birlikte kullanılması önerilmez.
Başarı oranı	%79-92	%64-91

İmmün Tolerans İndüksiyon Tedavisi: Bu tedavinin temel prensibi belli aralarla ve düzenli olarak Faktör VIII infüzyonu uygulayarak hastanın immun açıdan "toleranslı" hale getirilme çabasıdır. İmmün tolerans indüksiyon HR tipte inhibitörü olan hastalarda öncelikle denenmesi kuvvetle önerilir. Spontan veya FVIII replasman tedavisine devam edilmesiyle LR tipte inhibitörlerin yok olması mümkündür. Altı aylık izlem süresi sonrası dikkatle değerlendirilmelidir. Uygulanan Faktör VIII tedavisiyle kanama kontrolü sağlanamıyorsa ve 6 aylık izlemde inhibitör kaybolmamışsa İTİ önerilir. Başarı şansını arttırmak için bazı koşulları yerine getirmek gerekir. İnhibitör geliştiğinde hastada kullanılan Faktör VIII preparatının İTİ uygulaması sırasında da kullanılması önerilir. Hastalarda İTİ tedavisine hemen başlanmamalı ancak düzensiz FVIII infizyonundan kaçınılmalıdır.

Literatürde tanımlanan başlıca iki farklı İTİ yaklaşımı mevcuttur. Her 2 yaklaşım arasındaki temel fark uygulama zamanlaması ve kullanılan doz miktarıdır.

Yüksek doz olarak 100-150 İÜ/kg Faktör VIII dozu 12 saat aralarla kullanılan Bonn protokolü ve 20-50 İÜ/kg dozlarda haftada 2-3 gün Faktör VIII kullanılan düşük doz yaklaşımı. Ancak yapılan yeni bir randomize kontrollü çalışmada yüksek ve düşük dozda İTİ arasında başarı oranı farklı olarak bulunmamıştır. Tedavide maliyet ve hasta rahatlığı açısından daha düşük doz yaklaşımını tercih etmek daha uygun olabilir (77-79).

2.1.7.2. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Hemofili hastalarında AİDS ilk kez 1981 yılında tanımlanmıştır ve 1984 yılına kadar hemofili A ve hemofili B hastalarında bu oran %50-90 oranında HIV seropozitif olmuştur. Bu enfeksiyon plazma kaynaklı devamlı faktör replasmanı alan gurupta gelişmiştir. Faktör VIII konsantrelerinin üretim gidişatında 1984 yılında viral seyreltme için yüksek ısıda kurutma ve pastörizasyon teknikleri devreye sokulmuştur. Bundan kısa bir süre sonra solvent deterjanla muamele geliştirilmiştir. Tüm bu işlemler 1980'li yılların sonlarında Faktör IX konsantrelerinin üretimine de eklenmiştir. Sıkı viral tarama protokolleri kapsamlı donör dışlama programları ile birleştirildiğinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980'li yılların sonlarından bu yana viral seyreltme yöntemleri ile elde edilen plazma kökenli pıhtılaşma faktörü konsantreleri ile belgelenmiş herhangi bir HİV veya HCV serokonversiyonu olmadığını göstermiştir. Rekombinant faktör konsantrelerin üretim hattına çıkmasıyla serokonversiyon tamamen ortadan kaldırılmıştır. Ancak bu viral seyreltme yöntemleri sadece HIV, HCV ve hepatit B virüsü (HBV) gibi lipid zarflı virüslere karşı etkiliyken parvovirüs B19, hepatit A virüsü (HAV) veya Creutzfeld-Jakob prionlarına karşı etkili olmadığı görülmüştür (80).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu tez çalışmamıza, Ocak 1998 – Aralık 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniğine başvuran ve hemofili tanısı almış 123 çocuk hasta dahil edildi. Hastalarımızın tamamı 18 yaşından küçük ve gün almamıştı. Hastalarımız Faktör VIII veya Faktör IX eksikliğine göre hemofili A ve hemofili B olarak sınıflandırıldı. Daha sonra eksik olan faktörün düzeyine göre hafif hemofili, orta hemofili ve ağır hemofili olarak alt sınıflara ayrıldı. Bu sınıflamada faktör düzeyi normalin %5-%40 arasında olanlar hafif hemofili, normalin %1- %5 arasında olanlar orta hemofili, faktör düzeyi normalin ≤%1'inden az olanlar ise ağır hemofili olarak adlandırıldı.

Hastaların ilk geliş nedeni, aile öyküsü, atropatik ekleme yönelik cerrahi veya radyoizotop tedavi uygulanan hastalar ve eşlik eden diğer kanama bozukları (İTP), profilaksi oranları, hemofili tipleri (A ve B) ve klinikleri (hafif, orta ve ağır) arasında karşılaştırma yapıldı.

Hastaların her 6 ayda bir kontrollerinde faktör inhibitör düzeylerine bakıldı. İnhibitör gelişimi içinse cut off değeri 0,6 BU/mL olarak belirlendi. Düşük titre <5 BU/mL olarak kabul edildi. İnhibitör gelişmiş hastaların takiplerinde herhangi bir zamanında bu cut off değerini aşmış olmaları gerekli kılındı; fakat hastanemizde inhitör düzeyi <5 BU/mL altında olan değerler ölçülemediği için dış merkezde bakılmış olan değerler dikkate alındı. Klinik ve faktör sonrası laboratuvar durumu inhibitör varlığını düşündüren hastalarımızda resmi olarak hastanemiz laboratuvarlarında elde edilmiş bir inhibitör düzeyi yoksa bu hastalar dış merkezde inhibitör baktırmaları sağlandı.

Yine hastane sisteminden hastalarımızın çalışılmış olan tetkiklerine, sistemde olmayanlar için hastane evrak dosyalarından bakılarak faktör düzeyleriyle birlikte inhibitör düzeylerine, tam kan tetkiklerine, bazı biyokimyasal tetkiklere (Demir, Demir bağlama, Ferritin), koagülasyon parametrelerine bakıldı.

Klinik değerlendirme olarak yine hastanemizin görüntüleme alt yapısında kullanılan Enlil sisteminden hastalarımızın görüntülemelerine ve varsa raporlarına (İKK varlığı, psödotümör, batın içi kanama, hemofilik atropati varlığı, iliopsoas kanaması vb.) bakıldı.

Tedavide primer profilaksi başlanan hastamız yoktu. Kanadıkça tedavi verilen fakat sonrasında ayda 3'ten fazla kanaması olan, hedef eklem oluşan veya hayatı tehdit eden kanama durumlarında sekonder profilaksiye geçildi. Bu hastalarımız da tanı konulduktan profilaksiye geçinceye kadar günleri ayrıntılı olarak incelendi. Haftada verilen profilaksi günleri ve tanı konulduktan sonra profilaksiye kadar geçen süre kaydedildi.

Tanı konulmadan önce gerçekleşen kanamalarda hemofili tipi bilinmediği için faktör seviyeleri çıkıncaya kadar kanama kontrolüne yönelik TDP verilmesi ve kan transfüzyonu uygulanması nedeni ile yılda 1 kez olmak üzere hepatit markırları ve viral serolojileri de tarandı.

İlk başvuru anında anemisi olan veya kanama atakları sonrası yaşa göre hemoglobin düşüklüğü saptanan hastalarda istenen tetkikler kayıt edildi.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi hematoloji ve biyokimya laboratuvarının referans aralıkları yapılan testlerde kullanıldı. Yapılan tetkikler için referans aralıkları aşağıdaki gibiydi;

Fe: 30-157 µl/dl	aPTT: 26-36 sn
Fe Bağlama Kapasitesi: 150-450 µl/dl	PT: 12-16,5 sn
Ferritin: 13-150 ng/ml	
Trombosit: 150-450 10 '3/ul	

3.2. Etik Kurul Onam Formu

Bu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.11.2019 tarihli 54 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri Atatürk Üniversitesi veri sisteminden indirilerek SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM) istatistik yazılım paketiyle yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edildi. Kategorik değişken veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir

4. BULGULAR

Tez çalışmamız tek grup olarak dizayn edilmiş olup, hastalarımızın tümü çocuk yaş grubunda bulunmaktaydı. Çalışmaya toplam 123 hasta alındı. Hastalarımızın ortalama yaşı 48,46±45,8 ay (Aralık 1- 180 ay) olarak bulundu. Hastaların yalnızca biri kız idi. Hastalarımız eksik olan faktör seviyesine göre Hemofili A ve B olmak üzere tanımlandı. Hastalarımızın %78'i (n=96) hemofili A, geri kalan %22'si ise (n=27) hemofili B olarak gruplandırıldı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların tipler arasındaki dağılımı ve yaş ortalaması

Veriler/Tipler	Toplam	Hemofili A	Hemofili B
N (%)	123 (100)	96 (78)	23 (%22)
Yaş ortalaması (min-max)	48,46 ± 45,8 ay (1- 180 ay)	48,1±45,33 ay (1-180 ay)	49,70±48,56 ay (5-168 ay)

Çalışmamız da hastaların faktör düzeylerine göre hafif, orta ve ağır hemofili olmak üzere 3 sınıfa ayrıldı. Hemofili hastalarının faktör düzeylerine göre dağılımı Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastalarımızın klinik sınıflamaları ve hemofili tipleri arasındaki dağılımı

	Ağır Hemofili	Orta Hemofili	Hafif Hemofili
Hasta sayıları	%58,5 (n=72)	%24,3 (n=30)	%17,2 (n=21)
Hemofili A	%46,3 (n=57)	%17,1 (n=21)	%14,6 (n=18)
Hemofili B	%12,2 (n=15)	%7,3 (n=9)	%2,5 (n=3)

Çalışmada hastalık tipine göre geliş anındaki tanı yaşı (ay) ve ağırlık derecesine göre dağılımı şu şekilde idi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların tanı yaşlarının hemofili tipi ve klinik sınıflamaya göre dağılımı

Hasta sayıları	Ağır Hemofili	Orta Hemofili	Hafif Hemofili
Hemofili A (n=96)	32,3±33,3 ay (1-120)	63,5±50,7 ay (9-180)	80±50,8 ay (4-166)
Hemofili B (n=27)	42±51,3 ay (5-168)	56,3±39,7 ay (12-120)	68,3±68,9 ay (9-144)

Hastalarımızın %100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya azaltan inhibitör aktivitesi "Bethesda Unitesi/mL" olarak tanımlandı. İnhibitör gelişimi içinse cut off değerimizi 0,6 BU/mL olarak belirledik. Bu değerin üzerindeki seviyeler inhibitör gelişmiş olarak tanımlandı. Buna göre hastalarımızın %95,9'unda (n=118) inhibitör düzeyi negatif olarak geldi. İnhibitör gelişmiş olarak kabul edilen hastalarımızın oranı ise %4,1 idi (n=5). İnhibitör gelişen hastalarımız hemofili A tanılı ve faktör düzeyine göre hepsi ağır tipte idi. İnhibitör gelişen hastaların klinik olarak (ağır, orta ve hafif) sınıflandırılmış hemofili gruplarında dağılımı ise şu şekildedir (Tablo 8).

Tablo 8. İnhibitör gelişen hastaların klinik hemofili sınıfları arasındaki dağılımı

İnhibitör durumu	**Ağır Hemofili A**	**Orta Hemofili A**	**Hafif Hemofili A**
İnhibitör + (n=5)	%100 (n=5)	%0 (n=0)	%0 (n=0)
İnhibitör - (n=118)	%56,77 (n=67)	%25,42 (n=30)	%17,79 (n=21)

Hastalarımızda inhibitör pozitifliği sıklığı %9,6 olarak saptandı. İnhibitör pozitifliği olan 5 hastanın inhibitör düzeyleri; 26,8 BÜ/ml, 13,7 BÜ/ml, 8 BÜ/ml, 41 BÜ/ml ve 5,8 BÜ/ml olarak sıralandı. İnhibitör gelişen hastalarımızın hepsi ağır hemofili A hastası olup, öncesinde antihemofilik faktörle tedavi edilmiş hastalardı. İnhibitör gelişen hastalarımızın 1'i hariç hepsi öncesinde profilaksi almayıp, kanadıkça tedavi alan gruptaydı. Bu hastalarda inhibitör gelişimi ortalama olarak 23,6 ±4,9 faktör kullanım günü arasında saptandı. İnhibitör pozitif olan hastalarımızın bir tanesi (%20) rekombinant FVIII preparatı, 4 tanesi (%80) plazma kaynaklı Faktör VIII preparatlarıyla tedavi edilmişlerdi. Sekonder profilakside 4 hastada rFVIIa kullanılmış 1 hastada (13,7 BU) profilakside yüksek doz faktör tedavisi verildi, sonraki takiplerinde inhibitör düzeyi gerilemesiyle plazma kaynaklı sekonder profilaksiye devam edildi. Rekombinant faktör ile kanadıkça tedavi alan 1 hasta da beyin kanaması saptanmış ve sekonder profikasiye geçildi. Sonraki poliklinik dosya takibinde kanama kontrolünde güçlük çekilmesi ve hastanemizde bakılan inhibitörleri negatif izlenmesiyle, dış merkezde faktör inhibitörü çalışıldı. İnhibitör düzeyi > 5BU saptandı. Bunun üzerine üzerine rFVIIa'ya geçildi. İnhibitör titresi sonraki kontrolerinde negatif izlenmesiyle tekrar rekombinant faktör ile sekonder profilaksiye devam edildi. Bu hastaların 3'ünde hedef eklem var olup, hemofilik artropati 2 olguda gelişmişti.

