



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ ŞAHİNBEY ARAŞTIRMA VE  
UYGULAMA HASTANESİ PEDIATRİK HEMATOLOJİ  
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HEMOFİLİ TANILI HASTALARIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Aziz ALTUN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM**

**GAZİANTEP**

**MART-2024**





**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ ŞAHİNBEY ARAŞTIRMA VE  
UYGULAMA HASTANESİ PEDIATRİK HEMATOLOJİ  
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HEMOFİLİ TANILI HASTALARIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Aziz ALTUN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM**

**GAZİANTEP  
MART-2024**

## TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

Çocukluk Çağındaki Hemofili Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi  
Dr. Aziz ALTUN

TARİH

11/03/2024

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza) .....

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN  
Tıp Fakültesi Dekanı V.

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza) .....

Prof. Dr. Mehmet KESKİN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM  
Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet KESKİN
2. Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM
3. Prof. Dr. Metin KILINÇ

### YEDEK JÜRİ

4. Doç. Dr. Derya AYDIN ŞAHİN
5. Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK

## I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması süresince her aşamada bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, değerli hocam Sayın; Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM çocuk hekimi olarak yetişmemde emeği geçen her biri birbirinden kıymetli hocalarıma; birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, artık ailem gibi olan çok değerli asistan arkadaşlarıma ve desteklerini her zaman hissettiğim, hep yanımda olan, bana destek veren canım aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

**Mart-2024**

**Dr. Aziz ALTUN**



## II. ÖZET

**ALTUN A, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniğine Başvuran Hemofili Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2024.**

**Amaç:** Hemofili A ve B, kan pıhtılaşma faktörü VIII (FVIII) ve faktör IX (FIX) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan X'e bağlı resesif bozukluklardır. Bu bozukluklar dünya genelinde en sık görülen kalıtsal kanama bozuklukları arasındadır. Hemofili A'nın görülme sıklığı 5000 canlı erkek doğumda 1 iken, hemofili B'nin görülme sıklığı 25.000 canlı erkek doğumda 1'dir. Dünyada en sık görülen kalıtsal kanama bozuklukları arasındadır. Genetik ve biyokimyasal farklılıklara rağmen, bu bozukluklar klinik olarak ayırt edilemez ve kanama semptomlarının şiddeti hastanın plazmasındaki kalıntı faktör aktivitesine göre değişir. Hemofili C veya faktör XI eksikliği nadir görülen bir pıhtılaşma bozukluğudur ve görülme sıklığı 1 milyonda 1'dir. Hemofili A veya B hastalarının yarısından fazlasında faktör seviyeleri normalin % 1'inin altındadır. Bu bireyler, sık spontan kas-iskelet sistemi ve yumuşak doku kanamalarından oluşan ciddi bir kanama fenotipine sahiptir. Tekrarlayan eklem içi kanama atakları ciddi ilerleyici yıkıcı artropatiye neden olur, deformite eklem fonksiyonunun tamamen kaybına ve buna bağlı sakatlığa yol açar. Orta derecede hemofili hastaları kendiliğinden kanayabilir ve travma sonrası belirgin kanama yaşayabilirken, hafif hemofili hastalarında kanama genellikle travmatik olaylarla sınırlıdır; ancak bu kişilerde bile normal popülasyona kıyasla intrakraniyal kanama nedeniyle ölüm riski artmıştır. Gelişmiş ekonomilerdeki ülkelerde ağır etkilenmiş hemofili hastaları için bakımın standardı, faktör konsantreleriyle düzenli profilaksi uygulamasını içerir. Bu profilaksi, faktör seviyesini normalin üzerinde tutmayı hedefler. Çocukluk döneminde başlanırsa, düzenli profilaksi eklemler üzerindeki hasarı önemli ölçüde azaltabilir. Profilaksi, yaşam boyunca devam ettirilirse, yaşam beklentisini neredeyse normale döndürebilir. FVIII ve FIX'in kısa yarı ömürleri nedeniyle faktör konsantrelerinin sık sık uygulanması gerekmektedir. Bu durum, profilaksinin zahmetli ve pahalı olmasına neden olur. Profilakside faktör seviyeleri, infüzyondan sonra hızla düşer ve kanamaya yol açar. Bu nedenle, hemofili hastaları, fiziksel aktiviteleri arttığında dikkatli planlama yapmak zorundadır.

Bu çalışmadaki amacımız hemofili tanısı almış hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının, kanama sıklığı, kanama şekilleri, profilaksi alma ve almama ve inhibitör gelişme durumlarının belirlenmesi idi.

**Gereç ve Yöntem:** Bu tez çalışmasına, Ocak 2013 – Ocak 2024 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne başvuran 0-18 yaş grubu ve hemofili tanısı almış 164 çocuk hasta dahil edildi. Hastalarımızın çalışılmış olan demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının kanama sıklığı, kanama şekilleri, profilaksi alma ve hastalarda inhibitör oluşma durumlarının belirlenmesi; koagülasyon testleri, hemogram ve biyokimyasal parametreleri, ilk geliş nedeni, aile öyküsü, atropatik ekleme yönelik cerrahi veya radyoizotop tedavi uygulanan hastalar, profilaksi

oranları, hemofili tipleri (A, B ve C) ve klinikleri (hafif, orta ve ağır) incelendi. Klinik değerlendirme olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin görüntüleme alt yapısındaki verilere bakıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı  $43,42 \pm 41,8$  ay (1-203ay) olarak bulundu ve hepsi erkekti. Hastaların % 84,2'i (n=138) hemofili A, % 14'si ise (n=23) hemofili B ve % 1,8 (n=3) hemofili C olarak gruplandırıldı. Hastaların % 92'unda (n=151) inhibitör düzeyi negatif olarak geldi. İnhibitör gelişmiş olarak kabul edilen hastaların oranı ise % 8 idi (n=13). İnhibitör gelişen hastalar hemofili A tanılı ve faktör düzeyine göre hepsi ağır tipte idi. Hemofili A hastaların 48'inde (% 29,2), hemofili B hastaların 13'sinde (% 7,9) hayatı tehdit eden kanama saptandı. 23 hastada hemoglobinde belirgin bir şekilde düşmeye neden olan kanama (% 13,85) tespit edildi. Hayatı tehdit eden kanamalı hastaların içinde GİS kanaması 3 hastada, İKK 7 hastada, iliopsoas kanaması 16 hastada, batin içi kanama 5 hastada ve 9 hastada da 1'den fazla hayatı tehdit eden kanama geliştiği görüldü. Hedef eklem incelemelerin sonuçlarına göre hastalarda en çok tutulan eklem diz eklemleri olarak saptandı.

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

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

### III. ABSTRACT

**ALTUN A, Retrospective Analysis of Patients With Hemophilia Diagnosed At Pediatric Hematology-Oncology Clinic Between 2013-2024.**

**Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Medical Speciality Thesis, Gaziantep, 2024.**

**Introduction and Objective:** Hemophilia A and B are X-linked recessive disorders caused by mutations in the blood clotting factor VIII (FVIII) and factor IX (FIX) genes. These disorders are among the most common inherited bleeding disorders worldwide. The incidence of hemophilia A is 1 in 5000 live male births, while the incidence of hemophilia B is 1 in 25,000 live male births. Are among the most common inherited bleeding disorders worldwide. Despite genetic and biochemical differences, these disorders are clinically indistinguishable and the severity of bleeding symptoms varies according to the residual factor activity in the patient's plasma. Hemophilia C or factor XI deficiency is a rare clotting disorder with prevalence of only 1 per 1 million. More than half of patients with hemophilia A or B have factor levels below 1% of normal. These individuals have a severe bleeding phenotype with frequent spontaneous musculoskeletal and soft tissue bleeding. Recurrent episodes of intra-articular bleeding cause severe progressive destructive arthropathy, deformity leading to complete loss of joint function and associated disability. Patients with moderate hemophilia may bleed spontaneously and experience significant bleeding after trauma, whereas bleeding in patients with mild hemophilia is usually limited to traumatic events; however, even these individuals have an increased risk of death from intracranial hemorrhage compared to the normal population. The standard of care for severely affected hemophiliacs in countries in developed economies includes regular prophylaxis with factor concentrates. This prophylaxis aims to maintain factor levels above normal. If started in childhood, regular prophylaxis can significantly reduce damage to joints. If continued throughout life, prophylaxis can almost normalize life expectancy. Due to the short half-lives of FVIII and FIX, factor concentrates need to be administered frequently. This makes prophylaxis laborious and expensive. In prophylaxis, factor levels drop rapidly after infusion, leading to breakthrough bleeding. Therefore, patients with hemophilia have to plan carefully when physical activity increases. Activities such as sports can be more risky for people with hemophilia.

The aim of this study was to determine the demographic, clinical and laboratory findings, bleeding frequency, bleeding patterns, prophylaxis and non-prophylaxis, and inhibitor development status of patients diagnosed with hemophilia.

**Materials and Methods:** In this thesis study, 164 pediatric patients aged 0-18 years and diagnosed with hemophilia who were admitted to the Pediatric Hematology-Oncology Clinic of Gaziantep University Medical Faculty Hospital between January 2013 and January 2024 were included. Demographic, clinical and laboratory findings, bleeding frequency, bleeding patterns, prophylaxis and inhibitor formation in patients, coagulation tests, hemogram and biochemical parameters, reason for first presentation, family history, patients who underwent surgery or radioisotope therapy for atrophic joint and other accompanying bleeding disorders (ITP), prophylaxis rates, hemophilia types (A,B and C) and clinics (mild, moderate and severe) were analyzed. As a clinical evaluation, imaging studies and reports were reviewed in the imaging system of our hospital.

**Results:** The mean age of the patients was  $43.42 \pm 41.8$  months (1- 203 months). And all of them were male. 84.2% (n=138) of our patients were grouped as hemophilia A, 14% (n=23) as hemophilia B and 1.8% (n=3) as hemophilia C. 92% (n=151) of our patients had negative inhibitor levels. The rate of patients who were considered to have developed inhibitors was 8% (n=13). Our patients who developed inhibitors were diagnosed with hemophilia A and all of them were of severe type according to factor level. Life-threatening bleeding was detected in 48 patients with hemophilia A (28,2%) and 13 patients with hemophilia B (7.9%). In 23 patients (13.85%), bleeding causing a significant decrease in hemoglobin was detected. Among the patients with life-threatening bleeding, GI bleeding was seen in 3 patients, ICH in 7 patients, iliopsoas bleeding in 16 patients, intra-abdominal bleeding in 5 patients and more than 1 life-threatening bleeding in 9 patients. According to the results of target joint examinations, the most commonly involved joint was knee joints.

**Conclusions:** The treatment approach in hemophilia should be multidisciplinary. Bleeding episodes should be monitored and prophylactic treatment should be started immediately if necessary. With appropriate prophylactic treatment, hemophilic arthropathy and life-threatening bleeding can be prevented.

**Key words:** Hemophilia A, Hemophilia B, Hemophilia C, Child, Complications

## IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR .....	iii
II. ÖZET .....	iv
III. ABSTRACT .....	vi
IV. İÇİNDEKİLER .....	viii
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
VI. ŞEKİLLER.....	xii
VII. TABLOLAR .....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tarihçesi .....	1
1.2. Tanımı ve Genel Özellikleri .....	3
1.3. Genetik ve Moleküler Patoloji.....	3
1.4. Patofizyoloji .....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Hemofili .....	6
2.1.1 Tanı ve Değerlendirme.....	6
2.1.2. Klinik Bulgular .....	7
2.1.3. Hemofili Klinik Tipleri.....	10
2.1.4 Hemofili C.....	10
2.1.5. Tedavi .....	13
2.1.6. Faktör VIII Doz Hesaplamaları, Programları ve Hedef Seviyeleri .....	15
2.1.7. Plazma Kaynaklı ve Rekombinant Faktör VIII.....	16
2.1.8. Diğer Farmakolojik Seçenekler.....	17
2.1.9. Hemofilide Yeni Tedaviler.....	17
2.2. Hemofilide Eklem Kanamalarının Yönetimi .....	19
2.3. Hemofilide Ağrı Yönetimi .....	19
2.4. Hemofilide Fiziksel Aktivitenin Önemi .....	20
2.5. Hemofili Tedavi Maliyeti.....	20
2.6. Ayırıcı Tanı .....	20
2.7. Prognoz.....	21
2.8. Tedavi Komplikasyonları .....	22
2.8.1. Komplikasyonlar .....	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
3.1. İstatistiksel Analiz .....	25
4. BULGULAR .....	26
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇLAR .....	41
7. KAYNAKLAR .....	44



## V. SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ALT:</b>	Alanin amino transferaz
<b>aPCC:</b>	Aktifleşmiş protrombin kompleks konsantresi
<b>aPTT:</b>	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
<b>AST:</b>	Aspartat amino transferaz
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>BU:</b>	Bethesda ünitesi
<b>CK:</b>	Kreatinkinaz
<b>DDAVP:</b>	(Dezmopressin) 1-deamino-8-d-arjinin vazopressin
<b>DIC:</b>	Yaygın damar içi pıhtılaşma
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>EKK:</b>	Ekstrakraniyal kanama
<b>GİS:</b>	Gastrointestinal sistem
<b>HAV:</b>	Hepatit A virüsü
<b>HBV:</b>	Hepatit B virüsü
<b>HCV:</b>	Hepatit C virüsü
<b>HIV:</b>	İnsan immün yetmezlik virüsü
<b>IL-1:</b>	İnterlökin 1
<b>IL-6:</b>	İnterlökin 6
<b>INR:</b>	Uluslar arası normalize edilmiş oran
<b>İKK:</b>	İntrakraniyal kanama
<b>İTİ:</b>	İmmün tolerans indüksiyon
<b>İVP:</b>	İntravenöz pyelografi
<b>KC:</b>	Karaciğer
<b>Kİ:</b>	Kemik iliği
<b>KZ:</b>	Kanama zamanı
<b>LDH:</b>	Laktatdehidrogenaz
<b>MRG:</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>mRNA:</b>	Mesajcı RNA
<b>MSS:</b>	Merkezi sinir sistemi
<b>NSAİİ:</b>	Non steroidal anti inflamatuvar ilaç

<b>PCC:</b>	Protrombin kompleks konsantreleri
<b>PCR:</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PT:</b>	Protrombin zamanı
<b>PTT:</b>	Parsiyel tromboplastin zamanı
<b>RAS:</b>	Radyo aktif sinevektomi
<b>rFVIIa:</b>	Rekombinant aktive faktör VII
<b>TDP:</b>	Taze donmuş plazma
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör nekrozis faktör alfa
<b>VWD:</b>	Von Willebrand Hastalığı
<b>VWF:</b>	Von Willebrand faktör
<b>WFH:</b>	Dünya Hemofili Federasyonu
<b>WHO:</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## VI. ŞEKİLLER

Şekil 1.1. X'e bağlı resesif kalıtım gösteren hemofilinin soy ağacı ..... 5



## VII. TABLOLAR

Tablo 2.1. Faktör Düzeylerinin Hemofili A ve B'nin Klinik Bulgularının Şiddeti ile İlişkisi.....	8
Tablo 2.2. Hemofili hastalarının hastanede yatış endikasyonlarından bazıları.....	15
Tablo 2.3. Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma tedavisinin doz ve süresi .....	18
Tablo 3.1. Yapılan tahliller için referans aralıkları .....	25
Tablo 4.1. Hastaların tipler arasındaki dağılımı ve yaş ortalaması .....	26
Tablo 4.2. Hastalarımızın klinik sınıflamaları ve hemofili tipleri arasındaki dağılımı .....	26
Tablo 4.3. Hastaların tanı yaşlarının hemofili tipi ve klinik sınıflamaya göre dağılımı .....	27
Tablo 4.4. İnhibitör gelişen hastaların klinik hemofili sınıfları arasındaki dağılımı..	27
Tablo 4.5. Primer profilaksi alanlarda inhibitör gelişenlerin dağılımı .....	28
Tablo 4.6. Kullanılan faktör tipinin inhibitör gelişimine etkisi.....	28
Tablo 4.7. Hastalarımızın koagülasyon tetkiklerindeki bulgular .....	29
Tablo 4.8. Hayatı tehdit eden kanama nedenlerinin hemofili tiplerine göre dağılımı	30
Tablo 4.9. Hayatı tehdit eden kanama geçirenlerin hemofili A ve B tipine göre dağılımı.....	30
Tablo 4.10. Sekonder profilaksi başlanma nedenlerinin hastalık klinik tiplerine göre dağılımı.....	31
Tablo 4.11. Primer profilaksi alanların hemofili şiddetine göre dağılımı .....	31
Tablo 4.12. Primer profilaksi alanların hemofili tipine göre dağılımı .....	32
Tablo 4.13. Hedef eklemlerin hemofili klinik tiplerine göred ağılımı .....	32
Tablo 4.14. Hedef eklemlerin hemofili tiplerine göre dağılımı .....	33
Tablo 4.15. Hemofilik atropati gelişenlerin hemofili şiddetine (tümü) göre dağılımı	34
Tablo 4.16. Hedef eklem gelişenlerde profilaksi tedavisi verilen olguların dağılımı	34