Olguların birinde inhibitör saptanmasından önce İKK ve diğerinde ise iliopsoas kanaması gelişmişti ve her ikisine de yoğun faktör kullanıldı. Diğer üç hastada inhibitör gelişiminden önce yoğun faktör kullanımı yoktu. Hemofilik atropati gelişen ve inhibitörü pozitif olan iki hastadan birinin sağ dizine diğerini sol dizine komplikasyonsuz bir şekilde RAS uygulandı. Yüksek titreli inhibitör saptanan hastalar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Yüksek titreli inhibitörlü olguların özelikleri

Hasta no					
	1	2	3	4	5
Tanı yaşı (Ay)	10	34	48	2	3
FVIII düzeyi (%)	<%1	<%1	<%1	<%1	<%1
İnhibitör düzeyi (BU)	26,5	13,7	8	41	5,8
İnhibitör öncesi kullanılan faktör kökeni	Plazma	Plazma	Plazma	Plazma	Rekombinant
İnhibitör öncesi faktör kulanım günü	20	32	22	20	24
Ağır kanama yeri	Yok	İliopsoas	Yok	Yok	İKK
Proflaksi durumu	Feiba	FVIII	Feiba	Feiba	Feiba
İnhibitör öncesi profilaksi	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

Profilaksi alan ve almayan hastalarda inhibitör gelişimi yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (P=0,2) (Tablo 10).

Tablo 10. Sekonder profilaksi alanlarda inhibitör gelişenlerin dağılımı

		İnhibitör	
		Pozitif	Negatif
Sekonder profilaksi	**Evet**	5	72
	Hayır	0	46
Toplam		5	118
P		0,2	

Hastalarda kullanılan plazma kaynaklı ve rekombinant faktör türlerinin inhibitör gelişiminde etkisinin olup olmadığına bakıldığında anlamlı ilişki bulunmadı (P=0,59) (Tablo 11).

Tablo 11. Kullanılan faktör tipinin inhibitör gelişimine etkisi

		Faktör tipi	
		Plazma	Rekombinant
İnhibitör	**Negatif**	99	19
	Pozitif	4	1
	Toplam	103	20
	P	0,59	

Hastalarımızın koagülasyon parametreleri ve tam kan değerleri çalışılıp aPTT, PT, hemoglobin ve trombosit sayıları dökümante edildi. Koagülasyon parametreleri çalışılan 123 hastamızın hepsinde PT değeri normal sınırlarda iken aPTT değeri referans aralığının üzerinde bulunmuştur.

Hastalarımızın koagülasyon parametrelerindeki anormallikler Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastalarımızın koagülasyon tetkiklerindeki bulgular

	aPTT değeri		**PT değeri**	
	Hasta sayısı	Tespit edilen hasta (%)	Hasta sayısı	Tespit edilen hasta (%)
Yüksek değerler	123	100	123	0
Normal Değerler	123	0	123	100

Normal Değerler: aPTT: 26-34 sn, PT: 12-16,5 sn

Hemofili hastalarında kanamaya sekonder demir eksikliği anemisi, reaktif trombositoz görülmesi sık rastlanmasa da olasıdır. Hastaların demir eksikliğine yönelik alınan tetkiklerinde hemoglobin, demir, demir bağlama, ferritin düzeyleri kontrol edildi. Yaşa göre değerlendirilen hemoglobin düzeyinin düşük olduğu görülen

19 hastada anemi tespit edildi. Demir düzeyi hastaların 22'sinde referans aralığının altında, 19'unda normal sınırlarda idi.

Hemogram bakılan 121 hastanın trombosit sayıları değerlendirildiğinde, 81 hastada normal, 2 hastada düşük ve 36 hastada yüksek olduğu görüldü.

Ailede hemofili öyküsü, 123 hemofili hastanın 91'inde (%73,2) varken, 32'inde (%26,8) yoktu.

Hastalarımızın ilk başvurudaki en sık yakınması ciltte morluktu. Hastalarının tanılarına göre ilk başvuru yakınmaları aşağıdaki tablolarda yer almıştır (Tablo 13 ve Tablo 14).

Tablo 13. Hemofili A hastalarının hastalık şiddetine göre ilk başvuru yakınmaları

	Toplam (n=96)	**Hafif Hemofili A (n=18)**	**Orta Hemofili A (n=21)**	**Ağır Hemofili A (n=57)**
	Hasta Sayısı			
Ağız içi ve diş eti kanaması	11	1	3	7
Ciltte morluk	41	11	4	26
Burun kanaması	11	2	4	5
Eklem şişliği	13	2	5	6
Kanlı kusma	1	0	0	1
Yumuşak doku şişliği	9	0	2	7
Operasyon öncesi tespit	3	1	0	2
Sünnet sonrası kanama	6	1	3	2
Apendektomi sonrası kanama	1	0	0	1

Tablo 14. Hemofili B hastalarının hastalık şiddetine göre ilk başvuru yakınmalar

	Toplam (n=27)	**Hafif Hemofili B (n=3)**	**Orta Hemofili B (n=9)**	**Ağır Hemofili B (n=15)**
	Hasta sayısı			
Ağız içi ve diş eti kanaması	3	0	1	2
Ciltte morluk	11	0	4	7
Burun kanaması	2	1	1	0
Eklem şişliği	4	1	1	2
Kanlı kusma	0		0	0
Yumuşak doku şişliği	5	0	2	3
Operasyon öncesi tespit	1	1	0	0
Sünnet sonrası kanama	1	0	0	1
Apendektomi sonrası kanama	0	0	0	0

Hastaların ilk geliş şikâyeti ile inhibitör gelişimi arasında ilişki değerlendirildiğinde; geliş şikâyetinin inhibitör gelişiminde öneminin olmadığı görüldü, istatiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (p=0,96) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların ilk geliş şikâyetine göre inhibitörlü olguların dağılımı

		İnhibitör	
		Negatif	Pozitif
Geliş şikâyeti	Ağız içi kanama	13	1
	Apendektomi sonrası kanama	1	0
	Burun kanaması	12	1
	Ciltte morluk	50	2
	Eklem şişliği	17	0
	Kanlı kusma	1	0
	Kas içi şişlik	13	1
	Asemptomatik/Operasyon öncesi tespit edilen	4	0
	Sünnet sonrası kanama	7	0
	Toplam	118	5
	P	0,96	

İlk başvurudaki kanama yerlerinin sistemlere göre sınıflandırılması Tablo 16'de görülmektedir. Sistemsel olarak sınıflandırılmayan 5 hasta operasyon öncesi aktif şikâyeti olmayıp rutin tetkiklerinde aPTT değeri uzamış olup tanı alan ve operasyon sonrası kanama şikâyetiyle tetkik edilip tanı olan hastalardır.

Tablo 16. İlk başvuru sırasındaki kanama odaklarının sistemlere göre sınıflandırılması

	Toplam (n=123)	**Ağır Hemofili A (n=57)**	**Orta Hemofili A (n=21)**	**Hafif Hemofili A (n=18)**	**Ağır Hemofili B (n=15)**	**Orta Hemofili B (n=9)**	**Hafif Hemofili B (n=3)**
	Hasta sayısı						
GÜS	7	2	3	1	1	0	0
Baş boyun	27	12	7	3	2	2	1
Cilt ve Eks.	83	39	11	13	12	7	1
GİS	1	1	0	0	0	0	0
SSS	0	0	0	0	0	0	0
Snf.	5	3	0	1	0	0	1

GİS: Gastrointestinal sistem, GÜS: Genitoüriner sistem, SSS: Santral sinir sistemi, Eks: Ekstremite, Snf: Sınıflandırılmayan

Hemofili A tanılı hastaların 21'inde (%17), hemofili B tanılı hastaların 7'sinde (%5,6) hayatı tehdit eden kanama tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda hemoglobinde belirgin düşmeye neden olan kanama 13 hastada (%10,57) görüldü. Hayatı tehdit eden kanamalı hastaların içinde GİS kanaması 1 hastada, İKK 4 hastada, iliopsoas kanaması 12 hastada, batın içi kanama (overyel kiste bağlı, travma, apendektomi sonrası) 3 hastada ve 5 hastamız da 1'den fazla hayatı tehdit eden kanama geliştiği görüldü.

Tablo 17'de hafif hemofili B ile ilgili hayatı tehdit eden kanama verisi olmadığı için eklenmemiştir.

Tablo 17. Hayatı tehdit eden kanama nedenlerinin hemofili tiplerine göre dağılımı

	Toplam	Ağır Hemofili A (n=57)	Orta Hemofili A (n=21)	Hafif Hemofili A (n=18)	Ağır Hemofili B (n=15)	Orta Hemofili B (n=9)
	Hasta sayısı					
Hb'de düşmeye neden olan kanama	13	8	1	1	2	1
İKK	4	3	0	0	0	1
İliopsoas Kanaması	12	4	3	1	2	2
GIS Kanaması	1	1	0	0	0	0
Batın içi kanama	3	2	0	0	0	1
Birden fazla hayatı tehdit eden kanama geçiren	5	3	1	0	0	1

Hb: Hemoglobin, GİS: Gastrointestinal sistem, İKK: İntrakraniyal kanama

Hayatı tehdit eden kanama sıklığı ile hemofili tipleri (A, B) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hemofili tiplerinde hayatı tehdit eden kanamanın öneminin olmadığı görüldü, istatiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (p=0,417) (Tablo 18).

Tablo 18. Hayatı tehdit eden kanama geçirenlerin hemofili tipine göre dağılımı

	Hastalık tipi	
	Hemofili A	Hemofili B
Hayatı tehdit eden k. Evet	21	7
Hayır	75	20
Toplam	96	27
P	0,417	

Hastalarda hayatı tehdit eden kanama sıklığı ile hastalığın şiddeti (Ağır, orta ve hafif) ilişkisi karşılaştırıldığında; hayatı tehdit eden kanamaların sıklığı ağır, orta ve hafif hemofilide benzer olduğu görüldü ve bu da istatiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,197) (Tablo 19).

Tablo 19. Hayatı tehdit eden kanama geçirenlerin hemofili şiddetine göre dağılımı

		Hastalık şiddeti		
		Ağır	Orta	Hafif
Hayatı tehdit eden k.	**Evet**	20	6	2
	Hayır	52	24	19
Toplam		72	30	21
P		0,197		

Hayatı tehdit eden kanamalardan iliopsoas kanaması ile hemofili tipleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; anlamlı ilişki bulunmadı (P= 0,31).

Hepatit B, C ve HIV serolojisi çalışılan 69 hastadan sadece orta hemofili A tanısıyla takip edilen 1 hastada HBsAg pozitifliği saptandı.

Primer profilaksi alan hasta yoktu. Sekonder profilaksi 77 hasta, kanadıkça faktör tedavisi alan 45 hasta ve 1 hastanın dosya verilerinde sekonder profilaksi açısından önerilmiş fakat ailenin kullanmak istemediği görüldü. Sekonder profilaksi alan hastaların tanı yaşı ortalaması 35,36± 37,88 ay (1- 180 ay) idi ve hiçbirinde inhibitör de gelişmemişti. Sekonder profilaksi en sık başlanma sebebi olarak 44 hastada (%57) sık tekrarlayan kas içi kanamalar, ikinci sıklıkta 19 hastamızda sık tekrarlayan hemartrozlar ile ilişkili olarak görüldü. Tanıdan ortalama 55,9± 44,53 ay (2- 168 ay) sonra sekonder profilaksi başlandığı görüldü.

Sekonder profilaksi başlanma nedenlerinin hastalık klinik tiplerine göre dağılımı Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Sekonder profilaksi başlanma nedenlerinin hastalık klinik tiplerine göre dağılımı

	Toplam (n=77)	**Ağır Hemofili A (n=57)**	**Orta Hemofili A (n=21)**	**Ağır Hemofili B (n=15)**	**Orta Hemofili B (n=9)**
	Hasta sayısı				
Sık tekrarlayan kas içi kanama	38	26	4	5	3
Hedef eklem	18	7	3	6	2
İliopsoas kanaması	8	5	3	0	0
Sık tekrarlayan eklem kanaması	7	6	0	1	0
İKK	3	3	0	0	0
Batın içi kanama	2	1	0	0	1
Sık tekrarlayan burun kanaması	1	1	0	0	0

İKK: İntrakranyal kanama

Profilaksi alan hastaların hemofili şiddeti (Ağır, orta ve hafif) ile ilişkisi karşılaştırıldığında; profilaksi oranın ağır hemofili hastalarında daha yüksek olduğu görüldü ve bu da istatistiksel olarak anlamlı idi (P=0,001) (Tablo 21).

Tablo 21. Sekonder profilaksi alanların hemofili şiddetine göre dağılımı

		Hastalık şiddeti		
		Ağır	Orta	Hafif
Sekonder profilaksi	**Evet**	61	16	0
	Hayır	10	14	21
Toplam		71	30	21
P		0,001		

Profilaksi alan hastaların hemofili tipleri (A, B) ile ilişkisi karşılaştırıldığında; profilaksi oranın hemofili B hastalarında daha yüksek olduğu görüldü ve bu da istatiksel olarak anlamlı idi (P=0,019) (Tablo 22).

Tablo 22. Sekonder profilaksi alanların hemofili tipine göre dağılımı

		Hastalık tipi	
		Hemofili A	Hemofili B
Sekonder profilaksi	**Evet**	56	21
	Hayır	40	5
	Toplam	96	26
	P	0,019	

Hemofili hastalarında eklem kanamaları önemli yer tutmaktadır. Bu kanama alanları hastalığın seyrinin yanı sıra hastaların fiziksel aktivitelerini, dolaysıyla sosyal hayatlarını da etkilemektedir. Bu eklem kanamaları takibinde tedavide aksamalar veya hasta uyumsuzluğu gibi sosyal nedenlerle hedef ekleme dönüşüp tekrarlayan kanamalarla eklemde kronik sinovit zemininde hemofilik atropati kaçınılmaz olur. Hastalarımızın geçmişlerine bakılarak ve hastane görüntüleme altyapısındaki sistem kullanılarak bakılan kayıtlarda hastaların 39'unda (%31,7) hedef eklem saptanmış olup 25 tanesinde hemofili A tanısı, kalan 14'ünde hemofili B tanısı mevcuttu. Ağır tip hemofili tanılı 72 hasta (%58,53) olup bunların arasında hedef eklemi olan 29 hasta (%40,27) görüldü. Orta tip hemofili tanılı 30 hasta (%24,39) olup bunların arasında hedef eklemi olan 10 hasta (%33,33) görüldü. Birden fazla hedef eklemi olan hasta sayısı ise 7 idi. Hedef eklem izlenen 39 hastanın 14'ünde (%35,8) MRG ile hemofilik atropati tespit edilmiştir. Ek sık tutulan hedef eklemler diz ve ayak bileği eklemi olmuştur. MRG ile atropati tespit edilen hastaların 14'üne RAS (Radyoaktif sinevektomi) tedavisi uygulanmış, RAS tedavisi sonrası hastalarımızın 2'sinde (%14,2) eklem hareketleri korunamamıştır.

Hedef eklem ve hemofilik atropati gelişen hastaların tanı tipleri, uygulanan tedavi ve dağılımı aşağıdaki tabloda yer almıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Hedef eklem ve hemofilik atropati gelişen hastaların tanı tipleri ve dağılımı

	Toplam	Ağır Hemofili A (n=57)	Orta Hemofili A (n=21)	Ağır Hemofili B (n=15)	Orta Hemofili B (n=9)
	Hasta sayısı				
HE gelişen	39	21	4	8	6
Bir eklemde HE gelişen	32	18	3	7	4
En az 2 eklemde HE gelişen	7	3	1	1	2
Ha gelişen	14	11	0	3	0
RAS uygulanan	14	11	0	3	0
Cerrahi sinevektomi uygulanan	0	0	0	0	0

HE: Hedef eklem, Ha: Hemofilik atropati, RAS: Radyoaktif sinevektomi

Eklem tutulumu (hedef eklem) değerlendirme sonuçlarımıza göre hastaların %5,7'sinde sol ayak bileği, %4'ünde sağ ayak bileği, %2,43'ünde sol dirsek, %1,62'sinde sağ dirsek, %11,38'inde sol diz, %12,2'sinde sağ diz etkilenmiş olarak görüldü. Ağır hemofili A'da, etkilenen eklem sayısı diğerlerinden daha yüksek olarak görüldü. Eklemlerin tiplerine göre etkilenme sıklığının hemofili klinik tiplerine (Ağır, orta) göre ilişkisi karşılaştırıldığında; hedef eklem görülme sıklığı ağır hemofililerde daha yüksek oranda idi ve istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,01) (Tablo 24).

Tablo 24. Hedef eklemlerin hemofili klinik tiplerine göre dağılımı

Hedef eklem tipi	**Hemofili klinik tipleri**		
	Ağır	Orta	Hafif
Sağ dirsek	1	1	0
Sol dirsek	2	1	0
Sağ diz	11	4	0
Sol diz	9	5	0
Sağ ayak bileği	4	1	0
Sol ayak bileği	6	1	0
Birden fazla eklem tutulumu	4	3	0
Toplam	37	16	0
P	0,01		

Eklemlerin tiplerine göre etkilenme sıklığının hemofili tiplerine (A, B) göre ilişkisi karşılaştırıldığında; hedef eklem görülme sıklığı hemofili A'lılarde daha yüksek oranda idi ve istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005) (Tablo 25).

Tablo 25. Hedef eklemlerin hemofili tiplerine göre dağılımı

Hedef eklem tipi	**Hemofili tipi**	
	A	B
Sağ dirsek	2	0
Sol dirsek	1	2
Sağ diz	9	6
Sol diz	10	4
Sağ ayak bileği	3	2
Sol ayak bileği	4	3
Birden fazla eklem tutulumu	4	3
Toplam	33	20
P	0,05	

Hemofilik artropati (hemofilik artrit olarak da adlandırılır), hedef eklemde multipl hemartrozun neden olduğu kalıcı eklem hastalığı anlamına gelir; bu komplikasyon ağır hemofili hastalarının yarısında ve hemartrozu olan hastaların yarısından fazlasında görülür. Literatür de sık görülen hemartrozdan etkilenen eklemlerin, özellikle diz, ayak bileği ve dirsek olmak üzere artropatiye ilerlemesi muhtemeldir. Çalışmadaki hastalarımızın da hedef eklem gelişen ve sonrasında atropatiye dönüşen 14 hasta vardı. Bu hastaların tümü ağır hemofili (11 hemofili A hastası, 3 hemofili B hastası) hastası idi. Atropati gelişen 2 hastamızda profilaksi öncesi inhibitör düzeyi 8 BÜ/ml olup, tedavisinde rFVIIa (NovoSeven) ve 13,7 BÜ/ml görülende ise yüksek doz faktör tedavisi verildi. Hemofilik artropati gelişme sıklığı ile hemofili tipleri (A, B) arasında oran benzerdi ve istatiksel anlamlılık yoktu (P= 0,63).

Hemofilik artropati gelişen hastaların hemofili şiddeti (ağır, orta ve hafif) ile ilişkisi karşılaştırıldığında; hemofilik artropatinin ağır hemofili hastalarında daha sık olduğu görüldü ve bu da istatistiksel olarak anlamlı idi (P=0,004) (Tablo 26).

Tablo 26. Hemofilik atropati gelişenlerin hemofili şiddetine (tümü) göre dağılımı

		Hastalık şiddeti		
		Ağır	Orta	Hafif
Hemofilik atropati	**Evet**	14	0	0
	Hayır	58	30	21
	Toplam	72	30	21
	P	0,004		

Hedef eklem gelişimde inhibitör sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,37).

Hedef eklem gelişim sıklığı ile kullanılan faktör preperatları (plazma, rekombinant) arasında benzer ilişki görüldü (p=0,41).

Hedef eklem gelişimi ile profilaksi tedavisi arasında ilişki karşılaştırıldığında; hedef eklem gelişenlerin yüksek oranda sekonder profilaksi aldığı görüldü ve bu da istatiksel olarak anlamlı idi (p=0,001) (Tablo 27).

Tablo 27. Hedef eklem gelişenlerde profilaksi tedavisi verilen olguların dağılımı

		Sekonder profilaksi	
		Evet	Hayır
Hedef eklem	**Evet**	39	0
	Hayır	38	46
	Toplam	77	46
	P	0,001	

Eşlik eden diğer kanama bozukluğu nedeni olarak İTP (İdiyopatik Trombositopenik Purpura) 2 hastada (%1,62) görüldü. Bu hastalardan biri ilk başvuru anında diğeri hemofili tanısı konulduktan sonra takiplerinde tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Hemofili A ve B faktör VIII ve faktör IX eksikliği nedeni ile görülen X'e bağlı resesif kalıtım ile geçen hastalıklardır. Faktör seviyesine göre hafif, orta ve ağır şiddetinde hastalık olarak tanımlanır. Çalışmamızda 96 hemofili A (57 ağır, 21 orta, 18 hafif) hastası, 27 (15 şiddetli, 9 orta, 3 hafif) hemofili B hastası vardı.

Literatürde hemofili A hastaların toplam hemofililer içerisinde %80- %85 arasında olduğu bilinmektedir, bu oran çalışmaya katılan hastalarımızın tanı tipleriyle uyumluydu. Karaman ve arkadaşları (81) ise yaptıkları çalışmada hemofili A'da hastaların %60'ını ağır, %24'ünü orta ve %16'sını hafif hastalık şiddetinde bulmuşlardı. Timur ve arkadaşları Türkiye'de hemofili A hastaları ile yaptıkları bir çalışmada hastaların %50'sini ağır, %10'unu orta ve %30-40'ını hafif hastalık grubunda bulmuşlardı (82). Dragani ve arkadaşlarının (83) ise İtalya merkezli bir çalışmasında 75 hastada (%=78,9) hemofili A gösterilmiş olup %26,6 ağır, 10,6 orta, %62,6 hafif oranları izlenmiş. Bizim çalışmamızda ağır hemofili oranın yüksek, hafif hemofili oranın ise düşük çıkmasının nedeni ağır hasta grubunun zorunlu olarak daha çok takip ve tedavi ihtiyacı duyarak kontrollerine vaktinde gelmesi, hafif ve orta şiddetteki hemofili hastalarının ise hastanemize daha az sıklıkla başvurması şeklinde yorumlandı. Hemofili B için literatür bilgilerinde (4) ağır, orta ve hafif oranı %50, %30 ve %20 şeklindeydi ve çalışmamızla uyumluydu.

Hastalarımızın 122'si (%99,2) erkek, 1'i (%0,8) kızlardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda, hemofililerin biri dışında X'e bağlı çekinik geçiş gösterdiğinden hepsi erkekti. Kız hastamızda de-novo mutasyon olduğunu düşündüğümüz genetik durum mevcuttu. Ortalama yaş; tüm çalışma grubumuz için ortalama değeri 48,46±45,8 ay idi. Şiddetli, orta ve hafif hemofili için *Centers for Disease Control (CDC)* veri toplama projesinde 13.399 katılımcının yaşam tablosu analizine dayalı tanı yaşı ortalaması sırasıyla 1 ay, 8 ay ve 36 aydı (84). İsveç'ten 140 erkek çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada ağır hastalık ve orta şiddette hastalık tanısında ortalama yaş sırasıyla 9 ve 22 aydı (85). Şiddetli hastalığın aksine, hafif bir hemofili, bilinen bir aile öyküsü olmadığında önemli süreler boyunca tespit edilemeyebilir; hastalık sadece önemli bir hemostatik bozukluk olduğunda ortaya çıkabilir (örn. travma,

cerrahi). Hafif hemofiliyi içeren bir raporda tanı yaşlarını 14-62 yıl arasında değişmekte olduğu bildirilmiş (86). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında ise tanı yaşları ortalaması hafif hemofili A'da 9,5 ay, orta hemofili A'da 14,25 ay, ağır hemofili A'da 18,59 ay, orta hemofili B'de 8ay olarak görülmüş. Bizim çalışmamızda tanı yaşları ortalaması hafif hemofili de 78,3 ay, orta hemofili 'de 61,4 ay, ağır hemofili'de 34,3 ay olarak görüldü. Çalışmamızda ağır ve orta hemofili ortalama tanı yaşlarının yüksek saptanması hastaların şikâyetlerinin önemli bir problem oluşturduğu durumlarda hastaneye başvurması bir neden olarak düşünüldü, bunun yanında hastalarımızın büyük çoğunluğunun Erzurum dışından gelmesi ve sosyoekonomik durumlarının düşük olması olması hastaneye geç başvurmaların sonucunda tanıda gecikmelere sebebiyet verebileceği düşünüldü.