## 1. GİRİŞ

Hem hemofili A hem hemofili B, X'e bağımlı nadir kanama bozukluklarıdır ve sırasıyla pıhtılaşma faktörü VIII (FVIII) ve faktör IX'u (FIX) kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Hemofili A, hemofili B'den daha sık görülür ve prevalansı daha fazladır. Hemofili A'nın görülme sıklığı 5000 canlı erkek doğumda ~1, hemofili B'nin görülme sıklığı ise 25 000 canlı erkek doğumda 1'dir. Hepsi birlikte, dünyada kalıtsal kanama bozuklukları içerisinde en sık görülendir. Hemofili C veya faktör XI eksikliği ender görülen bir pıhtılaşma bozukluğudur ve görülme sıklığı 1 milyonda 1'dir. Hemofilide hastalık şiddeti faktör aktivitesinin plazma düzeyine göre belirlenir. Şiddetli form normalin <math>< 1\%</math> faktör seviyesi, orta form % 1-5 faktör seviyesi ve hafif form >math>> 5\%</math> ve <math>< 40\%</math> faktör seviyesi olarak tanımlanır (2). Şiddetli hemofili hastalarında genellikle travmadan bağımsız bir şekilde eklemelere, kaslara veya yumuşak dokulara kanamalar gelişir. Öte yandan kafa içi kanamalar gibi ölümcül kanama atakları da yaşayabilirler (1,2). Orta derecede hemofili hastaları kendiliğinden kanayabilir ve travma sonrası belirgin kanama yaşayabilirken, hafif hemofili hastalarında kanama genellikle travmatik olaylarla sınırlıdır; ancak bu kişilerde bile normal popülasyona kıyasla intrakraniyal kanama nedeniyle ölüm riski artmıştır (3).

Hemofili hastaları, faktör konsantreleri ile düzenli olarak uygulanan profilaksi tedavisiyle yaşam beklentisini normale döndürebilir ancak sık sık IV uygulama gereklidir. Profilaksi tedavisi kanama sıklığını ve şiddetini azaltır (4). İnhibitör pozitifliği saptanan olgular ise hemofili hastaları içerisinde yönetimi en kompleks hastalardır (4,5).

Çalışmamızda, çocuk hematoloji-onkoloji ünitemizde 11 senedir takip ettiğimiz hemofili olgularının demografik, klinik özelliklerini ve tedavi durumlarını geriye dönük olarak değerlendirip, literatür verileri ile kıyaslamayı amaçladık.

### 1.1. Tarihçesi

Hemofili, kan (hemo) sevgisi (philia) anlamına gelen, en yaygın görülen ciddi kalıtsal hemorajik bozukluktur. Hemofili, irsi bir hastalık olmakla beraber uzun bir tarihe sahiptir. İlk vakaların eski Mısır'dan geldiği iddia edilen hemofili, İbranice metinlerde de kaydedilmiştir. İngiltere Kraliçesi Victoria'nın hemofili B genetik

mirasının popüler hale gelmesiyle "kraliyet hastalığı" olarak bilinmeye başlamıştır. Şiddetli hemofili, tarih boyunca gelişerek felaket ve ölümcül bir durumdan yönetilebilir bir bozukluğa dönüşmüştür. İlk başarılı tıbbi tedavi 1940 yılında gerçekleştirilmiştir. Transfüzyon teknolojisinin ilerlemesiyle birlikte, hemofili hastalarının yaşam süresi ortalama 39,7 yıla ulaşmıştır. Plazmanın kriyopresipitat fraksiyonunun keşfi, ölüm oranlarının düşmesine ve hemofili hastalarının yaşam beklentisinin 60 yıla çıkmasına yardımcı olmuştur. 1970'lerde orta saflıktaki konsantrelerin ticarileştirilmesiyle birlikte daha fazla tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır (6).

Hemofili hastalığının tarihi M.S. 2. yüzyıla kadar uzanmakta olup, hastalığa ilişkin ilk "modern" tanımlamalar 1800'lü yıllarda dayanmaktadır. O dönemde transfüzyon tıbbi ve hemofili yakından bağlantılı hale gelmiş, kan transfüzyonu tek olası tedavi seçeneği olmuştur. Hemofili tarihinde bir dönüm noktası, 20. yüzyılın ortalarında araştırmacıların hemofili kanın pıhtılaşma süresini azaltabilen bir "anti - hemofili globulin" tanımlaması ve böylece hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalıklarının tedavisinde kriyopresipitat ve ilk pıhtılaşma faktörü konsantrelerinin kullanılmasının önünü açmasıyla yaşandı (7). Modern tarihteki en eski tanımlama ise Amerikalı doktor Dr. John Conrad Otto tarafından belgelenmiştir. Dr. Conrad, sadece etkilenmemiş annelerden doğan erkeklerin etkilendiği birkaç ailede kalıtsal bir kanama bozukluğu tanımlamıştır. Daha sonra onlara "kanamacılar" adını verdi. Hemofili, kelime olarak ilk kez Johann Lukas Schönlein tarafından İsviçre'nin Zürih Üniversitesi'ndeki tezinde belgelenmiştir. Dr. Nasse, hemofilinin genetik tanımını Nasse Yasası'nda yayınlayan ilk kişidir: bu yasa, hemofilinin tamamen etkilenmemiş kadınlar tarafından oğullarına aktarıldığını belirtmektedir (8-12).

20'nci yüzyılın ortalarında FVIII ve FIX'in keşfi, 1970'li yıllarda von Willebrand hastalığının (vWH) hemofililerden farklı bir klinik tabloya sahip olduğunun belirlenmesi ve 1982 yılında FIX geninin, 1984 yılında ise FVIII geninin X kromozomu üzerindeki yerinin belirlenerek klonlanması hemofilinin 1800 yıllık tarihinde önemli dönüm noktaları olmuştur (13,14)

## 1.2. Tanımı ve Genel Özellikleri

Hemofili genellikle kalıtsal bir durumdur ve kandaki pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğinden kaynaklanır. Neredeyse her zaman pıhtılaşma faktörü genindeki bir kusur veya mutasyondan kaynaklanmaktadır. Araştırmalar, faktör VIII ve IX'u kodlayan genlerde 1000'den fazla mutasyon tespit etmiştir ve yaklaşık % 30'u spontane mutasyondan kaynaklanmaktadır. Hem faktör VIII'i hem faktör IX'u kodlayan genler X kromozomunun uzun kolunda bulunur. Hemofili A ve B, etkilenmiş babalardan doğan kadınların % 100'ünün taşıyıcı olacağı ve doğan erkeklerin hiçbirinin etkilenmeyeceği X'e bağlı resesif bir model yoluyla kalıtılır. Taşıyıcı kadın annelerin etkilenmiş erkeklere sahip olma ihtimali % 50 ve taşıyıcı kadınlara sahip olma şansı % 50'dir. Dişiler ayrıca X kromozomunun liyonzasyon yoluyla tamamen inaktivasyonu, Turner Sendromunda olduğu gibi X kromozomunun kısmen veya tamamen yokluğu veya her iki ebeveynin de anormal geni taşıması durumunda da etkilenebilir (15,16).

Hemofili dünya çapında tüm etnik gruplar arasında eşit olarak dağılmıştır. Hemofilinin tahmini sıklığı 10000 canlı doğumda 1 civarındadır ve dünya çapında hemofili ile yaşayan insan sayısı yaklaşık 400000'dir (8,17,18). Hemofili A sıklığı, hemofili B sıklığından daha fazladır (toplam hemofili nüfusunun % 80 ila % 85'i). 5000 canlı erkek doğumda 1 sıklıkta olurken, hemofili B 25000 canlı erkek doğumda 1 sıklıkta olur. X'e bağlı kalıtım modeli nedeniyle, Mısır gibi akraba evliliklerinin daha sık olduğu coğrafi bölgelerde hastalığın görülme sıklığı daha yüksektir. Hemofili C genellikle her 1000000 kişiden 1'inde görülür. Ancak Aşkenaz Yahudilerinde faktör XI eksikliği görülme olasılığı daha fazladır ve bu oran yaklaşık % 8'dir. (19) Erken tanı ve tedavi terapilerindeki yeni gelişmelerle, etkilenen bireyler normal bir yaşam beklentisi içinde olmalıdır (15,20).

## 1.3. Genetik ve Moleküler Patoloji

Hemofili, pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği veya işlev bozukluğu nedeniyle aşırı kanama ile karakterize irsi geçişli bir hastalıktır. Hemofili A, X kromozomu üzerinde bulunan Faktör VIII (FVIII) genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. FVIII geni büyüktür, 26 intron içerir ve yaklaşık 166 kb'lik bir DNA bölgesini kapsar. Gen, 9 kb uzunluğunda bir mRNA molekülü üretir. FVIII genindeki mutasyonlar DGGE, SSCP, PCR ve DNA dizilimi gibi farklı tarama yöntemleri kullanılarak tespit

edilebilir. Büyük genomik değişiklikler Southernblot veya özel PCR teknikleri kullanılarak tanımlanabilir.

Hemofili tipik olarak erkeklerde görülmekle birlikte, bazı nadir durumlarda kızlarda da ortaya çıkabilir. Bu, bir kızın hemofili hastası bir erkek kardeşe ve taşıyıcı bir anneye sahip olduğu veya Turner Sendromu gibi belirli kromozomal anormalliklerin var olduğu durumları içerir. Kadınlarda kalıtım ve hastalığın ortaya çıkması X-inaktivasyonu ve iki kusurlu alelin varlığından etkilenir. Genetik testler, FVIII ve FIX genlerindeki mutasyonları tespit ederek hemofili genotipini belirlemek için kullanılır. Hastalık sporadik olabilir, annenin gametlerinden birindeki mutasyon nedeniyle bir ailede yalnızca bir bireyde ortaya çıkabilir veya aile üyelerinde ve taşıyıcı bir annede daha yüksek bir insidansla ailesel olabilir.

Hemofili A'da sıklıkla spesifik mutasyonlar gözlenir. İntron-22 inversiyon mutasyonu ağır hemofili A olgularının % 40'ında bulunurken, intron-1 inversiyon mutasyonu vakaların % 2-5'inde bulunur. Çoklu ekzonları içeren büyük delesyonlar hastalığın şiddetli bir formuna yol açabilir ve nokta mutasyonları değişen derecelerde şiddete neden olabilir. Tedavinin etkinliğini etkileyen inhibitör oluşumu, hemofili A hastalarının önemli bir kısmında görülür. Faktör IX (FIX) genindeki mutasyonların neden olduğu hemofili B'de, nokta mutasyonları en yaygın gen defektidir ve bunu delesyonlar takip eder. FIX genindeki mutasyonların tespiti ve tanımlanması, hemofili B'nin moleküler patolojisi hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

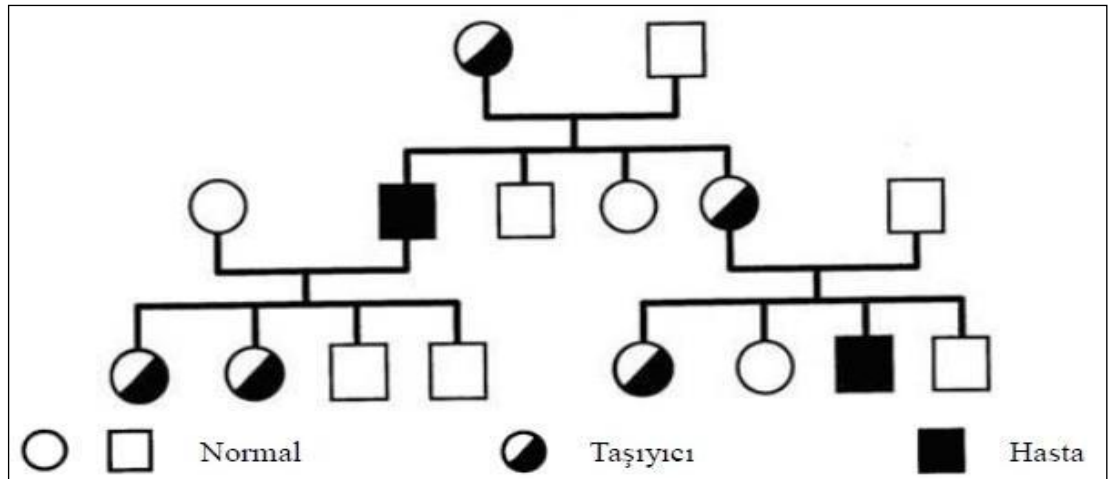
Hemofili A'nın moleküler patoloji çalışması sırasında kalıtsal FVIII eksikliğini şiddetli von Willebrand hastalığı gibi diğer pıhtılaşma bozukluklarından ayırt etmek önemlidir. Benzer şekilde, hemofili B durumunda, benzer klinik özelliklere sahip olmasından dolayı ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir. Hemofili B'den sorumlu çeşitli genetik kusurları tanımlamak için kapsamlı araştırmalar yapılmış ve bu da hemofilinin bu formunun altında yatan moleküler patolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (21-24).

#### **1.4. Patofizyoloji**

Kan pıhtısı oluşumu süreci iki yolun aktivasyonunu içerir - ekstrinsik veya doku faktörü (TF) yolu ve intrinsik veya temas yolu. Ekstrinsik yol, endotelin bozulması ve subendotelde doku faktörünün (TF) açığa çıkmasıyla tetiklenir. Doku faktörü daha sonra aktive faktör VIIa'yı bağlayarak bir yapı oluşturur ve bu da faktör

IX ve X'unun sırasıyla aktivasyonunu sağlar. Faktör XII, prekallikrein ve kandaki yüksek molekül ağırlıklı kininojen yapay bir yüzeyle karşılaştığında intrinsik yol aktifleşir. Faktör XII, faktör XII'nin XIIa'ya karşılıklı aktivasyonu ile PK'yı kallikreine aktive eden küçük faktör XIIa üretimi ile sonuçlanan yapısal bir değişime uğrar. Sonuçta oluşan faktör XIIa, faktör XI'i faktör XIa'ya aktifleştirir, bu da faktör IX'u faktör IXa'ya dönüşümünü sağlar. Hem intrinsik yol hem de ekstrinsik yol faktör Xa üretiminde buluşur. Aktifleşmiş faktör Xa protrombini (faktör II) trombine (faktör IIa) dönüşümünü sağlar (25).

Trombin de von Willebrand faktöründen faktör VIII'in serbest kalmasına katkıda bulunur ve faktör VIIa'ya aktifleştirir, IXa'yı bağlayan fosfolipidleri ortaya çıkararak trombositleri aktifleştirir ve ayrıca faktör XIII'ü faktör XIIIa'ya aktive eder, bu da fibrin monomerlerini çapraz bağlayarak pıhtıyı stabilize etmeye yardımcı olur. Faktör IXa, faktör VIIa, kalsiyum ve fosfolipidlerle birlikte bir tenaz kompleksi oluşturarak büyük miktarlarda faktör X'i aktive eder. Hem faktör Xa hem protrombinaz kompleksi fosfolipidler ve kalsiyum ile birlikte protrombinin trombine dönüşmesine katkıda bulunur. Ardından ise trombin fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüşmesine katkıda bulunur. Faktör VIII ve faktör IX eksik veya işlevsiz olduğunda, pıhtılaşma kaskadının intrinsik yolu uygun şekilde aktive edilemez ve böylece pıhtı oluşumu süreci yetersiz kalır (15).



Şekil 1.1. X'e bağlı resesif kalıtım gösteren hemofilinin soy ağacı (26).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hemofili

#### 2.1.1 Tanı ve Değerlendirme

Hemofili tanısı, aile öyküsü ve klinik bulguların yanı sıra laboratuvar testlerine bağlı bir şüphe endeksini birleştirir. Aktif taşıyıcılık durumu olan veya ailesinde travma veya cerrahi işlem sonrası aşırı kanama hikayesi olan veya ailesinde bilinen kanama bozuklukları olan aileler için tarama testleri gereklidir. Hemofili testi bazen doğumdan hemen sonra göbek kordonundan veya yenidoğanın bir damarından kan örneği alınarak yapılır ve hemofili şüphesi yüksek olan veya ailesinde önemli kanama bozukluğu hikayesi olan hastalarda pıhtılaşma faktörlerinin düzeyleri ölçülebilir. Burada, bebeklerin normal seviyelerine ulaşması yaklaşık altı ay sürdüğü için faktör IX seviyelerinin doğumda düşük olabileceğine dikkat edilmelidir (25).

Doğum öncesi dönemden sonra, ilk laboratuvar çalışması hemogram, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve kanama zamanını (BT) içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Özellikle ailesinde hemofili öyküsü olmayan hastalarda, sünnet veya doğumdan sonra ya da kan alımından sonra uzun süreli kanama gibi bulgular hemofilinin araştırılmasını gerektirebilir. Hem hemofili A ve B'de aPTT uzarken (intrinsik yol bozulması), PT ve BT normal olacaktır. aPTT'nin uzadığı tespit edildiğinde, bunu bir karıştırma çalışması takip etmelidir. Karıştırma çalışmasında, faktör eksikliğinden şüpheleniliyorsa aPTT normalleşmelidir. Karıştırma çalışmasından sonra, bir sonraki adım faktör VIII ve IX tahlili olmalıdır. Faktör aktivitesi normal faktör aktivitesinin % 40'ından az ise tanı genellikle hemofilidir. Daha sonra tanıyı doğrulamak ve ayrıca hastalık şiddetini tahmin etmeye yardımcı olmak için moleküler genotipleme önerilmelidir (15,20,27).

Ayrıca, hemofili hastalarında faktör VIII inhibitörlerini ölçmek artık çoğu hastanede rutin hale gelmiştir, çünkü bazı hastalar özellikle faktör VIII infüzyonları ile tedaviyi takiben faktör VIII'e karşı "inhibitör" olarak adlandırılan antikorlar geliştirmektedir. Plazma kaynaklı veya rekombinant faktör VIII infüzyonları, faktör VIII'e karşı antikorları olan hastalarda etkisiz olacağından bu gerçek önemlidir. İnhibitörler kantitatif inhibitör testleri - Bethesda testi ve Nijmegen testi - aracılığıyla

ölçülebilir. Orijinal Bethesda tahlili, faktör VIII nötralizasyon tahlilinde inhibitörlerin ölçümünü standardize etmek için geliştirilmiştir; orijinal Bethesda yönteminin bir modifikasyonu olan Nijmegen tahlilinde ise pH ve test karışımının protein konsantrasyonu daha da standardize edilmiştir. Bu varyasyon test karışımını yapay bozulmaya daha az eğilimli hale getirir ve özgüllüğü artırır. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği bu testleri önermektedir (28,29).

Sıklıkla hemofili ile karıştırılan önemli bir kanama bozukluğu da von Willebrand hastalığıdır (VWD). Hem hemofili hem de von Willebrand hastalığı kanama bozukluklarıdır, ancak birincisi eksik veya kusurlu pıhtılaşma faktörleri VIII (hemofili A) ve faktör IX'dan (hemofili B) kaynaklanırken, ikincisi eksik veya kusurlu von Willebrand faktöründen kaynaklanır. Hemofilide kanama genellikle kas-iskelet sistemi kaynaklı iken, von Willebrand hastalığında kanama daha çok mukokutanözdür. Hemofilinin aksine von Willebrand hastalığında iç kanama nadirdir. (30,31).

Özet olarak yenidoğanlarda ve fetüslerde hemofili tanısı, ailede hastalık öyküsü olmasıyla kolaylaşabilir. Vakaların yaklaşık % 30'u spontan mutasyonların sonucudur. Tanı için faktör VIII veya IX düzeylerinin saptanması esastır. Yenidoğanlarda hemofili B tanısı, doğumda faktör IX aktivitesinin azalması nedeniyle karmaşık olabilir. Prenatal tanı yöntemleri, yüksek riskli ailelerde hemofiliyi engellemek ve tanı almasını kolaylaştırmak için kullanılır. Preimplantasyon genetiği, taşıyıcıları belirlemek ve sağlıklı çocuklar sağlamak için umut verici bir yöntemdir (32-37).

### **2.1.2. Klinik Bulgular**

Hemofili A ve B'nin bulguları ve semptomları benzerdir, bu da ayırt edilmelerini zorlaştırır. Yaygın kanama belirtileri arasında hematüri, kas içi kanamalar, mukozal kanamalar, merkezi sinir sistemi kanamaları, hemartroz, retrofarengeal ve retroperitoneal kanamalar yer alır. Travma veya ameliyat sonrası aşırı kanama geç kanama tipinin tipik özelliğidir (38). Spontan kanama herhangi bir dokuda meydana gelebilir. Hemofili A hastaları yılda ortalama 35 kez kanama yaşarken, hemofili B hastaları daha seyrek kanama yaşar (39). Hemofili B genellikle hemofili A'dan daha hafiftir ve genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde teşhis edilir (38,40)

**Tablo 2.1.** Faktör Düzeylerinin Hemofili A ve B'nin Klinik Bulgularının Şiddeti ile İlişkisi (5).

Hastalık tipi	Faktör VIII/IX düzeyi	Kanama tipi
<b>Ağır</b>	<% 1	Spontan; eklem içi kanamalar ve yumuşak doku kanamaları
<b>Orta</b>	% 1-5	Hafif ila orta şiddette post-op belirgin kanama; bazı eklem içi kanamalar; nadiren spontan kanama.
<b>Hafif</b>	% 5-40	Sadece orta ila şiddetli travma veya post-op şiddetli kanamalar
<b>Yüksek riskli taşıyıcı kadınlar</b>	Değişken	Jinekolojik ve obstetrik kanama yaygındır, serum faktör düzeyine göre semptomlar değişkenlik gösterebilir.

### 2.1.2.1. Kanama Yerlerine Göre Klinik Bulgular

Bir eklem içinde kanama anlamına gelen hemartroz, hemofilili vakalarda en sık gözlemlenen kanama türüdür. Hemartroz tipik olarak ayak bileği, dirsek ve diz gibi sinovyal eklemlerde meydana gelir ve kendiliğinden veya travma nedeniyle oluşabilir. Diz eklemi en sık etkilenen eklemdir. Bir eklem altı aylık süre zarfında en az üç kere kendiliğinden kanarsa, bu eklem hedef eklem olarak adlandırılır. Eklemde kan bulunması, sinovyal proliferasyona, kıkırdak hasarına, kemik erozyonuna ve kronik artropatiye yol açabilen enflamatuvar bir yanıtı tetikler (41-43).

Hemofilinin yaygın bir komplikasyonu olan kronik hemofilik artropatinin gelişimi hedef eklemlerde hızlanır. Bu durum, uygun şekilde yönetilmezse kalıcı eklem sakatlığına ve hareket açıklığının kaybına yol açar. Fizik muayene ile tanı klinik olarak konur ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri doğrulamaya yardımcı olabilir. Hemartroz tanısı için eklem sıvısı aspirasyonu önerilmemektedir (44, 45).

Hemartroz üç klinik formda sınıflandırılabilir: akut, subakut ve kronik. Akut fazda, hastalar aura semptomlarını takiben eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı yaşayabilir. Kanama 5-7 gün içinde düzelir, ancak kalan kan kronik bir enflamatuvar reaksiyona neden olabilir. Kronik sinovitte, profilaktik faktör uygulaması ve fizik tedavi egzersizleri dahil olmak üzere başlangıçta konservatif tedavi denir. Semptomlar devam ederse, tekrarlayan kanamayı azaltmak ve eklem hasarını önlemek için sinovektomi (iltihaplı sinovyumun çıkarılması) yapılabilir. Bu,

kimyasal veya radyoaktif sinovektomi, artroskopik sinovektomi veya açık cerrahi yoluyla yapılabilir (46-49).

Kas içi kanama, hemofilili vakalarda en sık gözlemlenen ikinci kanama türüdür. Kas içi kanamalar büyük kaslarda meydana gelebilir ve tipik olarak komplikasyon olmadan düzelir. Bununla birlikte, kanama kapalı bir fasiyal kompartmanda meydana gelirse, hayati yapıları sıkıştırabilir ve iskemi, gangren, kontraktürler ve nöropati gibi komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Psoas kaslarında veya retroperitoneal bölgede kanama ani kasık ağrısına ve sınırlı kalça hareketine neden olabilir. Karın boşluğunda kanama meydana gelirse, hayati derecede riskli olabilir (46-49).

Genel olarak, hemofili hastaları eklem içi ve kas içi kanamaya eğilimlidir. Doğru tanı, tedavi ve yönetim kronik eklem hasarı ve kanama atakları ile ilişkili komplikasyonları önlemede çok önemlidir.

#### **2.1.1.2. Diğer Kanama Bölgeleri**

İntrakraniyal kanama veya beyin içi kanama, hemofili hastalarında başlıca ölüm nedenidir. Çocuklarda minimal travmaya veya kendiliğinden meydana gelebilir. Fakat yetişkinlerde vakaların % 50'sinde kendiliğinden meydana gelir. Hemofilili bebeklerin % 3-4'ü kafa içi kanama geçirir; kafa içi kanamaların % 39'u spontan, % 30'u doğum sırasında ve % 24'ü travma sonucu oluşur. İntrakraniyal kanama sıklığı % 2,7 ile % 15,6 arasında değişir. Merkezi sinir sistemi kanaması olan hastalar için faktör konsantreleri ile profilaktik tedavi önerilir (50-54).

Hastalığın şiddeti ve inhibitörlerin varlığı spontan intrakraniyal kanamalar açısından risk faktörlerinden en önemlileridir. Semptomların yakından takip edilmesi önemlidir ve intrakraniyal kanama olasılığı varsa, görüntüleme sonuçları beklenmeden faktör replasmanı uygulanmalıdır (55).

Hemofili hastalarında mukozal ve gastrointestinal bölgelerde sık kanama görülür. Ciddi vakalarda, kanama hava yolu tıkanıklığına yol açabilir. Rutin ağız ve diş temizliği ve muayeneleri genellikle faktör replasmanı gerektirmez, ancak dental işlemler ve lokal anestezi uygulamaları için faktör konsantreleri verilmelidir. Üriner sistemde, hemofili hastalarında spontan hematüri sıklıkla görülür ve çoğunlukla ağrısızdır. İdrar yolu tıkanıklığına yol açabileceğinden antifibrinolitik ajanların kullanımından kaçınılmalıdır (56-58).

### **2.1.3. Hemofili Klinik Tipleri**

#### **2.1.3.1. Ağır Tip Hemofili**

Serum faktör seviyesi % 1 ya da altındadır. Erken yaşla beraber kendiliğinden ve basit travmalar sonrasında kanamalar görülür. Sünnnet sonrası veya intramusküler enjeksiyonlardan sonra fazla kanamalar görülebilir. Hastaların neredeyse tamamı 3-4 yaşına kadar tanı koyulmuş olur.

#### **2.1.3.2. Orta Tip Hemofili**

Serum faktör seviyesi normalin % 1-5'i arasındadır. Kendiliğinden kanamalar çok az oranda görülür. Semptomların ortaya çıkmaya başlama yaşı 1-2 arasındadır.. Adölesan dönemine gelene tanı almış olurlar.

#### **2.1.3.3. Hafif Tip Hemofili**

Serum faktör seviyesi normal seviyenin % 5-40'ı arasındadır. Genellikle kanamalar major travma ve ameliyat sonrası görülür. 2 yaş ile erişkin dönemi arasında semptomlar ortaya çıkar. Hafif tip hemofili erişkinlik çağına kadar tanı koyulamayabilir (5, 59).

#### **2.1.4 Hemofili C**

Hemofili C, faktör XI eksikliği veya Rosenthal sendromu ilk kez 1953 yılında tanımlanmıştır (60,61). Tahmini prevalans yaklaşık 1 milyonda 1 olup, Aşkenaz Yahudileri (% 8-9) gibi bazı popülasyonlarda akrabalık nedeniyle prevalans artmaktadır (60,62). İlginç bir şekilde, çalışmalar faktör XI eksikliği ile ilişkili kanama riskindeki geniş varyasyon ve olası yetersiz tanınma nedeniyle geleneksel tahminlerden 2-20 kat daha fazla prevalans olduğunu öne sürmüştür (62,63). Ayrıca, kanama riskinin faktör XI seviyeleri veya pıhtılaşma çalışmaları ile korelasyon göstermesi gerekmez (64-66). Hastaların çoğu, invaziv tıbbi işlemler sırasında veya sonrasında artan kanamayı takiben teşhis edilir (61).

Hastalık, 23 kb'lik bir genomik bölgeyi kapsayan 15 ekzondan oluşan kromozom 4 üzerindeki faktör XI genindeki (f11) mutasyonların bir sonucudur (67). Faktör XI'in pıhtılaşmadaki rolünün, pozitif geri besleme yoluyla trombin oluşumunun amplifikasyonunu ve fibrinolizi inhibe ederek yeni pıhtıların stabilizasyonunu içerdiği düşünülmektedir. Trombinden bağımsız trombinle aktive olabilen fibrinoliz inhibitörü yolu gibi ek yolların da kanamadaki değişkenliği açıklamak için önerildiği ve kanama riski yüksek hastaların belirlenmesine yardımcı

olmak için klinik olarak yararlı olabileceği düşünülmektedir (68). Faktör XI eksikliği olan bireylerde kanama genellikle oral kavite, farinks, genitoüriner sistem gibi yüksek fibrinolitik aktivite alanlarında, genellikle cerrahi prosedürlerle bağlantılı olarak meydana gelir (69). Hemartroz gibi spontan kanamalarla daha az ilişkilidir, ancak spor yapan bireylerde olduğu gibi tekrarlayan travma ortamında ortaya çıkabilir (70).

Pıhtılaşma anormallikleri için ilk araştırma paneli trombosit sayısı, kanama zamanı veya kapanma zamanı, trombosit fonksiyon testleri ve koagülasyon testlerinden oluşur. Faktör XI tahlili tanıyı doğrulamaya yardımcı olur. Faktör XI eksikliği aPTT'yi uzatabilir, ancak normal bir aPTT hafif eksikliği dışlamaz ve yanlış negatif sonuçlara sebebiyet verebilir (71). Tipik olarak, faktör XI seviyesi <% 15 aralığına önemli ölçüde düştüğünde aPTT uzar. Faktör XI eksikliği ve artmış kanama eğilimi olan vakaları daha iyi tespit edebilmek için yeni plazma pıhtılaşma ve fibrinoliz testleri araştırılmaktadır (69,71). Örneğin Gidley ve ark. (69) aPTT'nin pıhtı oluşum hızı ve fibrinolizde eğri altında kalan alan ile birleştirilmesinin kanama eğilimi artmış faktör XI eksikliği olan hastaların belirlenmesine yardımcı olduğunu tespit etmiştir.