Yıllar boyunca insanlar hemofilinin yalnızca erkeklerde görüldüğüne, kadınların sadece taşıyıcı olup hemofili semptomlarına sahip olamayacağına inanıyorlardı. Bugün ise bizler biliyoruz ki hemofili taşıyıcılarının bir kısmında da hemofili semptomları görülebiliyor. Kanama bozuklukları hakkında sahip olunan bilgiler arttıkça kadınların bu durumlardan neden ve nasıl etkilendikleri de daha iyi anlaşılıyor. Bazı kadınlar ilgili semptomlara sahip olmalarına rağmen teşhis edilemeden ve hatta kanama bozukluklarından şüphelenmeden yaşamlarına devam ediyor.

Kandaki faktör düzeyi %40'ın altında olan kadınlar da erkeklerde olduğu gibi hemofili olarak tanımlanır. Aynı şekilde faktör düzeylerine göre kadınlar ağır, orta ve hafif hemofili olabilirler. Literatür bilgisinde hemofili olguların yaklaşık 1/3 kadarında aile öyküsü olmaksızın hastalık spontan de-novo mutasyonlar ile ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (35). Faktör düzeyleri %40-60 arası olup hemofili semptomları görülen, anormal kanamalar yaşayanlar ise semptomatik taşıyıcı olarak tanımlanır. Yapılan derleme ve çalışmalarda bu durumun olabileceği açık bir şekilde belirtilmiştir (87, 88). Bu bilgiler eşliğinde 1 hastamızın cinsiyeti kız olarak bilinmektedir. Bu hastamızda ağır hemofili A tanısı mevcuttu ve aile öyküsü yoktu. Kan faktör düzeyi % 0,5 idi. Hastanın takiplerinde inhibitör saptanmamıştı. Hastanın dosya incelenmesinde genetik bir çalışma yoktu ve hastada de-nova mutasyon düşünülmüştü. Hayati tehdit eden kanama ve hedef eklem bu hastada saptanmıştı.

Sekonder profilaksiye tanıdan 120 ay sonra batın içi kanama (over kist rüptürü) nedeniyle başlanılmıştı. Başka kız hastamız olmadığı için çalışılmış orantısal veriler ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Faktör inhibitörleri, rutin tarama, preoperatif test veya yetersiz yanıtsızlık gibi klinik bir endikasyon için test edilebilir. Şiddetli hemofili A'da inhibitör gelişiminin yaşam boyu riski % 20-30 iken, orta veya hafif hastalıkta yaklaşık% 5-10 arasındadır (89). Hemofili B'de inhibitör oranı ise %5 ve altında daha az sıklıkla rastlanır. Her durumda inhibitörler, faktör konsantreleri ile tedaviyi zorlaştırır. Bu nedenle pıhtılaşma faktörü tedavisi alan hastalar inhibitör gelişimi açısından yakın takip edilmelidir (35). Windyga ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 2269 hemofili hastasında inhibitör gelişimini tüm hemofili A'da %8, ağır hemofili A'da %13,5, hemofili B olgularında ise %0,6 olarak bildirmişlerdir (90). Ehrenforth ve arkadaşlarının (91) Almanya'da yaptıkları prospektif bir çalışmada inhibitör gelişen hastaların tamamının hemofili A olduğu, tüm hemofili A hastalarının %24'ünde ve ağır hastalığı olanların% 52'sinde inhibitör saptanmış. Karaman ve arkadaşlarının (81) pediatrik yaş gurubunda tek merkezli çalışmasında değerlendirilen 83 hemofili hastasının, ağır hemofili A olan 8 tanesinde inhibitör geliştiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda İnhibitör gelişmiş olarak kabul edilen hastalarımızın oranı tüm hastalar içerisinde ise %4,1 idi. İnhibitörlü hastaların tümünde ağır hemofili A tanısı mevcuttu. Çalışmamızdaki inhibitör oranının literatür bilgilerine ve çalışmalara nazaran düşük olması ağır hemofili tanılı hastalarımızda sekonder profilaksiye başlama zamanın erken olmasıyla ve gereksiz faktör kullanımından kaçınılmasıyla ilişkili olabilir. Başka bir öngörüde yeni tanı alan bebeklerde kullanılacak FVIII tedavisinde plazma kaynaklı veya rekombinant seçeneklerin tercih edilmesinin inhibitör riskini farklı olarak etkilediği konusunda tartışmalı veriler mevcuttur. Plazma kökenli faktör kullanımında inhibitör araştırması 2016 yılında başlanmış olup (*SIPPET -The 2016 Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*.) rekombinant ürün kullanımı ile karşılaştıran tek prospektif randomize çalışma olmaya devam etmektedir. Katılımcılarında inhibitör gelişiminin pik zamanlaması ilk 15 maruz kalma günüydü. İnhibitörler, rekombinant faktör ürünü ile tedavi edilenlerin daha yüksek bir yüzdesinde gelişmişti (rekombinant faktör VIII alan 126 kişiden 47'si (%37), VWF ile

plazmadan türetilmiş faktör VIII alan 125 kişiden 29'u (%23)). İnhibitör geliştiren 111 hemofili A hastasının 2012 gözlemsel çalışmasında rekombinant Faktör VIII alanların inhibitör gelişim oranı daha yüksek olarak bulunmuş (92). Çalışmamızdaki inhibitör gelişen 4 hasta kanadıkça plazma kökenli faktör tedavisi alıyordu, 1 tanesi İKK geçirinceye kadar rekombinat türevli kanadıkça faktör kullanıyordu. Çalışmamızda rekombinant türevli ürünlerin geri ödeme kapsamına girmesinden sonra reçete edilmeye hemen başlanmıştır. Hastalarımızda plazma kökenli faktör kullananlarda inhibitör oranı %3,8 olarak görülmüş olup, rekombinant faktör kullananlarda ise inhibitör oranı %5'idi. Çalışmamızda inhibitör gelişiminde plazma kaynaklı ve rekombinant faktör kullanımı arasında anlamlı fark görülmedi. Plazma kaynaklı ya da rekombinant ürünlerin inhibitör geliştirme oranlarının belirlenmesi için hasta sayısının yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hemofililerin anne tarafındaki erkeklerde kanama öyküsünün varlığı, hemofili hastalığı açısından tanıyı desteklemekle birlikte, olmaması tanıdan uzaklaştırmamaktadır. Hemofililerde aile öyküsü daha sık görülmektedir. Bununla birlikte, sporadik hastalık (yeni bir mutasyon nedeniyle varsayılan bir aile öyküsü olmadan) da yaygındır. Çalışmalar sporadik nedenlerin şiddetli hemofili A vakalarının %55'ini ve şiddetli hemofili B vakalarının %43'ünü, orta ve hafif hemofili A ve B'de yaklaşık %30 oluşturduğunu göstermiştir (93). Literatür bilgilerinde %20-30 oranında aile öyküsü bulunmayan ve o kişide ilk defa görülen yeni mutasyonların (de-novo) olabileceği bildirilmektedir (94). Bizim hastalarımızda %26,8'lik aile öyküsü bulunmayan oran literatür bilgileriyle uyumlu görüldü.

Yenidoğanlarda sık görülen kanama alanları arasında merkezi sinir sistemi, sefal hematom gibi ekstrakraniyal bölgeler ve sünnet, topuk kısımları ve damar yolları gibi tıbbi müdahale yerleri alır (84). Eklem kanamaları ve diğer kas-iskelet kanaması bölgeleri, çocuklar yürümeye başladıktan sonra daha sık görülmeye başlar. Frenulum ve oral yaralanmalar küçük çocuklarda da sık rastlanan yerlerdir (84). Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde yaygın kanama bölgeleri eklemler, kaslar, merkezi sinir sistemi, ağız içi veya gastrointestinal sistemi içerir. Karaman ve arkadaşlarının (81) yapmış olduğu çalışmada 27 (%32) olguda eklem içi kanama, 24 (%29) olguda ekimoz ve hematom, 13 (%16) olguda travma ve kesi sonrası kanamanın durmaması, 10 (%12)

olguda diş eti, ağız, burun kanaması, dört (%5) olguda sünnet sonrası kanamanın durmaması, 4 (%5) olguda sindirim sistemi kanaması, bir (%1) olguda ise hematüri olduğu görülmüş. Pollmann ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada olguların ilk sırada eklem kanaması ile başvurduğu olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın 52'sinde (%42,3) ciltte morluk, 17'sinde (%13,8) eklem şişliği, 14'ünde (%11,4) ağız içi veya diş eti kanaması, 14'ünde (%11,4) kas içi kanama, 13'ünde (%10,6) burun kanaması, 7'sinde (%5,7) sünnet sonrası kanama, 4'ünde (%3,3) asemptomatik olup operasyon öncesi tespit edilmiş ve son 2 hastada ise (%1,6) apendektomi sonrası kanama ve GİS kanama şeklindeydi. Literatürdeki en sık ilk başvuru belirtileri ciltte morluk, ağız içi kanamalar, eklem şişliği ve kas içi kanamalar olup (20) bizim hastalarımızda da en sık başvuru yakınması %42,3 ile ciltte morarma idi. Literatür bilgilerinde en sık başvuru sebebi olan hematrozlar hastalarımızın ilk başvuru sebebi değildi. Bunun bir sebebi olarak hastalarımızın ebeveynlerinde göze daha çok dikkat çeken cilt morluklarını hafızalarında yer edinmesi ve eklem kanamalarından daha dikkat çekici olarak düşünülebilir. Başka bir sebebi olarak da dosyalardaki kayıt yetersizlikleri gösterilebilir.

Hemofili hastalarında hayatı tehdit eden kanamalar; İKK, GİS, iliopsoas, retrofarengeal kanamalar, paratrekeal ve hemoglobini 8 g/dL altına düşürerek eritrosit transfüzyonuna neden olan kanamalardır (96, 97). İntrakraniyal kanama, hemofililerde ölümcül nedenlerin başında gelmektedir. İntrakraniyal kanama, her yaştan bireyde, kendiliğinden veya travmadan sonra ortaya çıkabilir. Çalışmalarda farklılık olsa da genel manada görülme oranı %2,7 ile %15,6 arasında bildirilmiştir (42). Hemofili hastalarında İKK insidansı doğumda yaklaşık yüzde 3 ila 4'tür (40, 42, 98). Hemofili olan 547 bebeğin 2016 kohortunda, yıllık İKK prevalansı yılda yaklaşık %4'tür (84). Bu kohortta yaşamın ilk iki yılında 46 İKK epizodu meydana geldi ve bunlardan 18'i (%39) kendiliğinden, 14'ü (%30) doğumla ilişkili ve 11'i (%24) travmatikti; geri kalanının nedeni bilinmemektedir. İntrakraniyal kanama insidansı 1960'lardan bu yana, daha erken tanı ve profilaktik faktör uygulamasının daha fazla kullanılması nedeniyle düşmüştür (99, 100). Ölüm oranı da, %70'lik bir ölüm oranı taşıdığı 1960'lı yılların raporlarına kıyasla yaklaşık %20'ye düşmüştür (42). İntrakraniyal kanama geçiren hastalarda %40-50 oranında ağır formdan hafif forma kadar nörolojik sekel

gelişebileceği bildirilmiştir (43). İntakraniyal kanamalı 29 çocuğu içeren çok merkezli bir derlemede, psikomotor gerilik 17 hastada (%59) ve serebral palsi 13 hastada (%45) bildirilmiştir (40). Antunes ve arkadaşlarının (101) 401 hemofilili hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, İKK sıklığını %8,7 olarak tespit etmişlerdir. Hastaların %53,3'ünde travma öyküsü saptanmış, ölüm oranı %8,6, sekel oranı %9,4 olarak bildirilmektedir. Özgönenel ve arkadaşlarının (102) çalışmalarında beş yıllık sürede, yalnız beş hastalarında kafa içi kanama görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastamızın görüntüleme sistemlerindeki geçmişi ve dosya kayıtları taranarak, sadece 4'ünde (%3,2) İKK geçirdiğini, bu hastalarımızın 1 tanesinde inhibitör geliştiği (5,8 BÜ/ml) ve 3 hastanın ağır hemofili A olduğu, 1 hastanın orta hemofili B olduğu, hiçbir hastada nörolojik sekel ve ölüm gelişmediği görülmüştür. İntakraniyal kanama geçirme oranlarımızın literatür ile uyumlu izlenmiş olup, sekel ve ölüm oranlarımızın düşük saptanması ailelerin bu konuda iyi bilgilendirmesine (gelişen kafa travmalarından sonra hemen faktör başlanması), sekonder profilaksiye zamanında başlanması ve geç başvurunun önüne geçilmiş olmasına bağlanabilir.