Benzer genotipe sahip bireyler arasında bile kanamaların şiddetinde önemli değişiklikler bildirilmiştir (69). Faktör XI düzeyleri kanama ile mutlaka ilişkili olmasa da, hastalar genellikle düzeylere göre üç kategoride sınıflandırılır: şiddetli (normalin <% 15-20'si), orta (% 20-40) ve hafif (>% 40) (61).

Kanama öyküsü ve faktör seviyelerine ek olarak, farinks ve idrar yolu gibi bölgeler daha yüksek fibrinolitik aktiviteye sahip olduğundan ve kanamaya daha yatkın olduğundan, işlem öncesi planlama sırasında işlemin türü (büyük veya küçük) ve ameliyat bölgesi dikkate alınmalıdır (61). Ciddi faktör XI eksikliği veya önemli kanama öyküsü olan bireylerdeki majör prosedürler için, faktör XI konsantreleri veya FFP kullanılarak takviye ile perioperatif dönemde faktör XI aktivitesinin izlenmesi önerilir (75,76). Plazma kaynaklı iki faktör XI konsantresi olan Hemoleven (LFB Biomedicaments, Les Ulis, Fransa'dan yüksek saflıkta bir ürün) ve faktör XI konsantresi (Bioproducts Laboratory, Elstree, Birleşik Krallık'tan kısmen saflaştırılmış bir ürün) etkinlik göstermiştir, ancak dünyanın çoğu yerinde bulunamaması nedeniyle henüz yaygın olarak kullanılmı sınırlıdır. Bu sebeple FFP,

faktör XI'nin yerini almak için birincil yöntemdir (61,72). Faktör XI'in kriyopresipitatta bulunmadığına ve hacim yüklenmesine bağlı komplikasyonlara yol açabilecek büyük hacimde FFP gerekebileceğine dikkat etmek önemlidir (60).

Basit infüzyonla aşırı hacim yüklenmesinden endişe edilmesi durumunda, terapötik plazma değişimi (TPE) düşünülebilir (73). TPE, inhibitör varlığında edinilmiş eksikliği olan hastaların yönetimi için de uygun bir seçenektir. Bu vakalarda plazma değişimi, nötralize edici olmayan potansiyel inhibitörleri izovolümetrik bir şekilde uzaklaştırırken faktör XI seviyesini yükseltmeye yardımcı olabilir (74). Bu faktörlere dikkat edilerek bu hastalarda büyük ameliyatlara gerçekleştirilebilir (75,76). Aynı ilkeler subdural kanama gibi kanama komplikasyonları olan hastaların yönetiminde de geçerlidir (77). Alsammak ve ark. (78) yaptıkları çalışmada, faktör XI eksikliği olan 28 hastadan oluşan bir kohortun % 60'ına periprocedürel hemostatik müdahale olmaksızın cerrahi prosedürler uygulanmıştır. Ayrıca dört prosedür için başarılı terapötik plazma değişimi göstermişlerdir. ε-amino kaproik asit veya traneksamik asit gibi anti-fibrinolitiklerin topikal preparatları da kullanılabilir ve tromboembolizm gibi sistemik yan etkileri önler (61).

Faktör XI eksikliği olan kadınlarda menorajinin yanı sıra doğum sonrası kanama da artmaktadır ancak düşük riski gösterilmemiştir (79). Faktör XI takibi, kanama öyküsünün kendisi kadar doğru veya güvenilir olmayabilir. Bazı uzmanlar traneksamik asit kullanımını önermiş olsa da tromboz riski nedeniyle dikkatli olunması tavsiye edilmiştir (80,81). Kanamasız fenotipi olan hastalarda riskler ve faydalar tartışıldıktan sonra nöroaksiyel anestezi düşünülebilir (81). Rekombinant faktör VII de bu vakalarda başarıyla kullanılmıştır (82). Kanama riski yüksek olan hastaları belirlemek için rotasyonel tromboelastografi gibi ek testlerin rolü de araştırılmış ve tek bir çalışmada yararlı olduğu gösterilmiştir (83).

Faktör XI'in trombogenez ve inflamasyondaki rolü nedeniyle, eksikliğinin kardiyovasküler olaylar ve venöz tromboembolizm (VTE) için koruyucu rol oynadığı öne sürülmüştür (84). Preis ve ark. (85) tarafından yapılan çalışmada, kardiyovasküler olaylar için düzeltilmiş tehlike oranı (HR) hafif eksikliği olanlarda 0,52 (% 95 güven aralığı (CI), 0,31 - 0,87) ve orta-şiddetli faktör XI eksikliği olanlarda 0,57 (% 95 CI, 0,35 - 0,93) olarak gösterilmiştir. VTE için düzeltilmiş HR

0,26 (% 95 GA, 0,08 - 0,84) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada gruplar heterojen olup, kontrol grubunda daha az komorbidite ve daha genç yaş olması koruyucu etkiyi potansiyel olarak daha güçlü kılmaktadır. Faktör XI eksikliği ile ilişkili pıhtılaşmanın azalması, postoperatif venöz tromboembolizm profilaksisi için araştırılmıştır (86). Faktör XI eksikliğinin kötü yara iyileşmesi ve tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkisi konusunda endişe bulunmaktadır (87).

Faktör XI aktivitesi, koagülasyon kaskadında trombin üretimi ve enflamatuar yanıt için temas aktivasyon mekanizmalarının kesiştiği noktada konumlanır (88). Bu nedenle faktör XI eksikliği insanda enflamatuar yanıtı değiştirebilir (62,88). Bu durum, yara iyileşmesi komplikasyonlarından ve tekrarlayan enfeksiyonlardan sorumlu olabilir. Benzer şekilde, faktör XI'in alerjik yanıtındaki rolü ve modülasyonunun astım üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (89).

Daha önce tartışıldığı gibi, faktör XI eksikliğinin geleneksel tahminlerden daha yaygın olabileceğine dair endişeler de vardır (62). En azından bir çalışmada, standart antikoagülan alan faktör XI eksikliği olan hastalarda genel popülasyona kıyasla artmış kanama riski bulunmadığını da belirtmek önemlidir (90).

Sonuç olarak, faktör XI eksikliği az tanınan bir antite olmasına rağmen, kanama çalışmaları ile zayıf korelasyon ve klinik sunumda geniş değişkenlik gösteren nadir bir kanama bozukluğu olmaya devam etmektedir. Faktör XI konsantreleri, FFP ve TPE, prosedür veya doğum yapan faktör XI eksikliği olan hastaları yönetmek için ana yöntemlerdir ve tedavi vaka bazında bireyselleştirilmelidir. Faktör XI'in pıhtılaşma ve enflamasyondaki rolü, tromboprofilaksi ve sepsis üzerinde potansiyel etkisi araştırma konusu olmaya devam etmektedir (91).

### **2.1.5. Tedavi**

Hemofili tedavisi temel olarak iki kategoriye ayrılır; akut kanama yönetimi ve profilaksi.

#### **2.1.5.1. Hemofilide Akut Kanama Yönetimi**

Hemofilide tanı konmuş veya doğrulanmış bir akut kanamanın yönetiminin temel konsepti hızlı ve agresif hemostaz sağlamak ve koagülopatiyi düzeltmektir, ancak tanısız testler beklemede olsa veya fiziksel semptomlar mevcut olmasa bile bu önlemler geciktirilmemelidir. Hastaların hastaneye yatırılması gerekir ve akut

kanamanın yönetimi için Dünya Hemofili Federasyonu kılavuzları izlenmelidir. Genellikle hastalar bir kanama epizodunun gerçekleşmek üzere olduğunu bir karıncalanma hissi veya "aura" varlığından anlayabilirler, ancak hastalar iletişim kuramıyorsa mevcut kaynaklardan ilgili ve hızlı bir öykü alınmalıdır (25).

Şiddetli akut kanama epizodu ile başvuran hemofili hastalarında kanamanın yeri ve ciddiyetinin hızlı bir şekilde tanınması gerekir; bunu takiben derhal yüksek dozdan olacak şekilde pıhtılaşma faktörü konsantresi replasmanı yapılmalıdır. Faktör konsantresi dozları faktör VIII için 50 IU/kg ve faktör IX için 100-120 IU/kg olmalıdır. Faktör IX konsantresi mevcut değilse, 70 ila 80 IU/kg protrombin kompleks konsantresi infüze edilebilir. Bazı hastalarda intrakraniyal kanama, boğaz kanaması veya boyun hematomu nedeniyle hava yolu tehlikesi, büyük abdominal veya torasik kanamalar veya büyük kas hematomları ile kompartman sendromu durumlarında acil ameliyat veya prosedür gerekebilir (25).

Kanama bölgelerini belirlemek için uygun görüntüleme çalışmaları yapılmalı, ardından kanamanın yeri ve ciddiyetine göre uygun uzmanlık dallarına sevk edilmelidir. Kanama yavaşlarsa veya dursa bile, iyileşmeyi sağlamak için gerektiği kadar yüksek doz pıhtılaşma faktörü konsantresi verilmeye devam edilmelidir. Hemostaz sağlandıktan ve koagülopati düzeltildikten sonra, kanama için çalışmaya başlanmalıdır. Ağrı yönetilirken trombosit fonksiyonu etkisinden ve artmış kanama riskinden dolayı asetil salisilik asit (ASA) ve non steroid anti inflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) kaçınılmalıdır. Asetaminofen ve bazı COX-2 inhibitörlerinin kullanımı güvenlidir. Ayrıca, mümkünse kas içi enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (30, 92).

#### **2.1.5.2. Hemofilide Profilaksi**

Akut kanama tedavisinin yanı sıra, hemofili hastalarında bir başka tedavi stratejisi de profilaksidir. Profilaktik tedavinin çeşitli avantajları vardır. Hemartroz ataklarını azaltabilir ve böylece hemofilik artropatiyi ve düzeltici eklem ameliyatlarına olan ihtiyacı azaltabilir. Profilaktik tedavi ayrıca beyin ve kas kanamalarının tekrarlanmasını ve hastaneye yatış endikasyonlarını azaltabilir. Hastaların işten daha az izin almalarını ve daha az sıklıkta izlenmelerini sağlayarak yaşam kalitelerini artırmaya yardımcı olur. Ayrıca, Bremen ve Münih'te düşük seviyelerde profilaktik tedavi üzerine yapılan bir çalışmada, inhibitör riskinin gelişiminin azaltabileceğini öne çıkarmıştır. Yaptıkları çalışmada, en az 40

maruziyet boyunca takip edilen 40 ağır hemofili A hastası çocukta yalnızca bir düşük yanıtı inhibitör bulunmuştur (93). Dünya Hemofili Federasyonu kılavuzlarına göre, profilaksi sürekli (birincil, ikincil veya tersiyer) ve aralıklı olarak kategorize edilir. Profilaksi, bir yıl içinde 52 hafta boyunca tedavi etme niyetiyle başlatılırsa ve o yılın en az 45 haftası boyunca gerçekleştirilirse sürekli olarak adlandırılır (25).

Aralıklı profilaksi rejimi bir yılda 45 haftadan fazla sürmez. İsteğe bağlı veya aralıklı tedavi klinik olarak şiddetli kanama esnasında gereklidir. Sürekli profilaksi ayrıca 1-primer tedavi osteokondral eklem hastalığının başlangıcından önce, 3 yaşından önce ve klinik olarak belirgin iki büyük eklem kanamasından önce başlanırsa, 2-sekonder tedavi iki veya daha fazla büyük eklem kanamasından sonra ve osteokondral eklem hastalığının başlangıcından önce başlanırsa ve 3- tersiyer tedavi belgelenmiş osteokondral eklem hastalığının başlangıcından sonra başlanırsa olarak alt gruplara ayrılabilir. Optimal rejim henüz tanımlanmamıştır, ancak şu anda kullanılan iki profilaktik protokol Malmö protokolü ve Utrecht protokolüdür. Sık görülen bir uygulama, profilaktik tedaviye haftada bir veya iki kez başlamak ve 12-18 aylıkken eklem kanaması veya diğer ciddi kanamalar başlamadan önce tam bir primer profilaktik doza ulaşılan kadar sıklığı artırmaktır (30,94).

Hemofililerde tedavi ve profilaksi nadiren hastanede yatarak tedavi gerektirir, bu durumlar Tablo 2.2 'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Hemofili hastalarının hastanede yatış endikasyonlarından bazıları

Travmalarla beraber olan kranial kanamalarda veya şüphesinde
İliopsoas kas bölgelerinin kanamasında
Trakea çevresi ve retrofarengeal kanamalarında (Solunum yolu obstrüksiyon riski)
Kas ve eklem kanamaları 2 veya 3 doz faktör tedavisi ile tedavi edilemiyorsa

### 2.1.6. Faktör VIII Doz Hesaplamaları, Programları ve Hedef Seviyeleri

İdeal olarak, dozlamamanın amacı faktör seviyelerini % 1 ila % 2'nin üzerinde tutmaktır, ancak dozlama programları değişir ve faktör eksikliğine, hastaya, kanama hızına ve IV erişim kolaylığına bağlıdır. Hemofili A'da, Malmö protokolüne göre haftada üç kez 25 ila 40 ünite/kg veya Utrecht protokolüne göre haftada üç kez 15 ila 30 ünite/kg faktör VIII infüzyonu kullanılabilir. Hemofili B'de, Malmö protokolüne göre haftada iki kez 25 ila 40 ünite/kg veya Utrecht protokolüne göre haftada iki kez

15 ila 30 ünite/kg faktör IX infüzyonu kullanılabilir. Faktör VIII dozu, kilogram cinsinden vücut ağırlığı ve bunun istenen faktör VIII artışı ve 0,5 ünite/kg ile çarpılmasıyla hesaplanır. Hesaplanan dozu doğrulamak için faktör seviyeleri genellikle infüzyondan 15 dakika sonra ölçülür. Tipik olarak, 1 ünite/kg faktör VIII infüzyonu, yaklaşık 8 ila 12 saatlik bir yarılanma ömrü ile faktör VIII'in plazma seviyelerini % 2 oranında artırır ve dolayısıyla infüzyon dozu buna göre hesaplanır. Hafif kanamalarda seviyeler % 30'da, orta dereceli kanamalarda seviyeler % 50'de ve hayatı tehdit eden ciddi kanamalarda seviyeler % 80 ila % 90'da tutulur ve kanama stabilize edildikten sonra seviyeler en az 7-10 gün süresince % 40 ila % 50'de tutulur. Yarılanma ömrü 8 ila 12 saat olduğundan, ikinci faktör VIII dozu ilk dozdan 8 ila 12 saat sonra verilir ve genellikle ilk hesaplanan dozun yarısı kadardır. Hafif kanamalar 1 ila 3 doz gerektirirken, şiddetli kanamalar, seviyeleri en az 7-10 gün süresince % 40 ila % 50'de tutmak amacıyla çok daha fazla doz gerektirir (95,96).

#### **2.1.7. Plazma Kaynaklı ve Rekombinant Faktör VIII**

1950'lerde TDP ilk kez hemofili hastalarında replasman faktörü olarak kullanılmış, bunu 1960'larda kriyopresipitatlar izlemiştir. 1970'li yıllarda liyofilize faktör VIII plazmadan elde edildi ve hastaların tedavisinde büyük bir değişiklik getirerek evde infüzyon tedavisi almalarını sağladı. Ancak 1980'lerde birçok hemofili hastası kontamine faktör konsantrelerinden etkilenmiş ve hastaların % 60 ila % 70'i HIV ile enfekte olmuştur. Hastaların neredeyse hepsi hepatit C ile enfekte olmuştur. Sonunda, 1984 yılında faktör VIII geninin klonlanması gerçekleşti ve rekombinant faktör VIII konsantresi 1992 yılında kullanıma sunuldu (25).

Daha uzun yarı ömürlü ürünler, PEGilasyonlu faktör VIII ürünleri üretmek ve faktör VIII'i Fc reseptörü ile kaynaştırmak için devam eden araştırmalarla daha az planlanmış infüzyon yapılmasını mümkün kılmıştır, bu da daha uzun yarı ömürlü ürünlere yol açmıştır. FDA yakın zamanda PEGilasyonlu faktör VIII ve Fc-faktör VIII füzyon ürününü onaylamıştır; bu ürünlerden ikincisinin yarı ömrü 19,7 saattir ve aktif olarak kullanımda olan tüm ürünler arasında en uzunudur. Faktör VIII'in yarılanma ömründeki mütevazı bir artış bile infüzyon sıklığını azaltabilir ve hastaların hayat kalitesini önemli seviyede artırabilir (97,98).

### 2.1.8. Diğer Farmakolojik Seçenekler

Plazma kaynaklı ve rekombinant koagülasyon faktör konsantrelerinin yanı sıra, diğer ajanlar da hemofili tedavisinde yararlıdır. Bunlar desmopressin, traneksamik asit ve epsilon amino kaproik asittir (25).

**1. Desmopressin (DDAVP):** Desmopressin sentetik bir vazopressin analogudur. Von Willebrand faktörünün (VWF) salınımını indükleyerek endojen faktör VIII plazma konsantrasyonlarını 3 ila 5 kat artırarak çalışır. Faktör konsantresi kullanmak yerine orta veya hafif derecede hemofili A vakalarının tedavisinde faydalıdır ve böylece masrafı azaltır ve inhibitör gelişme riskini azaltır. Faktör IX seviyelerini etkilemediği için hemofili B'de değeri yoktur. Desmopressin faktör konsantrelerinden çok daha ucuzdur ve viral enfeksiyon bulaşma riski taşımaz. Preeklampsi ve eklampsi hastalarında zaten yüksek von Willebrand faktör seviyelerine sahip olduklarından kaçınılmalıdır. Ayrıca antidiüretik özelliği nedeniyle hiponatremi ve su retansiyonu oluşabilir. (99,100).

**2. Traneksamik asit ve epsilon aminokaproik asit:** İkisi de antifibrinolitik ajanlardır ve pıhtı stabilitesini artırırlar. Kas-iskelet sistemi kanamalarında tek başlarına tedavide kullanılamazlar fakat epistaksis gibi mukokutanöz kanamaların önlenmesinde, ağır adet kanamalarında veya hematüri hastaları dışında diş cerrahisi sırasında idrarda pıhtıların çözünmesini engelleyebileceğinden ve obstrüktif üropatiye neden olabileceğinden faydalıdır. Ayrıca, göğüs cerrahisi geçiren hastalarda çözünmeyen hematomların gelişmesine neden olabilir ve kullanılmamalıdır (101).

### 2.1.9. Hemofilide Yeni Tedaviler

#### 2.1.9.1. Gen Terapisi

Genin klonlanması sadece rekombinant faktörlerin üretimine izin vermekle kalmamış, aynı zamanda hastalığı tedavi etmeye yönelik gen terapisi çabalarını da teşvik etmiştir. Kalıtımın monojenik doğası ve pıhtılaşma faktörü aktivitesindeki küçük bir miktar artışın bile kanama vakalarını önemli ölçüde azaltabilmesi ve yaşam kalitesini iyileştirebilmesi nedeniyle, hemofili gen tedavisi için en uygun hedef olmaya devam etmektedir ve erken faz I ve II denemeleri başarı göstermiştir. Şu anda en büyük sorun, gen tedavisinin karaciğer hastalığı olan hastalarda, pediatrik popülasyonlarda ve faktöre karşı önceden var olan antikoru olan hastalarda

kullanıldığında hala bazı sınırlamalara sahip olmasıdır. (25,102).

### 2.1.9.2. Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorlardan emicizumab ve concizumab tedavileri büyük heyecan yaratmıştır. Emicizumab, aktive edilmiş faktör VIII molekülünün işlevi gibi rol alan ancak yapısal veya immünolojik olarak faktör VIII'e benzemeyen ve bu nedenle inhibitörlere duyarlı olan bir monoklonal antikordur. Monoklonal antikorlar hemofili tedavisinde devrim oluşturma potansiyeline sahiptir ve bu nedenle emicizumab çığır açan tedavi tanımını almıştır (103).

**Tablo 2.3.** Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma tedavisinin doz ve süresi (104)

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

## 2.2. Hemofilide Eklem Kanamalarının Yönetimi

Hemofilinin en yaygın komplikasyonu, önemli morbiditeye neden olabilen ve kronik dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmadan önce erken önleme ve tedavi gerektiren eklem kanamasıdır. Eklem kanamalarının yönetimi, birincil odak noktası kanamanın önlenmesi olan kapsamlı bir strateji gerektirir. Profilaksi genellikle hemofilik artropati ve eklem kanamasının oluşumunu engellemek ve olasılığını azaltmak için erken yaşta başlatılır. Akut kanama ataklarında, mümkün olduğunca erken dönemde isteğe bağlı faktör infüzyonu vererek hızlı bir şekilde hemostaz sağlamak önemlidir. Kronik sinoviti ve tekrarlayan eklem kanamaları olan hastalar, yaklaşık 6 ile 8 hafta süresince ikincil profilaksinin kısa süreli tedavi kürlerinden yararlanabilir (25).

Cerrahi genellikle konservatif tedavinin başarısız olduğu veya geri dönüşü olmayan eklem yıkımının meydana geldiği dirençli vakalar için ayrılmıştır. Sinovektomi, eklem debridmanı, eklem artroplastisi ve artrodez olarak bilinen eklem füzyonu gibi farklı modaliteler vaka bazında uygulanabilir. Birçok tedavi yönteminin mevcut olmasına rağmen, hemofilik artropati hastaların hayat kalitesini düşüren en yaygın komplikasyon olmaktadır (105).

## 2.3. Hemofilide Ağrı Yönetimi

Eklem veya kas kanamalarından, tekrarlanan venöz giriş girişimlerinden, kronik dejeneratif eklem hastalığına bağlı hemofilik artropatiden veya ameliyat / prosedürden sonra ağrı olabilir. Tedaviye karar vermek için ağrının nedenini bilmek önemlidir. Akut eklem veya kas kanamaları için dinlenme, kompresyon, elevasyon, soğuk paketler, immobilizasyon, koltuk değnekleri, ateller, diş telleri veya tekerlekli sandalyeler yardımcı tedaviler olarak faydalı olabilir. Ağrı kesici ilaçların veya steroidlerin kas içi enjeksiyonlarından kaçınılmalıdır. İdeal olarak, ağrı yönetimi için ilk tercih edilen ilaç asetaminofen veya parasetamoldür. Bunlar etkili olmazsa, selekoksib, meloksikam vb. gibi COX-2'yi inhibe eden ajanlar kullanılabilir. COX-2 inhibitörleri tercih edilmezse, asetaminofen veya parasetamol ile kodein, tramadol, hidrokodon veya morfin gibi düşük doz opioidlerin kombinasyonu kullanılabilir. ASA veya NSAID içeren ürünlerden kaçınılmalıdır. Bazen, inatçı ağrı düzeltici ameliyat veya bir ağrı yönetimi ekibine sevk gerektirebilir (106).

#### **2.4. Hemofilide Fiziksel Aktivitenin Önemi**

Fiziksel aktivite, hemofili hastalarında fiziksel uygunluk, kas güçlendirme, sağlıklı vücut ağırlığını koruma, kemik yoğunluğu ve uygun kas gelişimini sağlaması açısından çok önemlidir. Fiziksel aktivite seçimi genellikle hastanın yeteneği, ilgi alanları ve mevcut kaynaklara göre belirlenir. Organize spor aktiviteleri, uygun gözetim sağlanabildiği ve koruyucu ekipman ve teçhizat mevcut olduğu için önerilen seçenektir. Ayrıca, hasta bir fiziksel aktiviteye başlarken, sorunlu eklemleri korumak için ne tür koruyucu giysiler giymesi gerektiğini, aktiviteyi yapmadan önce herhangi bir ek fiziksel eğitime ihtiyaç duyup duymadığını ve ayrıca faktör seviyelerini yükseltmek ve kanamayı önlemek için herhangi bir profilaktik tedaviye ihtiyaç duyup duymadığını tartışmak üzere bir terapist veya bir uzmanla konuşmalıdır (107, 108).

#### **2.5. Hemofili Tedavi Maliyeti**

Hem akut kanama hem de profilaksi için erken tanı ve gelişmiş tedavi seçeneklerinin mevcut olması nedeniyle yaşam beklentisinin iyileşmesiyle, bugün hemofili ile doğan çocukların gelişmiş ülkelerde normal bir yaşam beklentisine sahip olması beklenmektedir. Ancak hemofili hastalarının sadece yaşam süresinin uzaması ile kalmayıp faktör ürünlerinin de düşük yarı ömürleri ve hastaların yaklaşık % 25 ila % 30'unda inhibitörlerin gelişmesi nedeniyle daha sık infüzyona ihtiyaç duyduklarından dolayı maliyet önemli derecede artırmıştır. ABD'de yıllık ortalama tedavi maliyeti yaklaşık 150000 ila 300000 dolar iken, Avrupa'da 77000 avro ila 112000 avroya yakındır ve inhibitörleri olan hastalar, inhibitörleri olmayan hastalara kıyasla 3,3 kat daha fazla maliyete sahip olabilirler. Eskiden ölümcül olan bu hastalık artık iyi yönetilen kronik bir sorun haline gelmiştir (98, 109, 110).

#### **2.6. Ayırıcı Tanı**

Hemofili tanısı doğrulanmadan önce bazı durumlar ekarte edilmelidir. Bu durumlardan bazıları von Willebrand hastalığı, Fabry hastalığı, Ehlers-Danlos sendromu, trombosit fonksiyon bozukluğu hastalıkları, skorbüt hastalığı, damar içi yaygın pıhtılaşma, V, VII, X veya fibrinojen gibi diğer pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği, ve çocuk istismarıdır. Von Willebrand hastalığında kanama semptomları hafif hemofiliye benzer olabilir, ancak von Willebrand hastalığı olan hastalarda hemofilide görülen kas-iskelet sistemi kanamalarına kıyasla daha fazla mukozal

kanama görülür (111). Benzer şekilde, Fabry, Ehlers-Danlos sendromu ve skorbut hastalığında da kanama, kas-iskelet sistemi kanaması olan hemofiliden farklı olarak genellikle mukozaldır. (112). Ehlers-Danlos sendromunda deri hiperekstensibilite ve eklemler hiper mobil durumdadır (113). Benzer şekilde Fabry hastalığında da hastaların çeşitli diğer organları etkilenebilir ve anjiyokeratom adı verilen cilt lezyonları olabilir. Ayrıca ekstremitelerde ağrıları vardır (114). Trombosit fonksiyon bozukluğu vakalarında kanama hemofiliden farklı olarak genellikle mukokutanözdür (115). Hemofiliyi taklit eden yaygın damar içi pıhtılaşmayı (DIC) ayırt etmek zordur, ancak genellikle DIC'de altta yatan bir durum vardır. Çocuk istismarı hemofili ile karıştırılabilir ve travmanın nasıl gerçekleştiğine dair anamnezde uyumsuzluklar bulmak çok önemlidir. Ve röntgenler farklı yaşlardaki kırıkların kanıtlarını ortaya çıkarabilir (116, 117).

## **2.7. Prognoz**

Faktör konsantrelerinin geliştirilmesinden önce 1950'li ve 1960'lı yıllarda ağır hemofili hastalarının ortalama yaşam süresi sadece 11 yıldır. 1964 yılında Judith Pool, plazmadan elde edilen ve büyük miktarlarda faktör VIII konsantresi içeren kriyopresipitat fraksiyonunu buldu ve bu da hemofili tedavisini önemli ölçüde geliştirdi. 1970'lerde, pıhtılaşma faktörlerinin liyofilize plazma konsantreleri uygun kullanışlı düzeye geldi ve tedaviyi önemli ölçüde geliştirdi (25).

1977'de araştırmacılar desmopressini keşfetti. Bu sayede hastalar daha iyi, daha güvenli ve nispeten daha ucuz bir tedavi seçeneğine kavuşmuş ve plazma türevi ürünlerin tekrar tekrar kullanılmasından kaynaklanan kan yoluyla bulaşan enfeksiyon riskleri en aza indirilmiştir. Sonunda, DNA teknolojisindeki ilerleme rekombinant faktör VIII ve IX'un endüstriyel üretimine izin verdi.

Günümüzde hastaların yaşam beklentisi, tedaviye iyi yanıt vermeleri ve başka sağlık sorunlarının olmaması koşuluyla, gelişmiş ülkelerdeki genel nüfusla neredeyse aynıdır. Ancak sağlık hizmetlerine erişimin ve tedavi olanaklarının sınırlı olduğu ülkelerde ölüm oranı genel nüfusun neredeyse iki katı olmaya devam etmektedir (118-120).

## 2.8. Tedavi Komplikasyonları

### 2.8.1. Komplikasyonlar

Hemofili hastalarında tedavinin en önemli komplikasyonu inhibitörlerin gelişmesidir (8). İnhibitörler, faktör VIII ve IX'a karşı yönlendirilen ve onun etkisini nötralize eden alloantikordur (IgG). Hemofilinin tedaviye bağlı en ciddi komplikasyonudur. İnhibitörler, hemofili A'da hemofili B'ye göre daha sık görülür; ayrıca ağır hemofilide % 20 ila % 30 görülme sıklığı ile hafif hemofilide % 5 ila % 10 görülme sıklığı bulunur.

İnhibitör pozitifliği görülen hastalarda akut kanama ataklarının tedavisi hızlı bir şekilde hemofili merkezine danışılmasıyla başlar. Bazı tedavi yöntemleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, daha yüksek dozda faktör, domuz faktörü VIII, aktive edilmiş rekombinant faktör VII ve protrombin faktör kompleksi konsantreleri yer alır. Hemofili A'lı bir hastada inhibitörlerin ortadan kaldırılması da immün tolerans indüksiyonu ile mümkündür (30). Bu tedavinin amacı, vücudun faktör infüzyonlarını tolere etmesini ve halihazırda belirlenmiş bir antikor tepkisini azaltarak bir bağışıklık tepkisi oluşturmamasını sağlamaktır (121). Başka bir tedavi, şu anda üzerinde çalışılan ve tedavide büyük umut vaat eden monoklonal antikorlardır. Emicizumab gibi monoklonal antikorların, aktive edilmiş faktör VIII molekülünün fonksiyonunu taklit eder ama immunolojik veya yapısal olarak faktör VIII'e benzememesi ve dolayısıyla inhibitörlerden etkilenmemesi inhibitörlü hastalarda potansiyel fayda sağlayabilir (103).

#### 2.8.1.1. Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları

Hemofilinin bir diğer kritik komplikasyonu, tekrarlanan kas-iskelet sistemi kanamalarından kaynaklanan hemofilik artropatilerdir. Tekrarlayan kas-iskelet sistemi kanaması geçiren şiddetli hemofili hastalarının yaklaşık % 90'ı, 20-30 yaşlarında ayak bilekleri, dizler ve dirsekler gibi majör eklemlerde kronik dejeneratif değişikliklerle sonuçlanır. Bu artropatileri önlemenin tek yolu profilaktik tedavi sağlayarak spontan eklem içi kanamayı önlemek; ancak profilaktik tedaviye rağmen subklinik kanamalar hala meydana gelebilir. Eklem kanamalarının yönetimi tedavi bölümünde kapsamlı bir şekilde tartışılmıştır (122).

### **2.8.1.2. Psödötümörler**

Psödötümör, genellikle kemiklere komşu kaslarda, yeterince tedavi edilmeyen yumuşak doku kanamalarına bağlı olarak yaşamı ve uzuvları tehdit eden bir durumdur. Pelvis veya uzun kemikler en sık görülen bölgeler olup uygun şekilde tedavi verilmezse, psödötümörlerde büyüme artabilir ve komşu yapılara baskı yaparak nörovasküler tehlikeye neden olur. Bununla beraber patolojik kırıklar da görülebilir ve ciltte fistüller oluşturabilir. Küçük psödötümörler izlenebilirken, daha büyük olanlara aspirasyon veya cerrahi ablasyon uygulanabilir. Faktör konsantresi infüzyonu gereklidir. Ardından boyuttaki azalmayı belgelemek için tekrar görüntüleme yapılmalıdır. Konservatif tedavide başarısız olan ve hızla genişleyen büyük psödötümörler uzuv amputasyonlarını gerektirebilir. (123).