İliopsoas kanaması, hemofili açısından iyi bilinen bir komplikasyondur ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden ve morbidite ile önemli ölçüde ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hemofili için modern tedavilerin yaygın kullanımı nedeniyle iliopsoas kanaması insidansı veya sonuçları hakkında sadece nadir raporlar vardır. Iliopsoas kanaması ile ilgili komplikasyonları azaltmak için erken ve etkili tedavi önemlidir. Eksik pıhtılaşma faktörlerinin ilk 5-7 gün boyunca normalin% 50-70'ine kadar yeniden oluşturulması ve tam iyileşme sağlanana kadar daha düşük dozlarla devam edilmesi önerilmektedir (103). Hemofili hastalarında atipik lokalizasyon olarak karşılaşılan bir bölge olan iliopsoas hematomunun insidansı ile ilgili net bir bilgi literatürde bulunmamaktadır (104-106). Balkan ve arkadaşlarının (105) hemofili tanısıyla izlenen 146 hastayı içeren çalışmalarında, iliopsoas kanama sıklığını hemofili A'da %5,6, hemofili B'de %5 olarak saptamışlardır. Biri hariç hepsi ağır tip hemofili olan hastaların % 25'inde yüksek titreli inhibitör tespit edilmiş ve profilaksi alan hiçbir hastada iliopsoas kanaması görülmemiştir. Retrospektif tek merkezli 28 yıllık bir çalışma, 155 hemofili A ve 66 hemofili B olmak üzere 297 kanama bozukluğu olan hastada 46 iliopsoas hematomu vakası görülmüş (104). Aşrani ve arkadaşlarının (104)

tek bir merkezde deneyimlerinde hemofili A olan 155 hastanın 19'unda (% 12,3) 28 iliopsoas kanaması vakası vardı; Bu hastaların %52,6'sında ağır hemofili tanılıydı. İliopsoas kanaması olan 19 hemofili A hastanın yedisinde (%36,8) Faktör VIII'e karşı bir inhibitör vardı. Hemofili B'li 66 hastanın 9'unda (%13,6) 15 iliopsoas kanaması vardı; bu hastaların %22,2'sini ağır hemofili B oluşturuyordu. Çalışmamızda 12 hastada (%9,7) iliopsoas kanaması gelişmişti. İliopsoas kanaması ile hemofili tipleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; oranlar benzer idi, anlamlı ilişki bulunmadı. İliopsoas kanaması geçiren ve inhibitörlü 1 hasta mevcuttu ve ağır hemofili A tanısıyla takip edilmekte idi. Hastalarımızın birinde de dikkat çekici olarak hafif hemofili A tanısı mevcuttu ve sekonder profilaksi almıyordu. Dauty ve arkadaşlarının (106) yaptıkları çalışmada, orta ve ağır hemofili A'da iliopsoas kanamasının yıllık görülme oranını 2,9/1000 olarak tespit etmişlerdir ayrıca orandaki bariz düşüklüğü hastaların tedaviye, önerilere uyması ve FVIII profilaksisi almasıyla açıklamışlardır. Çalışmamızdaki hemofili A tanılı hastalarda iliopsoas kanama oranı %8,3 olup, hemofili B'lilerde %14,8 idi. Çalışmamızda iliopsoas kanama oranı, literatürde yapılan bazı çalışmalarda uyumlu bulunmuş, bazılarına nazaran ise yüksek saptanmış. Literatür bilgilerinde insidansı konusundan net bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Genel pediatrik popülasyonda, akut gastrointestinal kanama nadir bir durumdur, ancak ciddi olabilir ve uygun tedavi gerektirir. Hemofili A olan çocuklarda, GİS kanaması nadir, ancak potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur (107). Zhang ve arkadaşlarının (108) 1069 hemofiliyi kapsayan tek bir merkez çalışmalarında, gastrointestinal kanama sıklığını; hemofili A'da %6,5, hemofili B'de %12,5 ağır hemofili A'da %7,4, ağır hemofili B'de %1,9 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada GİS kanama insidansı ile hemofilinin şiddeti arasında ilişki saptamamışlardır. Karaman ve arkadaşlarının (81) 68 hemofili üzerinde yaptıkları çalışmada 4 olguda (%5) sindirim sistemi kanaması görülmüş. Çalışmamızda sadece bir hastada (%0,8) GİS kanama gözlenmiş olup, hastanın aktif şikayeti kanlı kusma idi. Akut bir kanama olması nedeniyle transfüzyon ihtiyacı olmuştu (Hb: 7,4 mg/dl). Hastamızda ayrıca ağır hemofili A tanısı mevcuttu ve inhibitör negatif görülmüştü. Bu hastamız sık tekrarlayan kas içi kanamaları nedeniyle haftada 2 gün sekonder

profilaksi alıyorken GİS kanama geçirmiştir. GİS kanama gelişen hasta oranımız literatür bilgilerinde nadir görülmesiyle uyumludur.

Akut kanaması olan hemofili hastalarında, acil amaç faktör aktivitesini hemostaz elde etmek için yeterli bir seviyeye yükseltmektir. Hedeflenen faktör aktivite seviyesi, kanamanın yeri ve şiddetine ve önceki bölümlerde belirtildiği gibi hedef eklemde ilişkili bir yaralanma veya oluşumun varlığına bağlıdır. Farklı hedef faktör düzeylerini karşılaştıran randomize çalışmalar yürütülmemiştir. Hemofili hastasında ciddi veya hayatı tehdit eden kanama, acil değerlendirme, gerek kan transfüzyonu ve replasman faktörü ile acil tedavi gerektiren tıbbi bir acil durumdur. Potansiyel olarak ciddi veya hayatı tehdit eden kanaması olan hastalar için, teşhis değerlendirmesi tamamlanmadan önce bile tedaviye hemen başlamak önemlidir. Akut kanamayı tedavi etmek için istenen faktör düzeylerini destekleyen veriler, kapsamlı klinik deneyimlerden ve kontrolsüz, gözlemsel çalışmalardan elde edilmektedir. Ülkemizde hemofilili hastalar üzerine çalışılmış bir tez çalışmasında transfüzyona ihtiyaç duyulabilecek anemi gelişimi oranı %33 olarak görülmüş. Literatür bilgisinde hemodinamik stabiliteyi bozan ve kan transfüzyonu gerekebilecek kanama oranın %5-10 arasında olduğu belirtilmektedir (35). Çalışma grubumuzda hayatı tehdit eden kanamalar arasında en sık olanı, transfüzyona ihtiyaç duyacak anemi gelişimiydi (%10,5). Hastalarımızın yarısından fazlasının çevre illerden gelmesi, kanamaların akut dönemde dikkate alınmaması ve kanamaların kontrol edilemediği dönemde ailelerin endişesinin artması sonrası hastaneye başvurmaları, transfüzyon gereksiniminin yüksek olmasını açıklayabilir.

Hayatı tehdit eden kanama olgularımızın en son görülen 2014 yılında olmuştu. Diğer serilere göre yüksek olan intrakranial kanamanın son 4 yılda sadece bir kez gözlenmesinde hasta ve aile eğitimlerimizin katkısı olabilir. Bunun yanında tüm hastalarımızın sağlık güvencelerinin olması, faktör konsantrelerine ulaşımı kolaylaştırmıştır, bu da hayatı tehdit edecek kanama oluşma sıklığını azaltmıştır. Tüm bunlara ek olarak, kanama yüzdelerini azaltan bir nedenin de proflaksi alan hasta sayısının artması olduğunu düşünüyoruz. Morbiditenin azaltılmasında profilaksinin yararına dair kanıtlar, randomize çalışmalardan ve gözlemsel çalışmaların yanı sıra faktör aktivitesi <%1 olan hastalardaki kanama oranlarının, faktör düzeyi %1-2'si

üzerinde olanlara göre önemli ölçüde daha düşük kanama oranına sahip bireylerle ilgili deneyimlerden gelmektedir (109).

Faktör infüzyonuna bağlı insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, bu virüsler ve patojenler için bağışlanan kanın rutin olarak taranmasından önce plazmadan türetilmiş faktör ürünleri alan çok sayıda hemofili hastasını etkilenmiştir. HIV enfeksiyonu ilk olarak 1982 yılında hemofili olan bir kişide bildirilmiştir. 1980'lerin ortalarına kadar kan ürünlerinde HIV için serolojik test yapılmamıştır ve 1990'lara kadar rekombinant ürünler kullanılmamıştır (1992'de rekombinant faktör VIII ve 1997'de rekombinant faktör IX ortaya çıkışı). Plazmadan türetilmiş faktör alan birçok hastada HCV enfeksiyonu 1970 ve 1980'lerde gelişti. Kan ürünlerinde HCV için serolojik testler yaklaşık 1990'da başlatılmıştır. Windyga ve arkadaşlarının Polonya'da yaptıkları ve hemofililerdeki hepatit B, C ve HIV enfeksiyon görülme oranını araştırdıkları çalışmalarında, 1935-1990 yılları arasında doğmuş 172 ve 1991-2002 yılları arasında doğmuş 41 siddetli hemofili hastasını çalışmaya dahil edip incelemişler. Birinci grupta HBsAg pozitiflik oranı %8,7, antiHCV pozitiflik oranı %95 ve antiHIV pozitiflik oranı da %0,6 iken; 2.grupta yanlız 1 hastada (%2,3) antiHCV pozitiflik oranı görülmüş. Güncel verile eşliğinde Polonyalı hemofililerde HIV, hepatit B ve C enfeksiyonun düşük olduğunu bildirmişlerdir (90). Mart 2003'ten Ocak 2006'ya kadar güneydoğu İran'da *Zahedan* Hemofili Merkezi'nde 81 hemofili hastasını hepatit C virüsü antikoru (HCV-Ab) ve hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) açısından Saharifi-mood ve arkadaşlarının (110) çalışmasında HCV seroprevalansını %29,6, HBsAg pozitifliği %4,9 olarak tespit etmişlerdir. Enfekte hastaların hepsinin 1996 yılından önce, farkında olmadan kontamine plazma ürünleri ile tedavi edildiğini ifade etmişler ve bütün hemofililerin hepatit B ve C enfeksiyonu açısından düzenli olarak araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır. Tencer ve arkadaşlarının (111) Ocak 1997'den Nisan 2004'e kadar yaklaşık 7 yıllık bir süre boyunca retrospektif bir çalışmasında toplam 166 hemofili hastası tanımlandı. Bu hastaların 73'ünde viral enfeksiyon görülmemiş olup, HIV 12 hastada, HCV 44 hastada, 37 hastada ise HIV ve HCV birlikte görülmüş. Akelma ve arkadaşlarının (112) retrospektif bir çalışmasında 105 hemofili tanılı hasta hepatit B, hepatit C, HIV virüsleri açısından değerlendirildiğinde; sadece bir hemofili

A hastasında anti-HCV (%0.9) pozitif saptanmış. Dış ülkelerde 1990'lı yıllardan önce faktör konsantleri ortak insan plazma havuzundan temin edilmekteydi ve virüs inaktivasyonu gibi bulaş riskini azaltacak önlemler alınmamaktaydı. Bu faktör konsantresi ile tedavi edilen hemofili hastalarında HBV, HCV ve HIV gibi viral enfeksiyon oranları çok fazlaydı. Ancak benzer yıllarda Türkiye de kontaminasyon riski nedeniyle yurt dışı kaynaklı faktör konsantreleri yerine TDP kullanılmaktaydı. Bununla birlikte yurt dışında yapılan çalışmalarda HIV prevelansı %24-85 arasında görülürken, ülkemizde HIV prevelansının çok düşük olmasını açıklamaktadır. Çalışmamızda da tarama yapılan 69 hastadan hiçbirinde HIV ve HCV enfeksiyonu bulunmamaktadır. Orta hemofili A tanılı bir hastamızda HBsAg pozitif saptanmış, iliopsoas kanaması nedeniyle sekonder profilaksiye dahil edilmişti. İlk başvuru şikâyetinde sünnet sonrası kanama durmamış, tanıda faktör eksikliği düşünülüp TDP ile kanama kontrolü sağlanmış.