### **2.8.1.3. Kırıklar**

Hemofilik artropatili hastalarda kırıklar meydana gelebilir. Bir kırığın acil tedavisi, seviyelerini % 50'ye kadar artırmak ve en az 3 ile 5 gün süresince bu seviyede tutmak için faktör konsantresi ile değiştirmektir. Girişimsel tedavi kırığın durumuna bağlıdır. Fizik tedavinin hemen başlanmasıyla birlikte gerekli süre immobilizasyon çok önemlidir (124).

### **2.8.1.4. Kan Yoluyla Bulaşan Enfeksiyona Bağlı Komplikasyonlar**

1980'lerde faktör konsantreleri HIV ve HCV gibi virüslerle kontamine oldu ve bunları alan hastalar HIV ve hepatit C ile enfekte olmuştu. Bu yüzden, 1980'li yıllarda ve 1990'lı yılların başında hemofili hastalarında yüksek ölüm oranlarına yol açtı. Günümüzde birçok çalışma, donörlerin dikkatli seçimi, tarama teknikleri, üretim sırasındaki viral eliminasyon süreci ve bu virüslerin erken tespitine yönelik tanı prosedürlerindeki ilerlemeler sayesinde, faktör konsantresi nedeniyle HCV ve HIV bulaşmasının neredeyse tamamen ortadan kaldırıldığını göstermektedir. Rekombinant faktörlerin daha yüksek kullanımı enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, şu anda mevcut olan anti-HIV ilaçlarının tümü, hiçbir kontrendikasyon olmaksızın hastalarda kullanım için güvenlidir (122).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.12.2023 tarihinde onaylandı (Karar No:2023/395).

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'ne Ocak 2013 – Ocak 2024 tarihleri arasında hemofili tanılı 0-18 yaş arası başvuran hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları ve şiddet (ağır, orta ve hafif) düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bu amaçla 2013 yılından Çocuk Hematoloji-Onkoloji polikliniğimizde başvuran, 0-18 yaş aralığında hemofili tanısı almış veya takipte olan hastalar toplam 224 olgu taranmış, ancak hasta verilerinde eksiklik olan 60 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Tüm değerlendirmeler sonrasında toplam 164 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların çalışılmış olan demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının kanama sıklığı, kanama şekilleri, profilaksi alma ve hastalarda inhibitör oluşma durumlarının belirlenmesi; koagülasyon testleri, hemogram ve biyokimyasal parametreleri, ilk geliş nedeni, aile öyküsü, atropatik ekleme yönelik cerrahi veya radyoizotop tedavi uygulanan hastalar ve eşlik eden diğer kanama bozukları, profilaksi oranları, hemofili tipleri (A, B ve C) ve klinik (hafif, orta ve ağır) düzeyleri incelendi. Klinik değerlendirme olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nin görüntüleme alt yapısındaki verilere bakıldı.

Hemofili tanısı olan hastalar eksikliği olan faktörün düzeyine göre ağır hemofili, orta hemofili ve hafif hemofili olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflamada faktör düzeyi normalin % 5- 40 arasında olanlar hafif hemofili, normalin % 1- 5 arasında olanlar orta hemofili, faktör düzeyi normalin % 1'indenaz olanlar ise ağır hemofili olarak sınıflandırıldı.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvarındaki referans aralıkları yapılan testlerde kullanıldı. Yapılan tahliller için referans aralıkları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir;

**Tablo 3.1.** Yapılan tahliller için referans aralıkları

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

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS27 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM) programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, sıklık ve yüzde dağılımları) yani nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Tez çalışmamız 164 hasta dahil edilmiştir. Hastalarımızın hepsi 0-18 yaş grubundaydı. Hastalarımızın ortalama yaşı  $43,42 \pm 41,8$  ay olarak bulundu. Hastaların hepsi erkek idi. Hastalar faktör düzeyine göre Hemofili A, B ve C olarak tanımlandı. Hastalarımızın % 84,2'i (n=138) hemofili A, % 14'si ise (n=23) hemofili B ve % 1,8 (n=3) hemofili C olarak gruplandırıldı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların tipler arasındaki dağılımı ve yaş ortalaması

Veriler/Tipler	Toplam	Hemofili A	Hemofili B	Hemofili C
N (%)	164 (% 100)	138 (% 84,2)	23 (% 13,9)	3 (% 1,8)
Yaş ortalaması (min-max)	$43,42 \pm 41,8$ ay (1-203 ay)	$43,13 \pm 41,33$ ay (1-203 ay)	$47,60 \pm 45,81$ ay (6-179 ay)	$86,40 \pm 25,44$ ay (61-112 ay)

Hastaların faktör düzeyleri incelendi ve ağır, orta ve hafif hemofili olmak üzere 3 sınıfa ayırdık. Hemofili olgularının faktör seviyelerine göre dağılımı Tablo 4.2' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastalarımızın klinik sınıflamaları ve hemofili tipleri arasındaki dağılımı

	Ağır Hemofili	Orta Hemofili	Hafif Hemofili
Hasta sayıları	% 55,5 (n=91)	% 25,6 (n=42)	% 18,9 (n=31)
Hemofili A	% 48,8 (n=80)	% 19,5 (n=32)	% 15,8 (n=26)
Hemofili B	% 6,7 (n=11)	% 4,9 (n=8)	% 2,5 (n=4)
Hemofili C	% 0 (n=0)	% 1,2 (n=2)	% 0,6 (n=1)

Çalışmamızda hastalık tipine göre başvuruda tanı yaşı (ay) ve ağırlık derecesine göre dağılımı Tablo 4.3' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastaların tanı yaşlarının hemofili tipi ve klinik sınıflamaya göre dağılımı

Hasta sayıları	Ağır Hemofili	Orta Hemofili	Hafif Hemofili
<b>Hemofili A (n=138)</b>	15,3±15,1ay (1-128)	61,5±49,7ay (9-180)	79,3±50,1ay (4-203)
<b>Hemofili B (n=23)</b>	41,6±50,2ay (4-167)	54,3±38,6ay (11-132)	64,3±62,8ay (10-202)
<b>Hemofili C (n=3)</b>	- (-)	84±24,6ay (60-108)	120ay (120)

Olgularımızın % 100 olan FVIII aktivitesini yarıya düşüren inhibitör aktivitesi "Bethesda Unitesi/mL" olarak belirlendi. İnhibitör gelişimi için sınır değer olarak 0,6 BU/mL olarak belirlendi. Bu değer üzerindeki seviyeler inhibitör pozitifliği şeklinde tanımlandı. Buna göre hastalarımızın % 92'unda (n=151) inhibitör düzeyi negatif saptandı. İnhibitör pozitifliği saptanan hastalarımızın oranı ise % 8 idi (n=13). İnhibitör pozitif saptanan olgularımızın tamamı ağır hemofili A tanılı saptandı. İnhibitör gelişen hastaların klinik olarak (ağır, orta ve hafif) sınıflandırılmış hemofili gruplarında dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Ayrıca bu inhibitör gelişen hastaların 2'si düşük titreli (0,6-5 BU/ml), 11'i yüksek titreli (>5 BU/ml) olarak saptanmıştır.

**Tablo 4.4.** İnhibitör gelişen hastaların klinik hemofili sınıfları arasındaki dağılımı

İnhibitör durumu	Ağır Hemofili A	Orta Hemofili A	Hafif Hemofili A	Hemofili B	Hemofili C
<b>İnhibitör + (n=13)</b>	% 100 (n=13)	% 0 (n=0)	% 0 (n=0)	% 0 (n=0)	% 0 (n=0)
<b>İnhibitör - (n=151)</b>	% 44,4 (n=67)	% 21,19 (n=32)	% 17,21 (n=26)	% 15,2 (n=23)	% 2 (n=3)

İnhibitör pozitifliği olan 13 hastanın inhibitör düzeyleri; ortalama  $26,3 \pm 20,6$  BÜ/ml olarak saptandı. Hastalarımızda inhibitör pozitifliği sıklığı % 8 olarak saptandı ve tamamı ağır hemofili A tanılı olmakla beraber, daha öncesinde plazma kaynaklı faktör VIII konsantreleri kullanan 34 hastanın 3'ünde inhibitör pozitifliği ve rekombinant faktör VIII ürünleri kullanan 126 hastanın 10'ununda inhibitör pozitifliği ortaya çıkmıştır.

Profilaksi alan ve almayan hastalarda inhibitör gelişimi yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ( $P=0,2$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Primer profilaksi alanlarda inhibitör gelişenlerin dağılımı

		İnhibitör	
		Pozitif	Negatif
<b>Primer profilaksi</b>	<b>Evet</b>	13	76
	<b>Hayır</b>	0	49
<b>Toplam</b>		13	125
<b>p</b>		0,2	

$p < 0,05$

Hastalarımızda tedavi verilen plazma kaynaklı ve rekombinant faktör türlerinin inhibitör gelişiminde etkisinin olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $P=0,53$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Kullanılan faktör tipinin inhibitör gelişimine etkisi

		Faktör tipi	
		Rekombinant	Plazma
İnhibitör	Negatif	116	31
	Pozitif	10	3
Toplam		126	34
<b>p</b>		0,53	

$p < 0,05$

Hastalarımızın laboratuvar değerlerine bakılıp hemoglobin, trombosit sayıları, PT ve aPTT not edildi. Koagülasyon değerlerine göre 164 hastamızın hepsinde PT değeri normal sınırlarda iken aPTT parametresi uzamış olarak saptanmıştır.

Hastalarımızın koagülasyon parametrelerindeki anormallikler Tablo 4.7’de .

**Tablo 4.7.** Hastalarımızın koagülasyon tetkiklerindeki bulgular

	aPTT değeri		PT değeri	
	Hasta sayısı	Tespit edilen hasta (%)	Hasta sayısı	Tespit edilen hasta (%)
<b>Yüksek değerler</b>	164	100	164	0
<b>Normal Değerler</b>	164	0	164	100

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

Hastaların ailede hemofili öyküsü, 164 hemofili hastanın 131’inde (% 79,8) varken, 33’inde (% 20,2) yoktu.

Hemofili A hastaların 48’inde (% 29,2), hemofili B hastaların 13’ünde (% 7,9) hayatı tehdit eden kanama saptandı. Çalışmaya dahil edilen 23 hastada hemoglobinde belirgin bir şekilde düşmeye neden olan kanama (% 13,85) tespit edildi. Ölümcül kanamalar arasında GIS kanaması 3 hastada, İKK 7 hastada, iliopsoas kanaması 16 hastada, abdominal kanama 5 hastada ve 9 hastamız da 1’den fazla hayati kanama saptandı. İKK 7 hastadan 2 tane hasta eksitus olarak kaydedilmiştir. Vefat eden olgulardan biri 2 yaşında ve yüksek titreli inhibitörlü aPCC profilaksi alan ağır hemofili A’lı, diğer olgu 7 aylık inhibitörsüz ve profilaksi almayan ağır hemofili A’lı idi.

**Tablo 4.8.** Hayatı tehdit eden kanama nedenlerinin hemofili tiplerine göre dağılımı

	Toplam	Ağır	Orta	Hafif	Ağır	Orta	Hafif	Hemofili c (n=3)
		Hemofili A (n=80)	Hemofili A (n=32)	Hemofili A (n=26)	Hemofili B (n=11)	Hemofili B (n=8)	Hemofili B (n=4)	
Hasta sayısı								
Hb'de düşmeye neden olan kanama	23	16	2	1	3	1	0	0
İKK	7	5	1	0	1	0	0	0
İliopsoas Kanaması	16	7	4	1	2	2	0	0
GIS Kanaması	3	1	1	0	1	0	0	0
Batın içi kanama	5	3	1	0	0	1	0	0
Birden fazla hayatı tehditeden kanama geçiren	9	5	2	0	1	1	0	0

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

Hayatı tehdit eden kanama sıklığı ile hemofili tipleri (A, B) arasındaki ilişki irdelendi ve istatiki olarak anlamlı ilişki görülmedi ( $p=0,421$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Hayatı tehdit eden kanama geçirenlerin hemofili A ve B tipine göre dağılımı

		Hastalık tipi	
		Hemofili A	Hemofili B
Hayatı tehdi teden kanama	Hayır	48	13
	Evet	90	10
<b>Toplam</b>		138	23
<b>p</b>		0,421	

$p<0,05$

Bizim çalışmada çoğu olgularda primer profilaksi olarak uygulanmıştır. Primer profilaksi alan hastaların sayısı 87 (% 63), sekonder profilaksi alan hastaların sayısı 36 (% 22) idi ve tanı yaşı ortalaması  $38,24 \pm 30,74$  ay (1- 209 ay) idi. Sekonder profilaksinin en sık başlanma nedeni 14 (% 8,53) hastada rekürren kas içi kanamalar, ikinci sırada ise 11 hasta ile rekürren hemartrozlarla ilişkili olduğu saptandı. Tanıdan ortalama  $49,8 \pm 40,51$  ay (6- 209 ay) sonra sekonder profilaksiye karar verildiği izlendi.

Sekonder profilaksi başlanma nedenlerinin hastalık klinik tiplerine göre dağılımı Tablo 4.10'da.

**Tablo 4.10.** Sekonder profilaksi başlanma nedenlerinin hastalık klinik tiplerine göre dağılımı

	Toplam (n=36)	Ağır HemofiliA (n=80)	Orta HemofiliA (n=32)	Ağır HemofiliB (n=11)	Orta HemofiliB (n=8)
Hasta sayısı					
<b>Rekürren kas içi kanama</b>	14	8	4	2	0
<b>Hedef eklem</b>	10	5	2	2	1
<b>İliopsoas kanaması</b>	4	2	1	1	0
<b>Rekürren eklem kanaması</b>	3	2	1	0	0
<b>İKK</b>	3	3	0	0	0
<b>Batın içi kanama</b>	1	1	0	0	0
<b>Rekürren burun kanaması</b>	1	1	0	0	0

İKK: İntrakraniyal kanama

Profilaksi alan hastalar ve hemofili şiddeti sınıflanmasına göre kıyaslandığında; profilaksi oranının ağır hemofili hastalarında daha yüksek olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P=0,001$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Primer profilaksi alanların hemofili şiddetine göre dağılımı

		Hastalık şiddeti		
		Ağır	Orta	Hafif
Primer profilaksi	Evet	68	19	0
	Hayır	23	21	30
<b>Toplam</b>		91	40	30
<b>p</b>		0,001		

$p < 0,05$

Hemofili A tanılı hastalarımızda primer profilaksi almış olanları oranı % 48,5 (n=67), primer profilaksi almayanların oranı % 51,5 (n=71) (Tablo 4.12).

Hemofili B tanılı hastalarımızda primer profilaksi almış olanları oranı % 86,9 (n=20), primer profilaksi almayanların oranı % 13,1 (n=3) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Primer profilaksi alanların hemofili tipine göre dağılımı

		<b>Hastalık tipi</b>	
		<b>Hemofili A</b>	<b>Hemofili B</b>
Primer profilaksi	Evet	67	20
	Hayır	71	3
<b>Toplam</b>		138	23

Hedef eklem incelemelerin sonuçlarına göre hastaların en çok tutulan eklem diz eklemleri olarak saptandı. Eklemlerin yerlerine göre etkilenme sıklığının hemofili klinik tiplerine (hafif, orta ve ağır) göre kıyaslandığında; hedef eklem görülme sıklığı ağır hemofili tanılı hastalarda daha yüksek oranda saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,02$ ) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Hedef eklemlerin hemofili klinik tiplerine göre dağılımı

<b>Hedef eklem tipi</b>	<b>Hemofili klinik tipleri</b>		
	Ağır	Orta	Hafif
<b>Sağ dirsek</b>	2	1	0
<b>Sol dirsek</b>	3	2	0
<b>Sağ diz</b>	13	5	0
<b>Sol diz</b>	10	5	0
<b>Sağ ayak bileği</b>	4	1	0
<b>Sol ayak bileği</b>	6	1	0
<b>Birden fazla eklem tutulumu</b>	4	4	0
<b>Toplam</b>	42	19	0
<b>p</b>		0,02	

$p < 0,05$

Hemofili tiplerine (A, B) ve eklemlerin etkilenme sıklığına göre bu iki parametre arasında ilişki kıyaslandığında; hedef eklem gelişme olasılığı hemofili A'lılarda daha yüksek oranda saptandı ve istatiki olarak anlamlıydı. ( $p=0,005$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Hedef eklemlerin hemofili tiplerine göre dağılımı

Hedef eklem tipi	Hemofili tipi	
	A	B
Sağdirsek	3	0
Soldirsek	3	2
Sağ diz	11	7
Sol diz	11	4
Sağ ayak bileği	3	2
Sol ayak bileği	4	3
Birden fazla eklem tutulumu	5	3
<b>Toplam</b>	<b>40</b>	<b>21</b>
<b>p</b>	<b>0,005</b>	

$p<0,05$

Hastalarımızın hedef eklem olarak Radyoaktif Sinovektomi tedavisi yapılan 5 hasta bulundu ve hepsinin ağır hemofili A tanısı vardı.

Hedef eklem gelişen ve sonrasında hemofilik atropatiye dönüşen 16 olgu saptandı. Olguların tamamı ağır hemofili olarak gözlemlendi. (13 tane hemofili A vakası, 3 tane hemofili B vakası). Hemofili şiddeti (hafif, orta ve ağır) ve hemofilik artropati gelişen hastaların arasında ilişkisi kıyaslandığında; hemofilik artropatinin hemofili vakalarındaki ağır formunda daha sık görüldüğü saptandı ve bu istatistiki olarak anlamlı saptandı ( $P=0,004$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Hemofilik atropati gelişenlerin hemofili şiddetine (tümü) göre dağılımı

		<b>Hastalık şiddeti</b>		
		Ağır	Orta	Hafif
Hemofilik atropati	Evet	16	0	0
	Hayır	75	42	31
<b>Toplam</b>		91	42	31
<b>p</b>		0,004		

p&lt;0,05

Profilaksi tedavisi alan hastalar ve hedef eklem gelişimi ile arasında ilişki kıyaslandığında; hedef eklem gelişenlerin yüksek oranda primer profilaksi almadığı görüldü ve istatistiki olarak anlamlı saptandı (p=0,007) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Hedef eklem gelişenlerde profilaksi tedavisi verilen olguların dağılımı

		<b>Primer profilaksi</b>	
		Evet	Hayır
Hedef eklem	Evet	21	40
	Hayır	66	37
<b>Toplam</b>		87	77
<b>p</b>		0,007	

p&lt;0,05

## 5. TARTIŞMA

Hem hemofili A hastalığı hem de hemofili B hastalığı, X'e bağlı kalıtım gösteren nadir kanama bozukluklarıdır ve sırasıyla pıhtılaşma faktörü VIII (FVIII) ve faktör IX'u (FIX) kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır. Hemofili C ender görülen bir pıhtılaşma bozukluğudur ve 1 milyonda 1 görülmektedir. Faktör seviyesine göre hafif, orta ve ağır şiddetinde hastalık olarak sınıflandırılır. Çalışmamızda 138 hemofili A ( 80 ağır, 32 orta, 26 hafif) hastası, 23 (11 ağır, 8 orta, 4 hafif) hemofili B hastası ve 3 hemofili C dahil edilmiştir.

Tüm hemofili hastaları içerisinde hemofili A hastaların oranı Karaman ve ark. (134), Timur ve ark. (135), Tuğcu ve ark. 2015 (133) ve Srivastava ve ark. (136) çalışmalarında % 80-85 arasında olduğu görülmüştür. Hemofilinin ağır, orta ve hafif sınıflandırılmasında Timur ve ark. (135) Türkiye'deki çalışmalarında hastaların % 50'sini ağır hemofili A, % 10'unu orta hemofili A ve % 30-40'ını hafif hemofili A hastalık grubunda elde etmişlerdir. Dragani ve ark. (137) ise İtalya merkezli çalışmada hastaların % 26,6 ağır hemofili A, 10,6 orta hemofili A, % 62,6 hafif hemofili A oranları bulmuşlardır. Bizim çalışmada hastalarımızın % 84'i (n=138) hemofili A, ve bunun % 48,8 (n=80) ağır hemofili A, % 19,5 (n=32) orta hemofili A ve % 15,8 (n=26) hafif hemofili A idi ve bu veriler literatürle uyumludur.

Hemofili B hastaların toplam hemofililer içerisinde Karaman ve ark. (134), Timur ve ark. (135), Tuğcu ve ark. 2015 (133) ve Srivastava ve ark. (136) çalışmalarında % 15-20 arasında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmada hastalarımızın % 14'si ise hemofili B olarak saptandı. Suchitra ve ark. 2016 (5) araştırmalarında hemofili B kendi içinde oranı ağır (% 50), orta (% 30) ve hafif (% 20) oranı bulunmuştu ve bizim çalışmamızda hemofili B hastalarda kendi içinde oran olarak ağır hemofili B % 47,8 (n=11), orta hemofili B % 34,8 (n=8) ve hafif hemofili B % 17,4 (n=4) saptandı ve bu veriler literatürle uyumludur.

Hastalarımızın hepsi erkek cinsiyetten oluşmaktaydı. Ortalama yaş; bütün hastalarımız için değerlendirildiğinde ortalama değeri 43,42±41,8 ay idi. Ljung ve ark. (138) İsveç'te 140 çocuk vaka ve tümü erkek hastalar üzerinden yapılan bir çalışmada ağır hemofili hastalık tanısında ortalama yaş 9 ay ve orta şiddette hastalık 22 ay tespit etmişlerdi. Hafif şiddetli bir hemofili hastalığında, hemofili tanısı

travma, cerrahi vb. girişimsel işlemler olana kadar tespit edilemeyebilir. Hafif hemofiliyi içeren bir araştırmada tanı aldıkları yaşların 14-62 sene arasında değişkenlik gösterildiği bildirilmiş (139). Türkiye’de yapılan bir çalışmada tanı yaşları ortalaması hafif, orta ve ağır hemofili A’da sırasıyla 9,5 ay, 14,25 ay ve 18,59 ay, orta hemofili B’de 8 ay olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların tanı yaşları ortalaması ağır hemofili A de 15,3 ay, orta hemofili A’de 61,5 ay, hafif hemofili A’da 79,3 ay olarak görüldü. Hemofili B ise hafif, orta ve ağır sırasıyla ortalama 64,3 ay, 54,3 ay ve 41,6 ay olarak bulundu. Çalışmamızdaki ağır ve orta hemofili tanılı ortalama tanı yaşları yüksek olduğu görülmüştür. Bunun sebebi olarak hastaların şikâyetlerinin hastada önemli bir semptom oluşturduğu durumlarda hastaneye başvurmaları olarak düşünülmüş olup hastalarımızın genellikle Gaziantep ili dışından başvurması, sosyoekonomik seviyelerinin düşük olması ve hastaneye geç başvuruların nedeni tanıda gecikmelere sebebiyet verebileceği de düşünülmüştür.

Faktör inhibitör düzeyleri, rutin tarama veya preoperatif durumlarda bakılmalıdır. Hay ve ark (89) yaptıkları çalışmada ağır tip hemofili A'da inhibitör pozitifleşmesinin hayat boyu olasılığı % 20-30 saptanmışken, hafif veya orta hemofili A da yaklaşık % 5-10 arasında saptamışlardır. Hemofili B’de daha az sıklıkla inhibitör pozitifleşmesi görülmüştür. İnhibitör varlığı, faktör konsantreleri ile tedaviye zorluk çıkarır (46). Windyga ve ark. (142) çalışmalarında, 2269 hemofili hastada inhibitör pozitifliği bütün hemofili A’da % 8, ağır tip hemofili A’da % 13,5, hemofili B vakalarında % 0,6 bulunmuştur. Ehrenforth ve ark. (143) çalışmasında inhibitör pozitifliği saptanan hastaların hepsi hemofili A olup, hemofili A tanılı olanların % 24’ünde ve ağır hemofili formunda olanların % 52’sinde inhibitör elde etmişler. Karaman ve ark. (134) 83 hemofili hastasının pediatrik yaş gurubunda ağır hemofili A olan 8 hastada inhibitör geliştiği bulmuşlardır. Kavaklı ve ark. (144) Türkiye’de yapmış olduğu çalışmada tüm hemofili A vakalarında % 10, ağır hemofili A vakalarında % 13 inhibitör pozitifliği kaydedilmiştir. Hemofili B vakalarında ise risk çok düşüktür (% 3). Yaptığımız araştırmada inhibitör gelişmiş olan vakalarımızın oranı bütün vakalar içerisinde ise % 8 (n=13) idi. İnhibitör gelişen hastaların hepsi ağır hemofili A tanılıydı. Araştırmamızdaki inhibitör oranı literatür ile korele idi.

Hemofili tanılı hastalarda hayati olan kanamalar; Hb’de düşmeye neden olan travmatik kanama, iliopsoas, İKK, GİS, paratrekeal, retrofarengeal kanamalar ve

hemoglobini 8 g/dl altına düşürmek suretiyle eritrosit transfüzyonuna sebep olan kanamalardır (145,146). Hemofili hastalarda İKK ölümcül nedenlerin ilk sırada gelmektedir. Çalışmalarda farklı oranlar olsa da genellikle oranı % 2,7 ile % 15,6 arasında bildirilmişlerdir (53). İKK insidansı 1960'lardan % 70 iken günümüze kadar % 20'lere düşmüştür. Ve bunun sebebi hastaların daha hızlı tanı alması ve profilaktik faktör uygulamalarının daha fazla kullanılmasıdır (53, 147,148). İKK'sı olan vakalarda % 40-50 oranında değişkenlik gösteren nörolojik sekel oluşabileceği bildirilmiştir (54). Antunes ve ark. (149) 401 hemofilili tanıli vaka üzerinde yaptıkları çalışmada İKK gelişme oranını % 8,7 olarak saptamışlardı. Hastaların yaklaşık yarısında Hb'de düşmeye neden olan travma hikayesi mevcut imiş ve ölüm oranı % 8,6, sekel kalma oranı % 9,4 olarak bildirilmiştir. Özgönenel ve ark. (150) yaptıkları çalışmalarında beş senelik süre boyunca, sadece beş vakada İKK görüldüğünü bildirmişlerdir. Hastalarımızın görüntüleme sistemlerindeki kayıtları tarandı ve sadece 7 hastada (% 4,28) İKK geçirdiği, İKK geçiren 7 hastadan 2si ex olmuştur. Vefat eden olgularan biri 2 yaşında ve yüksek titreli inhibitörlü aPCC profilaksi alan ağır hemofili A'lı, diğer olgu 7 aylık inhibitörsüz ve profilaksi almayan ağır hemofili A'lı idi. İKK geçirme oranlarımız literatür ile uyumluydu.

Hemofilinin ciddi bir komplikasyonu olan iliopsoas kanaması, yüksek morbidite ve potansiyel yaşamı tehdit eden risklerle ilişkilidir. Bununla birlikte, modern tedaviler nedeniyle, insidansı ve sonuçları hakkında bilgiler sınırlıdır. İliopsoas kanaması ile ilişkili komplikasyonları minimuma indirebilmek için hızlı ve etkili tedavinin önemi yüksektir. Eksik olan pıhtılaşma faktörleri 5-7 gün içinde normal seviyelerin % 50-70'ine geri getirilmesi ve ardından tam iyilik hali olana kadar daha düşük dozlarda verilmesi önerilir. Hemofili hastalarında iliopsoas hematomu insidansı ile ilgili raporlar azdır, bu da burayı atipik bir yer haline getirir. Çalışmalar hemofili A ve B hastalarında iliopsoas hemorajisi insidansının benzer olduğunu göstermiştir. Bazı hastalarda, özellikle de ağır hemofili hastalarında Faktör VIII'e karşı inhibitörler bulunmuştur (151-154). Aşrani ve ark. (152) çalışmalarında hemofili A tanısı olan 155 hasta incelenmiş ve 19'unda (% 12,3) iliopsoas kanaması saptanmıştır ve iliopsoas kanama geçiren hastaların % 52,6'sı ağır hemofili tanısı ile takip ediliyordu. Balkan ve ark. (153) 146 hemofili tanısı ile takip edilen hastaları içeren çalışmalarında, iliopsoas kanama sıklığını hemofili A tanılılarda % 5,6,

hemofili B'de % 5 olarak bulmuşlardır. İliopsoas kanaması insidans oranı farklı çalışmalarda değişiklik göstermekle birlikte, bizim çalışmada hemofili A hastalarında % 6,4 (n=9) ve hemofili B hastalarında % 8,7 (n=2) olarak bulunmuştur. Genel olarak, hemofili hastalarında iliopsoas kanamasının insidansını ve yönetimini daha iyi kavrayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut gastrointestinal (GI) kanama genel pediatrik popülasyonda nadirdir ancak ciddi olabilir ve etkin tedavi gerektirir. Hemofili A hastası çocuklarda GIS kanaması nadirdir ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eder (155). Zhang ve ark. (156) tarafından yapılan ve 1.069 hemofili hastasını kapsayan bir çalışmada, GI kanama sıklığının hemofili A'da % 6,5 ve hemofili B'de % 6,5 olduğu ve ağır vakalarda daha yüksek bir insidans olduğu bulunmuştur. Ancak, hemofilinin şiddeti ile GI kanama olasılığı arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Karaman ve ark. (134) tarafından yapılan bir başka çalışmada, hemofili hastalarının % 5'inde GI kanama görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmada, sadece 3 hastada (% 1,8) kanlı kusma ile başvuran ve kan transfüzyonu gerektiren GI kanama yaşanmıştır. Bu hastalar ikisi hemofili A hastasıydı ve inhibitör negatifti ve birisi hemofili B hastasıydı. Hastaların ikisi primer profilaksi tedavisi alıyordu. Bu çalışmadaki GI kanama insidansı, literatürdeki nadirlikle uyumludur. Hayatı tehdit eden kanama sıklığı ile hemofili tipleri (A, B) arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Profilaktik tedavi, özellikle hemofili gibi ciddi faktör eksikliği olan bireylerde kanamayı ve uzun vadeli kanama komplikasyonlarını azaltmada oldukça etkilidir (158). Aynı zamanda intrakraniyal kanama oluşumunu da azaltır, ancak tekrarlanan venöz erişim ve intravenöz infüzyonlara bağlılık gibi faktörler nedeniyle maliyetli ve zorlayıcı olabilir (147). Hastaların sosyoekonomik düzeyleri, tedaviye uyumu ve tercihleri ile birlikte profilaksinin revize edilmiş terminolojisi, profilaksinin ne zaman başlatılacağına karar vermede rol oynamaktadır. Çalışmalar, profilaksinin kanama olaylarını, eklem hasarını ve faktör inhibitörlerinin gelişimini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (159-162). Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Hemofili Federasyonu, hemofili hastalarında profilaktik tedaviye erken yaşta başlanmasını önermektedir (64). Dünyada profilaksi oranlarıyla ilgili 2009 yılında çalışmada 2 yaşından küçük hastalarda profilaksi başlama oranı Kanada'da % 27, İsveç'de % 73,

İngiltere’de % 28, Japonya’da % 22 iken bizim çalışmamızda 2 yaş altı profilaksi başlama oranı % 80 idi (163). 2010 senesinde Amerika’da yapılan çalışmada 6 yaş altı hastaların % 51,3’ü profilaksi kullanıldığı saptanmıştır (164), Çalışmamızda primer profilaksi alan hastaların sayısı 87 (% 63), ve yaşı ortalaması  $38,24 \pm 30,74$  ay (1- 209 ay) idi ve kanadıkça faktör tedavisi alan 45 hasta saptandı. Sekonder profilaksi alan hastaların sayısı 36 (% 22) idi ve tanı yaşı ortalaması  $38,24 \pm 30,74$  ay (1- 209 ay) idi. Sekonder profilaksinin en sık başlanma nedeni 14 (% 8,53) vakada rekürren kas içi kanamalar, ikinci sıklıkta 11 vakada rekürren hemartrozlar ile ilişkili olarak görüldü. Tanıdan ortalama  $49,8 \pm 40,51$  ay (6- 209 ay) sonra sekonder profilaksi başlandığı görüldü. Bu oranlar merkezimizin profilaksiye verdiği önemi göstermektedir.