Profilaktik tedavi hemofili gibi, özellikle şiddetli faktör eksikliği olanlarda kanama ve uzun süreli kanama komplikasyonlarının azaltılmasında oldukça etkilidir (113). Profilaktik tedavi aynı zamanda eklem kanamasından daha az görülen ancak potansiyel olarak çok daha yıkıcı olan İKK insidansını da azaltır (99). Ek avantajlar arasında hastaneye yatma ve okulda ya da işe gitmemem oranlarında azalmaya katkı sağlar. Bununla birlikte, santral venöz kateterin yerleştirilmesini gerektirebilecek (enfeksiyon ve tromboz riskinde artışa neden olabilir) tekrarlayan venöz erişim ihtiyacı da dahil olmak üzere profilaksi maliyetleri yüksektir. Tekrarlayan intravenöz faktör infüzyonlarına uyma ihtiyacı, genel bakım maliyeti ve aile hayatına ve normal aktivitelere müdahaleleler profilaksi tedavisinde zorlanmaya sebebiyet vermektedir. Bu faydalar ve riskler, hasta uyumu ve tercihleri ile birlikte profilaksiye başlayıp başlamayacağına ve ne zaman başlayacağına ilişkin kararları almaya yardımcı olur. Ayrıca profilaksi terminolojisi 2012 Dünya Hemofili Federasyonu kılavuzunda revize edilmiştir. Manco-jonhsen ve arkaslarının (64) 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada, 30 yaşın altındaki hemofili A (Faktör VIII aktivitesi <% 2) olan 65 erkek çocuk, rekombinant Faktör VIII (her gün 25 ünite / kg) ile profilaksi alanlar ile eklem kanaması sırasında epizodik tedavi alanlar şeklinde 2 grup oluşturmuş. Profilaksiye atananlarda (27 erkekten 25'i % 93) eklem kanamasında epizodik tedaviye atananlara

(29'un 16'sı %55) kıyasla daha büyük bir koruma olduğu görülmüş. Toplam kanama olayları (eklemler ve diğer bölgeler) de profilaksi grubunda anlamlı olarak daha azdı (ortalama, kişi başına yıllık 17,7'ye karşı 3,3). Olumsuz olaylar arasında profilaksi kolundaki iki erkekte (%6) bir Faktör VIII inhibitörünün gelişimi ve epizodik tedavi grubundaki üç erkekte (%9) hayatı tehdit eden kanama yer aldı. Gringeri ve arkadaşlarının (114) İtalyada hemofili A olan çocuklarda profilaksinin randomize klinik çalışmasında ortalama yedi yıllık gözlem süresinden sonra eklem kanaması standart radyografi ile değerlendirilmiş. Düzenli profilaksi alanlarda kanadıkça tedavi alanlara göre daha az sıklıkta hemartroz görülmüş ve toplam kanama olayları profilaksi alanlarda anlamlı olarak daha azdı (tüm çalışma süresi boyunca ortalama 38'e karşı 82). Ljung ve arkadaşlarının (85) yapmış oldukları çalışmada 121 hastanın 75'ine birincil profilaksi vermişlerdir ve bu grupta eklem hasarının diğer gruplara göre anlamlı derece az olduğu bildirmişlerdir. Santagostino ve arkadaşlarının (115) yapmış oldukları çalışmada ortalama profilaksi başlangıç yaşı 35 ay olan çocuklarda inhibitör gelişiminde %70 oranında bir azalma olduğu belirtilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) "Hemofili hastalarında erken yaşta profilaktik tedavi başlatılmasının en uygun yaklaşım" olduğunu ifade etmektedir. Bizim çalışmamızda sekonder profilaksi alan hastaların tanı yaşı ortalaması 35,36± 37,88 ay (1- 180 ay) idi. Sekonder profilaksi en sık başlanma sebebi olarak 44 hastada (%57) sık tekrarlayan kas içi kanamalar, ikinci sıklıkta 19 hastamızda sık tekrarlayan hemartrozlar ve iliopsoas kanaması, İKK, batın içi kanama ve burun kanaması şeklinde takip etti. Primer profilaksi başlanan hasta yoktu. Tanıdan ortalama 55,9± 44,53 ay (2-168 ay) sonra sekonder profilaksi başlandığı görüldü ve takiplerinde inhibitör saptanan hasta olmadı. Kanadıkça faktör alanların 5 tanesinde inhibitör saptandı. Profilaksi alanlar ile tanı tipleri (A, B) arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Kanadıkça tedavi alan grup da atropati saptanmamıştı, çünkü hastalarımız büyük bir kısmı daha küçük yaşlarda eklem dışı kanamalar sebebiyle sekonder profilaksiye alınmıştı. Kanadıkça tedavi alan hastalar tüm hastaların dörtte birini; geri kalan dörtte üçlük kısmını ise profilaksi tedavisi alan hastalar oluşturmaktadır. Bu oran diğer hemofili çalışmalarındaki oranlara benzerdir (116, 117). Dünyada profilaksi oranlarıyla ilgili çalışmada (118) 2 yaş altında profilaksi kullanımı oranı 2009 yılında Japonya'da %22, İngiltere'de %28, İsveç'de %73 ve Kanada'da %27 iken bizim

çalışmamızda 2 yaş altı profilaksi kullanım oranı %80 idi. Amerika'da 2010 yılında 6 yaş altı hastaların %51,3'ü profilaksi kullanıyorken (119), Çalışmamızda bu oran %69,2 olarak geldi. Bu da merkezimizin profilaksiye verdiği önemi göstermektedir

Hemofili şüphesi olan tüm hastalar için PT, aPTT ve trombosit sayısı dahil hemostaz tarama testleri yapılması uygundur. Hemofili hastalarında PT ve trombosit sayısı normaldir ve aPTT orta ve şiddetli hastalıkta uzar. Hafif hemofili hastaları normal aPTT'ye sahip olabilir, çünkü aPTT, kullanılan aPTT tahlilinin duyarlılığına bağlı olarak % 15'in üzerinde faktör seviyeleri ile normal olabilir. Bu nedenle, uzun bir aPTT hemofili ile tutarlı olsa da, normal bir aPTT hafif hemofili, özellikle hemofili B (faktör IX eksikliği) olasılığını dışlamaz. Bu nedenle, aPTT sonucundan bağımsız olarak spesifik faktör analizi yapılır. Faktör XI eksikliği olan hastaların normal aPTT'ye sahip olabileceği öne sürülmüştür. Ne yazık ki, bu literatürü doğrulamak için tıbbi literatürde çok az veri bulunmaktadır. Faktör VIII aktivitesini tayin etmek için kullanılan yöntemler: bir aşamalı, iki aşamalı pıhtılaşma tahlilleri ve kromojenik yöntemlerdir. Hemofili A ve B tanısı için en sık kullanılan analiz, otomatik tek aşamalı testdir. Klasik iki aşamalı FVIII analizleri daha az kullanılır. Kromojenik FVIII testi, iki aşamalı testin bir varyantıdır. Kullanımı daha kolaydır ve bu nedenle daha sık kullanılır Tanı, genellikle tek aşamalı bir faktör analizi kullanılarak kandaki istenen faktör miktarının belirlenmesi ile konur. Bununla birlikte, hafif veya orta derecede hemofili hastalarının yaklaşık üçte birinde kromojenik test veya iki aşamalı faktör tayini ile çok daha düşük faktör düzeyi sonuçları olacak, hafif hemofililer ve bazı orta hemofililer de tanı daha kolay olacaktır. Fakat hafif hemofililerin bazıları tek aşamalı testle normal sonuçlara sahiptirler (120). Rudzki ve arkadaşlarının (121) yapmış olduğu çalışmada hastalar, tek aşamalı faktör testinde, iki aşamalıya göre fakötr düzeyleri 2-7 kat daha yüksek görülmüş. Bizim çalışmamız da aPTT değerleri tüm hastalarda referans aralığına göre uzamıştı. Hastanemizdeki tek aşamalı faktör tayini ile bazı hastalarımızda <%1 altındaki faktör ölçümü yapılamadığı için tanı karmaşası oluşturmuştur. Bu nedenle faktör düzeyi ≤%1 olanlar ağır hemofili olarak kabul edilmiştir. Daha hassas iki aşamalı veya kromojenik yöntem ile faktör tespiti klinik hemofili tiplerinin (ağır, orta ve hafif) ayrımı konusunda daha yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Hemofilik artropati (hemofilik artrit olarak da adlandırılır), hedef eklemde multipl hemartrozun neden olduğu kalıcı eklem hastalığına işaret eder; bu komplikasyon şiddetli hemofili hastalarının yarısında ve hemartrozu olan hastaların yarısından fazlasında görülür. Hemartrozdan sık etkilenen eklemlerin, özellikle diz, ayak bileği ve dirsek olmak üzere artropatiye ilerlemesi muhtemeldir. Hemofilik artropati mekanizması çok faktörlüdür ve kıkırdak kaybı, subkondral kist oluşumu, kemik kistleri, erozyon ve eklem boşluğu daralması ile kronik veya epizodik sinoviti içerir. Demir birikimi sinovyal inflamasyona katkıda bulunabilir ve eklemin yoğun fibrozu kontraktürlere, ağrıya ve hareket kısıtlamasına yol açabilir (122, 123). Avrupa'da prospektik randomize kontrollü çalışmada (124), hemartroz ve artropatinin önlenmesinde profilaksinin önemi ve etkinliğini doğruladı. Ağır hemofili tanılı profilaksi alan hastaların kanadıkça tedavi alan hasta grubuna göre daha az kanama (0,52'ye karşı 1,08 kanama / hasta / ay; P <0.05) ve daha az hematroz (0,2'e karşı 0,52; P <0.02) olduğu görülmüş. Radyografik değerlendirmede profilaksi olan hastaların %29'unda isteğe bağlı hastaların %74'üne kıyasla hemofilik artropati saptanmış (*P* <0.05). Lee ve arkadaşlarının (125) ağır hemofili A ve B hastaları üzerine Almanya'da yaptıkları prospektif bir çalışmada hastaları 3 grubu ayırmışlar. Grup 1'de yaşamın ilk 2 yılında profilaksi tedavine, grup 2'de hastalar 3-6 yaşlarında, grup 3'de ise geç profilaktik tedavi veya 6 yaş ve üzeri sekonder profilaksi başlanılmış, hemofilik atropati görülme sıklığının grup 1'den grup 3'e doğru artış olduğu görülmüş. Karaman ve arkadaşlarının (81) yapmış olduğu prospektif bir çalışmada 80 hemofili A tanılı hastanın içerisinde 2 hastanın birincil ve 40 hastanın ikincil profilaksi aldığı görüldü. Birincil profilaksi alan hastalarında klinik ve radyolojik olarak eklem hasarı bulgusu saptanmazken, ikincil profilaksi alan 17 (%42,5) hastalarda hemofilik artropati saptanmış. Bizim çalışmamızda birincil profilaksi tedavisi alan hastamız yoktu. Sekonder profilaksi alan 77 hastamızın 14'ünde (%18) hemofilik atropati gelişmiş olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda sekonder profilaksi alanlarda atropati oranının bizim çalışmamızdaki orana göre yüksek çıkması, tedavimizde kanadıkça tedavi verilme oranımızdaki düşüklüğe bağladık.

Artropatiyi yönetmek için çeşitli konservatif önlemler mevcuttur. Birkaç haftadan aylara kadar faktör uygulaması ile kısa süreli profilaksi, aralıklı profilaksi

tedavide verilmektedir. Hedef eklemleri olan hastalara profilaksi verildiğinde, bu kanama döngülerini kesintiye uğratabilir ve eklem dejenerasyon hızını yavaşlatabilir. Dozlama standart faktörü VIII için haftada üç ila dört kez ve faktör IX için haftada iki kez verilmesi uygun görülmüştür. Konservatif tedavi başarısız olduğunda sinovit tedavisi ve tekrarlayan kanamanın azaltılması ve daha fazla eklem tahribatını önlemek için seçenekler artroskopik olarak veya eklem içine radyoaktif bir materyalin enjeksiyonu ile tedavi yapılabilir (radyosinovektomi) (25, 126, 127). Kavaklı ve arkadaşlarının (36) ağır hemofili toplam 65 hastanın 105 eklem bölgesine RAS uyguladıkları çalışmalarında, tedaviden sonra ortalama 2 yıl izlenen hastaların müdehale edilen eklemlerinin %83'ünde, kanama sayısında azalma tespit etmişlerdir. Radyoaktif sinovektominin hemofililerde kronik sinovitli olgularda etkili ve güvenli olduğunu belirtmişlerdir (36). Zülfikar ve arkadaşlarının (128) medyan yaşları 16 yıl olan 37`si hemofili A, biri hemofili B, biri de akkiz hemofili 39 hastanın 60 (27 diz, 16 ayak bileği, 15 dirsek, ve iki omuz) eklemine RAS uygulamışlar ve %80 oranında başarılı sonuç aldıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda RAS uygulanmış hastaların %90'ında başarılı sonuç alınmış ve kanama sayılarında azalma görülmüştür. İtalya'daki 29 hemofili merkezinin katılımıyla yapılan bir çalışmada (129) hemofilik artropatinin hemofili A hastalarında hemofili B hastalarına göre daha sık gözüktüğü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda atropati gelişen hastaların %78'i hemofili A'yı oluşturuyordu ve atropati gelişen ile hemofili tanı tipleri arasında (A, B) anlamlı bir ilişki saptanmadı.

İmmün trombositopeni (aynı zamanda idiyopatik trombositopenik purpura, immün trombositopenik purpura olarak da adlandırılır), trombosit antijenlerine karşı otoantikorların neden olduğu kazanılmış bir trombositopenidir. Hemofili tanılı hastalarda İTP ile komplike olmuş olgular literatür taramasında edinilmiş hemofililerde ve inhibitör pozitif olgularda görülmüştür. Altta yatan romatolojik nedenlere bağlı (sistemik lupus eritamotozus, diğer sistemik romatizmal hastalıklar) edilsel hemofili sıklığı artmakta ve bazı olgularda İTP eşlik etmektedir (130). Çalışmamızdaki İTP gelişen hastalarda inhibitör negatif saptanmıştır. Bu hastalarımızda romatizmal bir hastalığı düşündürecek yakınma eşlik etmiyordu.

İdiyopatik trombositopenik purpuranın 2 hastamızda görülmesi hastalığın genel insidansı ile ilişkili olduğu kanatine vardık.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, Ocak 1998 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında hemofili tanısıyla izlenen, yaşları 1-180 ay arasında değişen 123 hasta incelenerek gerçekleştirildi.

1- Hastaların 96'sı (%78) hemofili A (57 ağır, 21 orta, 18 hafif) hastası, 27'si (%22) hemofili B (15 şiddetli, 9 orta, 3 hafif) hastası idi. .
2- Hastaların yalnızca biri kız idi. Bu hastada aile öyküsü yoktu. Kız hastamızda de-novo mutasyon olduğunu düşündüğümüz genetik durum mevcuttu.
3- Hastaların ortalama yaşı 48,46±45,8 ay (Aralık 1- 180 ay) olarak bulundu. Hemofili A'da ortalama tanı yaşı 48,1±45,33 ay (Aralık 1-180 ay), hemofili B'de 49,70±48,56 ay (5-168 ay) idi.
4- Koagülasyon parametreleri çalışılan 123 hastamızın hepsinde PT değeri normal sınırlarda iken aPTT değeri referans aralığının üzerinde bulunmuştur.
5- Aile öyküsü 123 hemofili hastanın 91'inde (%73,9) varken, 32'sinde (%26,8) yoktu.
6- Hastaların ilk başvurudaki en sık yakınması ciltte morluktu.
7- İnhibitör gelişmiş olarak kabul edilen hastalarımızın oranı ise %4,1 idi (n=5). İnhibitör gelişen hastalarımız tamamı hemofili A tanılı ve faktör düzeyine göre hepsi ağır tipte idi. Profilaksi alan ve almayan hastalarda inhibitör gelişimi yönünden ilişki bulunmadı. İnhibitör gelişiminde plazma kaynaklı ve rekombinant faktör kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
8- Yaşa göre değerlendirilen hemoglobin düzeyinin düşük olduğu görülen 19 hastada anemi tespit edildi. Demir düzeyi hastaların 22'sinde referans aralığının altında olup, 19'unda normal sınırlarda idi.
9- Hemogram bakılan 121 hastanın trombosit sayıları değerlendirildiğinde, 81 hastada normal, 2 hastada düşük ve 36 hastada yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızdaki trombosit sayıları düşük görülen hastalarda ayrıca İTP

tanısı mevcuttu. İdiyopatik trombositopenik purpura tanılı hastalarımızda inhibitör negatif saptandı. Bu hastalarda romatizmal bir hastalığı düşündürecek yakınma eşlik etmiyordu. İdiyopatik trombositopenik purpuranın 2 hastamızda görülmesi hastalığın genel insidansı ile ilişkili olduğu kanatine vardık.

10- İlk başvurudaki kanama yerlerinin sistemlere göre sınıflandırıldığın da en sık %67'lik oran ile cilt ve ekstremiteler olduğu görüldü. Sistemsel olarak sınıflandırılmayan 5 hasta operasyon öncesi aktif şikâyeti olmayıp rutin tetkiklerinde aPTT değeri uzamış olup tanı alan ve operasyon sonrası kanama şikâyetiyle tetkik edilip tanı olan hastalardır.

11- Hepatit B, C ve HIV serolojisi çalışılan 69 hastadan sadece orta hemofili A tanısıyla takip edilen 1 hastada HBsAg pozitifliği saptandı.

12- Profilaksi alma oranı hemofili A'da %58, hemofili B'de %77,7 olup hemofili B'da istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.019).

13- Eklem tutulumu (hedef eklem) değerlendirme sonuçlarımıza göre en sık tutulan eklemlerin diz ve ayak bileği olduğu görüldü. Ağır hemofili A'da, etkilenen eklem sayısı diğerlerinden daha yüksek idi. Eklemlerin tiplerine göre etkilenme sıklığı ağır hemofililerde orta ve hafif hemofililere nazaran istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Hemofili A'da hedef eklem tiplerinin etkilenme sıklığının hemofili B'ye göre yüksek olduğu görüldü.

14- Hastalarımızda hedef eklem gelişen ve sonrasında atropatiye dönüşen 14 hasta görülmüş olup, tümü ağır hemofili (11 hemofili A hastası, 3 hemofili B hastası) hastası idi. Hemofilik artropatinin ağır hemofili hastalarında daha sık olduğu görüldü ve bu da istatistiksel olarak anlamlı idi. Hedef eklemi eşliğinde inhibitör saptanan 3 hasta (ağır hemofili A) bulunmakta idi. Hedef eklem gelişimde inhibitör sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hemofilik artropati sıklığı ile hemofili tipleri (A, B) arasındaki ilişki benzer oranda idi.

15- Hayatı tehdit eden kanama sıklığı ile hemofili tipleri (A, B) arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

16- Hayatı tehdit eden kanama sıklığı ile hastalık şiddeti (ağır, orta ve hafif) arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

17- Hayatı tehdit eden kanamalardan ilipsoas kanaması ile hemofili tipleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; anlamlı ilişki bulunmadı.

Hemofili A hastalarında artropati gelişme oranı, inhibitör pozitifliği, RAS ihtiyacı daha yüksek saptandı. Bunlar hemofili A hastalığının daha şiddetli seyrettiğinin göstergesi olarak düşünülebilir. Sekonder profilaksiye erken başlamanın ve gerekli kullanımının kanama kontrolünde önemli başarı sağladığını gösterdik. Atropati gelişenlerde morbititenin azaltılmasına yönelik RAS tedavisinin çalışmalarda %80-90'lara varan başarı sağladığı, bizim hastalarımızda bu başarı oranın yakalandığı, böylelikle tedavinin önemini gösterdik. Hastalarımızda hemofiliye bağlı (akut kanama, komplikasyonlar, vb.) mortalitenin görülmemesini; hemofili tedavisinin multidisipliner yaklaşım içermesine ve güncel tedavi programlarının uygulanabilirliğine bağladık.

KAYNAKLAR

1. Kulkarnı RS, J. Michael. Pediatric hemophilia: a review. In: Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers, 2011. p. 737-744.
2. Blanchette VS, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014, 12.11: 1935-1939.
3. Boggio L. Hemofililer: Klinik bulgular tanı ve tedavi. Hematolog 2012; 2:24-50.
4. Suchitra S, Acharya M.D. Hemostatic Disorders. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed., Academic Press is an imprint of Elsevier, London, UK. 2016: 279-306.
5. Brinkhous, K. M. "A short history of hemophilia, with some comments on the word'Hemophilia'." Handbook of hemophilia, part 1 (1975): 3-20.
6. Rosendaal, F. R., C. Smit, and E. Briet. "Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments." Annals of hematology 62.1 (1991): 5-15.
7. Ingram GI. The history of haemophilia. J Clin Pathol. 1976;29(6):469-479.
8. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families (Reprinted from the Medical Repository Vol.VI No:1 p 1-4, 1803) Clin Orthop Rel Res, 1996; 328: 4-7.
9. Ingram, G. I. "The history of haemophilia." Journal of clinical pathology 29.6 (1976): 469.
10. DiMichele D. Hemophilia: New approach to an old disease. Ped Clin North Am, 1996; 43(3): 709-737.
11. Wood WI, Capon DJ, Simonsen CC. Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones. Nature, 1984; 312: 330-337.
12. Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM et al. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. Nature, 1984; 312: 342-347.
13. Zülfikar B. Hemofili.11. Uluslararası Türkiye Hemofili Kongresi İ, özet kitabı. 2014 giriş sayfası.
14. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. Semin Thromb Hemost. 2012; 38:727.

15. PanarelloC, Acquila M, Caprino D. Concomitant Turner syndrome and hemophilia A in a female with an idic(X)(p11)heterozygous at locus DXS52, Cytogenet Cell Genet. 1992; 59(4): 241.
16. J. E. Sadler EWDHA, Hemophilia B, and von Willebrand Disease, pp680-718 in Molecular Basis of Blood Diseases Ed. .
17. N.S. Key; Inhibitors in congenital coagulation disorders, British Journal of Haematology (2004), 127: 379-391.
18. Çağlayan S H. Türkiye‟de Hemofili Moleküler Genetiği Çalışmaları ve Doğum Öncesi Tanı Yaklaşımları. Türkiye Klinikleri 2006; 2(2):40-45.
19. Çilingir O, Müslümanoğlu MH, Özdemir M, Kavaklı K, Solak M, Artan S. Türk hemofili B hastalarında faktör IX geni mutasyonları. The Medical Journal of Kocatepe 2005; 6: 1-6.
20. Hemostasis: Diseases of the fluid phase IND, Oski FA, Hematology of Infancy and Childhood 7th edt, Philadelphia: WB Saunders Company, 2009, pp. 1379-1591.
21. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the “royal disease”. Science. 2009;326(5954):817-.
22. Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia A and hemophilia B. Williams hematology 6th ed New York, NY: McGraw Hill Publishers. 2001.
23. Briët E, Bertina RM, van Tilburg NH, Veltkamp JJ. Hemophilia B Leyden: a sex-linked hereditary disorder that improves after puberty. New England Journal of Medicine. 1982;306(13):788-90.
24. Reijnen M, Maasdam D, Bertina R, Reitsma P. Haemophilia B Leyden: the effect of mutations at position+ 13 on the liver-specific transcription of the factor IX gene. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis. 1994;5(3):341-8.
25. Rodriguez- Merchan E. Common orthopaedic problems in haemophilia. Haemophilia. 1999;5:53-60.
26. Gitschier J, Lawn R, Rotblat F, Goldman E, Tuddenham E. Antenatal diagnosis and carrier detection of haemophilia A using factor VIII gene probe. The Lancet. 1985;325(8437):1093-4.

27. Rodeck C, Morsman J. First-trimester chorion biopsy. Obstetrical & Gynecological Survey. 1984;39(6):361-2.
28. DiMichele D. Hemophilia 1996: New approach to an old disease. Pediatric Clinics. 1996;43(3):709-36.
29. Pekçelen Y. Hemostaz Bozuklukları (21. Bölüm). İçinde: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T. Klinik Hematoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2003: 347-92.
30. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. Current opinion in rheumatology. 1998;10(1):86-90.
31. Steven M, Yogarajah S, Madhok R, Forbes C, Sturrock R. Haemophilic arthritis. QJM: An International Journal of Medicine. 1986;58(2):181-97.
32. Roosendaal G, Lafeber F. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2006;12:117-21.
33. Arnold WD, Hilgartner M. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. JBJS. 1977;59(3):287-305.
34. Leslie R, Catherine M. Modern management of haemophilic arthropathy. British journal of haematology. 2007;136(6):777-87.
35. WFH. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005:www.wfh.org.
36. Kavakli K, Aydoğdu S, Omay S, Duman Y, Taner M, Capacı K, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. Haemophilia. 2006;12(1):28-35.
37. Utukuri M, Goddard N. Haemophilic arthropathy of the elbow. Haemophilia. 2005;11(6):565-70.
38. Dutt K, Agarwal P, Singh R, Tomar VS. Haemophilic Pseudotumour: Surgical Management of a Rare Case. Indian Journal of Surgery. 2015;77(1):62-4.
39. Wilde, J.T., Protease inhibitor therapy and bleeding. Haemophilia, 2000. 6(5): p. 487-90.
40. Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann H, Mauz-Körholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs–a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). European journal of pediatrics. 1999;158(3):S162-S5.

41. Kulkarni R, Presley R, Lusher J, Shapiro A, Gill J, Manco- Johnson M, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. Haemophilia. 2017;23(2):207-14.
42. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. British journal of haematology. 2008;140(4):378-84.
43. Zülfikar B. Hemofili. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2005; 1(3): 53-68.
44. Nelson JM, Maeder M, Usner D, Mitchell W, Fenstermacher M, Wilson D, et al. Prevalence and incidence of intracranial haemorrhage in a population of children with haemophilia. The Hemophilia Growth and Development Study. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 1999;5(5):306-12.
45. Kitchens C. Retropharyngeal hematoma in a hemophiliac. Southern medical journal. 1977;70(12):1421-2.
46. Kaan Kavaklı, Murat Yurdakök, Yurdakök Pediatri, Kalıtsal Faktör Eksiklikleri, Ankara. 2017: 3419-27.
47. Ewenstein B, Takemoto C, Warrier I, Lusher J, Saidi P, Eisele J, et al. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1997;89(3):1115-.
48. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. 2001; 85:560.
49. Türk Hematoloji Derneği ulusal hemofili tanı ve tedavi klavuzu sürüm 1, temmuz 2011: 68-12.
50. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias a and b. The lancet. 2003;361(9371):1801-9.
51. Protocols for the treatment of hemophilia and vonWillebrand disease. World Federation of Haemophilia. 2008.
52. Pool JG, Hershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. Nature. 1964;203(4942):312-.

53. Franchini M, Coppola A, Molinari A, Santoro C, Schinco P, Speciale V, et al. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. Haemophilia. 2009;15(2):578-86.
54. Mannucci P, Canciani M, Rota L, Donovan B. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. British journal of haematology. 1981;47(2):283-93.
55. Lepatan L, Hernandez F, Montoya M, Ong J, Rodriguez E, Chua M. Cryoprecipitate- removed plasma 'cryo- removed plasma'as a source of factor IX in the treatment of haemophilia B. Haemophilia. 2004;10(3):254-8.
56. Farrugia A. Plasma for fractionation: safety and quality issues. Haemophilia. 2004;10(4):334-40.
57. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. Orphanet journal of rare diseases. 2012;7(1):24.
58. Saenko E, Ananyeva N, Shima M, Hauser C, Pipe S. The future of recombinant coagulation factors. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003;1(5):922-30.
59. Organisation UKHCD. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia. 2003;9(1):1-23.
60. Furie B, Limentani SA, Rosenfield CG. A practical guide to the evaluation and treatment of hemophilia. Blood. 1994;84(1):3-9.
61. Dural Özalp EA: Farmakoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 139-592.
62. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders: the use of fibrin glue. Oral surgery, oral medicine, oral pathology. 1993;75(3):280-2.
63. Kavakli K, Nişli G, Aydinok Y, Öztop S, Çetingül N, Aydoğdu S, et al. Prophylactic therapy for hemophilia in a developing country, Turkey. Pediatric hematology and oncology. 1997;14(2):151-9.
64. 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.

65. Hathaway W, Christian M, Clarke S, Hasiba U. Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. American journal of Hematology. 1984;17(1):85-8.
66. AR MC, Başlar Z, Aktuğlu G. Hemofilide Kanamaların Tedavisi. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2006;2(2):8-14.
67. Aljamali MN, Margaritis P, Schlachterman A, Tai SJ, Roy E, Bunte R, et al. Long-term expression of murine activated factor VII is safe, but elevated levels cause premature mortality. The Journal of clinical investigation. 2008;118(5):1825-34.
68. Margaritis P, Roy E, Aljamali MN, Downey HD, Giger U, Zhou S, et al. Successful treatment of canine hemophilia by continuous expression of canine FVIIa. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;113(16):3682-9.
69. Balkaransingh P, Young G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. Ther Adv Hematol. 2018 Feb;9(2):49-61.
70. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. Lancet. 2012 Apr 14;379(9824):1447-56.
71. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A., Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47.
72. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. Thrombosis and haemostasis. 1998;80(12):912-8.
73. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P, et al. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. Thrombosis and haemostasis. 1997;77(06):1113-9.

74. Schneiderman J, Nugent D, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2004;10(4):347-51.
75. Konkle B, Ebbesen L, Erhardtsen E, Bianco R, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5(9):1904-13.
76. Türk Hemofili Derneği, Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011.
77. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, Escuriola C, Hay CR, Hoots WK, Leissinger CA, Negrier C, Oldenburg J, Peerlinck K, Reding MT, Hart C. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. Haemophilia 2006; 12 (Suppl 6):1-7.
78. Unuvar A, Kavakli K, Baytan B, Kazanci E, Sayli T, Oren H, Celkan T, Gursel T. Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors. Haemophilia 2008;14(2):315-22.
79. Leissinger C, Cooper D, Solem C, Investigators H. Assessing the impact of age, race, ethnicity and inhibitor status on functional limitations of patients with severe and moderately severe haemophilia A. Haemophilia. 2011;17(6):884-9.
80. Koppelman MH, van Swieten P, Cuijpers HT. Real-time polymerase chain reaction detection of parvovirus B19 DNA in blood donations using a commercial and an in-house assay. Transfusion. 2011;51(6):1346-54.
81. Karaman K, Akbayram S, Garipardıç M, Öner AF. Diagnostic evaluation of our patients with hemophilia A: 17-year experience. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2015;50(2):96.
82. Timur AA GA, Aktuglu G, et al. Molecular pathology of haemophilia A in Turkish patients: identification of 36 independent mutations. Haemophilia. 2001;7(5):475-481.
83. Dragani A, Malizia R, Iuliani O, Di Marzio I, Davì G. Inherited bleeding disorders: results from the Italian Regional Haemophilia Centre of Pescara. Blood Transfusion. 2008;6(3):136.

84. Kulkarni R, Soucie J, Lusher J, Presley R, Shapiro A, Gill J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. Haemophilia. 2009;15(6):1281-90.
85. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and BA survey of 140 cases. Acta paediatrica. 1990;79(2):196-200.
86. Kitchens CS. Occult hemophilia. The Johns Hopkins medical journal. 1980;146(6):255-9.
87. David D, Morais S, Ventura C, Campos M. Female haemophiliac homozygous for the factor VIII intron 22 inversion mutation, with transcriptional inactivation of one of the factor VIII alleles. Haemophilia. 2003;9(1):125-30.
88. Byams V, Kouides P, Kulkarni R, Baker J, Brown D, Gill J, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. Haemophilia. 2011;17:6-13.
89. Hay C, Baglin T, Collins P, Hill F, Keeling D. The Diagnosis and Management of Factor VIII and IX Inhibitors: A Guideline From The Uk Haemophilia Centre Doctors'organization (UKHCDO). British Journal of Haematology. 2000;111(1):78-90.
90. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszynski A, Wozniak D, Strzelecki O, et al. Haemophilia in poland. Haemophilia. 2006;12(1):52-7.
91. Ehrenforth S, Kreuz W, Linde R, Funk M, Güngor T, Krackhardt B, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. The Lancet. 1992;339(8793):594-8.
92. Mancuso M, Mannucci P, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(5):781-90.
93. Kasper C, Lin J. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. Haemophilia. 2007;13(1):90-2.

94. Corrigan J. Hemorrhagic and thrombotic diseases. Textbook of pediatrics. 1996:1422-38.
95. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. European journal of pediatrics. 1999;158(3):S166-S70.
96. Montgomery RR SJHcfdINToP, 17th Edition. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). WB Saunders Co, Philadelphia, 2004. p1657-1662.
97. Zeitler H, Ulrich- Merzenich G, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann H, Oldenburg J. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia–an update of a single- centre experience with 67 patients. Haemophilia. 2010;16(102):95-101.
98. Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, Batorova A, Dolan G, Fischer K, et al. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. British journal of haematology. 2012;156(3):374-82.
99. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B–the impact of prophylactic treatment. British journal of haematology. 2017;179(2):298-307.
100. Anderst JD, Carpenter SL, Presley R, Berkoff MC, Wheeler AP, Sidonio RF, et al. Relevance of abusive head trauma to intracranial hemorrhages and bleeding disorders. Pediatrics. 2018;141(5).
101. Antunes S, Vicari P, Cavalheiro S, Bordin J. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. Haemophilia. 2003;9(5):573-7.
102. Özgönenel B, Zia A, Callaghan MU, Chitlur M, Rajpurkar M, Lusher JM. Emergency department visits in children with hemophilia. Pediatric blood & cancer. 2013;60(7):1188-91.
103. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. Clinical Orthopaedics and Related Research®. 1996;328:19-24.
104. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key N. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders–experience from one centre. Haemophilia. 2003;9(6):721-6.

105. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. Haemophilia. 2005;11(5):463-7.
106. Dauty M, Sigaud M, Trossaërt M, Fressinaud E, Letenneur J, Dubois C. Iliopsoas hematoma in patients with hemophilia: a single-center study. Joint Bone Spine. 2007;74(2):179-83.
107. Eyster ME, Asaad S, Gold B, Cohn S, Goedert J, Group SMHS. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti- inflammatory drugs. Haemophilia. 2007;13(3):279-86.
108. Zhang L, Li H, Zhao H, Zhang X, Ji L, Yang R. Retrospective analysis of 1312 patients with haemophilia and related disorders in a single Chinese institute. Haemophilia. 2003;9(6):696-702.
109. Bolton- Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. British journal of haematology. 2006;132(6):671-82.
110. Sharifi-Mood B, Eshghi P, Sanei-Moghaddam E, Hashemi M. Hepatitis B and C virus infections in patients with hemophilia in Zahedan, southeast Iran. Saudi medical journal. 2007;28(10):1516.
111. Tencer T, Friedman HS, Li-McLeod J, Johnson K. Medical costs and resource utilization for hemophilia patients with and without HIV or HCV infection. Journal of Managed Care Pharmacy. 2007;13(9):790-8.
112. Akelma Z IP, Yaralı N, Kara A, et al. Hereditary Coagulation Factor Defi ciencies: Single Center Experience, Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis / 2016; 1: 1-6.
113. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;125(13):2038-44.
114. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci P, Group ES. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9(4):700-10.
115. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case–control study. British journal of haematology. 2005;130(3):422-7.

116. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez M, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on- demand sucrose- formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010;8(1):83-9.
117. Valentino L, Mamonov V, Hellmann A, Quon D, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on- demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. Journal of thrombosis and haemostasis. 2012;10(3):359-67.
118. Taki M, Shirahata A, THERAPY FSORR. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. Haemophilia. 2009;15(1):78-82.
119. Rossbach H-C. Review of antihemophilic factor injection for the routine prophylaxis of bleeding episodes and risk of joint damage in severe hemophilia A. Vascular health and risk management. 2010;6:59.
120. Rodgers S, Duncan E. Chromogenic factor VIII assays for improved diagnosis of hemophilia A. Hemostasis and thrombosis: Springer; 2017. p. 265-76.
121. Rudzki Z, Duncan EM, Casey GJ, Neumann M, Favaloro EJ, Lloyd JV. Mutations in a subgroup of patients with mild haemophilia A and a familial discrepancy between the one- stage and two- stage factor VIII: C methods. British journal of haematology. 1996;94(2):400-6.
122. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. British journal of haematology. 2008;143(5):632-40.
123. Luck Jr JV, Silva M, Rodriguez-Merchan CE, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2004;12(4):234-45.
124. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci P, editors. A 10-year, randomized, clinical trial on prophylaxis vs. on-demand treatment in children with haemophilia A: the ESPRIT study. International Congress of the World Federation of Hemophilia; 2008: Blackwell Science.

125. Lee C, Kessler C, Varon D, Martinowitz U, Heim M, KREUZ W, et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?—The German experience. Haemophilia: State of the Art. 1998;4(4):413-7.
126. Siegel ME, Siegel HJ, Luck Jr JV, editors. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. Seminars in nuclear medicine; 1997: Elsevier.
127. van Vulpen LF, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. Haemophilia. 2020.
128. Zulfikar B TO, Kizir A, et al. Radioactive synovectomy in hemophiliacs. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, İstanbul, Türkiye: 2003. p. 63.
129. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2009;114(4):779-84.
130. Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, et al. Platelet autoantibodies and lupus- associated thrombocytopenia. British journal of haematology. 2002;119(2):354-8.