Hemofilik artropati (hemofilik artrit), hedef eklemde multipl hemartrozun sebebiyle kalıcı eklem hastalığına işaret eder; hemartrozdan en çok etkilenen eklemlerde (dirsek, diz ve ayak bileği) hemofilik artropati gelişmesi yüksektir. Demir birikmesi sinovyal alanda enflamasyona sebebiyet verebilir ve eklemlerde kontraktürlere, ağrıya ve hareket kısıtlılığına neden olabilir (167,168). Avrupa’da prospektif randomize kontrollü çalışmada (169), hemartroz ve hemofilik artropatiyi önlemede profilaksinin etkinliğini ve önemli olduğu doğruladı ve bu klinik çalışma, profilaksinin hemartroz ve artropatiyi önlemedeki etkinliğini doğrulamıştır. Profilaktik tedavi alan hastalarda, profilaksi almayanlara kıyasla daha az kanama atağı ve daha az eklem kanaması saptanmıştır ( $P < 0.05$ ). Lee ve ark. (170) Almanya’da yaptıkları prospektif bir çalışmada ağır hemofili tanılı hastaları 3 gruba ayırmışlar. Grup 1’de hayatın ilk 2 yılında profilaksik tedaviye başlanılmış, grup 2’de hastalar 3-6 yaşlarında profilaktik tedaviye başlanılmış, grup 3’de ise geç profilaktik tedavi başlanılmıştır. Hemofilik artropati görülme oranının grup 1’de en düşük saptanmış olup grup 3’te yüksek olarak saptanmışlar. Karaman ve ark. (134) 80 hemofili A tanılı hastalar içerisinde yaptıkları çalışmada 40 hastanın primer ve 2 hastanın sekonder profilaksi aldığı görüldü. Sekonder profilaksi alan hastalarında eklem hasarı saptanmaz iken primer profilaksi alan 17 (% 42,5) hastalarda hemofilik artropati saptandığı görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmamızda primer profilaksi alan hastalar ve hedef eklem gelişimi ile arasında ilişki kıyaslandığında; hedef eklem gelişenlerin 61 (% 37,1) hastada, 21’i (% 12,8) hasta primer profilaksi almış ve 40’ı

(% 24,3) hasta primer profilaksi almadığı görüldü ve bu da istatikselsel olarak anlamlı elde edildi.

Artropatiyi kontrol edebilmek için çeşitli konservatif tedaviler ve önlemler mevcuttur. Hedef eklem gelişen vakalara profilaksi başlandığında, kanama döngülerini sekteye uğrayabilir ve eklem hasar hızını azaltabilir. Konservatif tedavi başarısız olduğunda sinovit tedavisi ve tekrarlayan kanamanın azaltılması ve daha fazla eklem hasarını önlemek için seçenekler mevcuttur. Artroskopik olarak veya eklem içine radyoaktif bir materyalin enjeksiyonu ile tedavi yapılabilir (radyosinovektomi) (35, 171, 172). Bizim çalışmamızda radyoaktif sinovektomi tedavisi yapılan 5 hasta tespit edildi ve hepsinin ağır hemofili A tanısı vardı.

İtalya'daki 29 hemofili merkezinin katılımıyla yapılan bir çalışmada (173) hemofilik artropatinin gelişme sıklığı hemofili A tanılı hastalarda hemofili B tanılı hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Yaptığımız çalışmada hemofili tiplerine (A, B) ve eklemlerin etkilenme sıklığının göre bu iki parametre arasında ilişkisi kıyaslandığında; hedef eklem görülme sıklığı hemofili A tanılı hastalarda hemofili bB tanılı hastalarda daha fazla oranda olduğu görüldü ve istatikselsel olarak anlamlı sonuçlandı ( $p=0,005$ ). Ve bu sonuçlar literatüre uyumludur. Hemofilik artropatinin hemofili klinik tiplerine (Ağır, orta) göre ilişkisi kıyaslandığında ise; hedef eklem görülme sıklığı ağır hemofililerde hafif hemofililere göre daha fazla oranda olduğu görüldü ve istatikselsel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,02$ ).

## 6. SONUÇLAR

1. Bu çalışma, Ocak 2013 – Ocak 2024 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında hemofili tanısı ile takip edilen, yaşları 0-18 yaş arasında değişen 164 hasta incelenerek gerçekleştirildi.
2. Hastalarımızın ortalama yaşı  $43,42 \pm 41,8$  ay olarak bulundu. Hastaların hepsi erkekti. Hastalarımızdaki eksik olan faktörlerine göre Hemofili A, B ve C olmak üzere tanımlandı. Hastalarımızın % 84,2'i (n=138) hemofili A, % 14'si ise (n=23) hemofili B ve % 1,8 (n=3) hemofili C olarak gruplandırıldı. Hastalarımızın tümü çocuk yaş grubunda (0-18 yaş) bulunmaktaydı.
3. Hastalarımızın % 92'sinde (n=151) inhibitör negatif olarak saptanmıştı. İnhibitör pozitif olarak kabul edilen hastalarımızın oranı ise % 8 idi (n=13). İnhibitör pozitif olarak kabul edilen hastaların hepsi ağır hemofili A tanısı ile takip edilmekteydi.
4. İnhibitör pozitifliği olan 13 hastanın inhibitör düzeyleri; ortalama  $26,3 \pm 20,6$  BÜ/ml olarak saptandı. Hastalarımızda inhibitör pozitifliği sıklığı % 8 olarak saptandı. İnhibitör pozitif olarak kabul edilen hastaların hepsi ağır hemofili A tanısı ile takip edilmekteydi ve daha önceden antihemofilik faktörle tedavi verilmiş hastalardı. İnhibitör pozitif olarak kabul edilen hastalarımızdan 3'ü hariç hepsi öncesinde profilaksi almayan grupta olup kanadıkça tedavi alan gruptaydı.
5. Profilaksi alan ve almayan hastalarda inhibitör gelişimi yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (P=0,2).
6. Koagülasyon parametreleri çalışılan 164 hastamızın PT değeri referans aralığı içinde olup normal olarak değerlendirilmiştir. 164 hastamızın aPTT değeri ise referans aralığının üzerinde olup yüksek olarak değerlendirilmiştir.
7. Hastalarımızda kullanılan plazma kaynaklı ve rekombinant faktör türlerinin inhibitör gelişiminde etkisinin olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (P=0,53).
8. Hastaların ailede hemofili öyküsü, 164 hemofili hastanın 131'inde (% 79,8) varken, 33'ünde (% 20,2) yoktu.
9. Hemofili A hastaların 48'inde (% 28,9), hemofili B hastaların 13'ünde (% 7,8)

hayatı tehdit eden kanama saptandı. Çalışmaya dahil edilen 23 hastada hemoglobinde belirgin bir şekilde düşmeye neden olan kanama (% 13,85) tespit edildi. Ölümcül kanamalar arasında GİS kanaması 3 hastada, İKK 7 hastada, iliopsoas kanaması 16 hastada, abdominal kanama 5 hastada ve 9 hastamız da 1'den fazla hayati kanama saptandı.

- 10.İKK 7 hastada 2si ex olmuştur. Birisi 2 yaşında yüksek titreli inhibitörlü primer profilaksi alıyor ağır hemofili A ikincisi 7 aylık ağır hemofili A inhibitörsüz ve profilaksi almıyordu.
- 11.Hayatı tehdit eden kanama sıklığı ile hemofili tipleri (A, B) arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. (p=0,421).
- 12.Primier profilaksi alan hastaların sayısı 87 (% 63), sekonder profilaksi alan hastaların sayısı 36 (% 22) idi ve tanı yaşı ortalaması 38,24± 30,74 ay (1- 209 ay) idi.
- 13.Sekonder profilaksinin en sık başlanma nedeni 14 (% 8,53) hastada rekürren kas içi kanamalar, ikinci sırada ise 11 hastada rekürren hemartrozlar ile ilişkili olarak saptandı. Tanıdan ortalama 49,8± 40,51 ay (6- 209 ay) sonra sekonder profilaksi başlandığı saptandı.
- 14.Profilaksi alan hastalar ve hemofili şiddeti sınıflanmasına göre (ağır, orta ve hafif) kıyaslandığında; profilaksi oranının ağır hemofili tanılı hastalarda daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi (P=0,001).
- 15.Hemofili tipleri (A, B) ve profilaksi alan hastaların arasında ilişkisi kıyaslandığında; profilaksi oranının hemofili B tanılı hastalarda daha fazla saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (P=0,029).
- 16.Hedef eklem incelemelerin sonuçlarına göre hastaların en çok tutulan eklem diz eklemleri olarak saptandı.
- 17.Eklemlerin tiplerine göre etkilenme sıklığının hemofili klinik tiplerine (Ağır, orta) göre ilişkisi kıyaslandığında; hedef eklem görülme sıklığı ağır hemofililerde daha fazla saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,02).
- 18.Hemofili tiplerine (A, B) ve eklemlerin etkilenme sıklığının göre bu iki parametre arasında ilişkisi kıyaslandığında; hedef eklem görülme sıklığı hemofili A'lılarda daha fazla saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. (p=0,005).

- 19.Hastalarımızın içerisinde hedef eklem oluşan ve sonrasında atropatiye dönüşen 16 hasta vardı. Bu hastaların tümü ağır hemofili tanısı ile takip edilmekteydi. 13 hasta hemofili A tanılı hastası, 3 hasta hemofili B tanılı hastası idi.
- 20.Hemofili şiddeti (ağır, orta ve hafif) ve hemofilik artropati gelişen hastaların arasında ilişkisi kıyaslandığında; hemofilik artropati gelişmesinin ağır hemofili tanılı hastalarda daha fazla olduğu saptandı ve bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P=0,004$ ).
- 21.Primer profilaksi alan 87 hastamızın profilaksi tedavisi alan hastalar ve hedef eklem gelişimi ile arasında ilişki kıyaslandığında; hedef eklem gelişenlerin % 37,1 ( $n=61$ ) hastada, % 12,8 ( $n=21$ ) hasta primer profilaksi almış ve % 24,3 ( $n=40$ ) hasta primer profilaksi almadığı görüldü. Profilaksi tedavisi alan hastalar ve hedef eklem gelişimi ile arasında ilişki kıyaslandığında; hedef eklem gelişen hastaların büyük oranda primer profilaksi almadığı saptandı ve bu da istatistiksel olarak anlamlı elde edildi ( $p=0,007$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019;104:1702-1709.
2. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1935–1939.
3. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2022:569-578.
4. Boggio L. Hemofililer: Klinik bulgular tanı ve tedavi. *Hematolog* 2012; 2:24-50.
5. 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.
6. Castro HE, Briceño MF, Casas CP, Rueda JD. The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30:1-11.
7. Schramm W. Thehistory of haemophilia - a short review. *Thromb Res*. 2014;134 Suppl 1:S4-9.
8. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012;379:1447-56.
9. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, et al. Genotype analysis identifies the cause of the "royaldisease". *Science*. 2009;326:817.
10. Schramm W. Thehistory of haemophilia - a short review. *Thromb Res*. 2014;134 Suppl 1:S4-9.
11. Salen P, Babiker HM. *Stat Pearls*. Stat Pearls Publishing; Treasure Island (FL): Hemophilia A. 2023;17.
12. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92:695-705.
13. Di Michele D. Hemophilia: New approach to an old disease. *Ped Clin North Am*, 1996;43: 709-737.
14. Wood WI, Capon DJ, Simonsen CC. Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones. *Nature*, 1984; 312: 330-337.
15. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev*. 2013;34 :289-94.
16. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, et al. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *J Clin Med*. 2017;6.
17. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010;16 :20-32.
18. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 5:121.

19. Tonbary YA, Elashry R, Zaki Mel S. Descriptive epidemiology of hemophilia and other coagulation disorders in mansoura, egypt: retrospective analysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2010;2:e2010025.
20. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016;388:187-97.
21. J. E. Sadler EWDHA, Hemophilia B, and von Willebrand Disease, in *Molecular Basis of Blood Diseases* Ed. pp680-718.
22. N.S. Key; Inhibitors in congenital coagulation disorders, *British Journal of Haematology* 2004, 127: 379-391.
23. Çağlayan S H. Türkiye’de Hemofili Moleküler Genetiği Çalışmaları ve Doğum Öncesi Tanı Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri* 2006;2:40-45.
24. Çilingir O, Müslümanoğlu MH, Özdemir M, ve ark. Türk hemofili B hastalarında faktör IX geni mutasyonları. *The Medical Journal of Kocatepe* 2005;6:1-6.
25. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. 2023 Jun 5. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024;PMID: 31869071.
26. Hemostasis: Diseases of the fluid phase IND, Oski FA, *Hematology of Infancy and Childhood* 7th ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 2009;1379-1591.
27. Zanon E, Manara R, Milan M, et al. Cognitive dysfunctions and cerebral microbleeds in adult patients with haemophilia A: a clinical and MRI pilot-study. *Thromb Res.* 2014;134:851-5.
28. 15.Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol.* 2013;992:321-33
29. Goodeve AC, Rosén S, Verbruggen B. Haemophilia A and von Willebrand's disease. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:79-84.
30. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19:e1-47.
31. Roberts JC, Flood VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:11-7.
32. Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia A and hemophilia B. *Williams hematology* 6th ed New York, NY: McGraw Hill Publishers. 2001.
33. Briët E, Bertina RM, van Tilburg NH, et al. Hemophilia B Leyden: a sex-linked hereditary disorder that improves after puberty. *New England Journal of Medicine.* 1982;306:788-90.
34. Reijnen M, Maasdam D, Bertina R, et al. 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;5:341-8.
35. Rodriguez-Merchan E. Common orthopaedic problems in haemophilia. *Haemophilia.* 1999;5:53-60.

36. Gitschier J, Lawn R, Rotblat F, et al. Antenatal diagnosis and carrier detection of haemophilia A using factor VIII gene probe. *The Lancet*. 1985;325:1093-4.
37. Rodeck C, Morsman J. First-trimester chorion biopsy. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1984;39:361-2.
38. DiMichele D. Hemophilia 1996: New approach to an old disease. *Pediatric Clinics*. 1996;43:709-36.
39. Zülfikar B. Hemofili.11. Uluslararası Türkiye Hemofili Kongresi İ, özet kitabı. 2014.
40. Pekçelen Y. Hemostaz Bozuklukları (21. Bölüm). İçinde: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T. *Klinik Hematoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2003: 347-92.
41. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Lavalle C. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Current opinion in rheumatology*. 1998;10:86-90.
42. Steven M, Yogarajah S, Madhok R, et al. Haemophilic arthritis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1986;58:181-97.
43. Roosendaal G, Lafeber F. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12:117-21.
44. Arnold WD, Hilgartner M. Hemophilic arthropathy. *Current concepts of pathogenesis and management*. *JBJS*. 1977;59:287-305.
45. Leslie R, Catherine M. Modern management of haemophilic arthropathy. *British journal of haematology*. 2007;136:777-87.
46. WFH. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005
47. Kavakli K, Aydoğdu S, Omay S, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia*. 2006;12:28-35.
48. Utukuri M, Goddard N. Haemophilic arthropathy of the elbow. *Haemophilia*. 2005;11:565-70.
49. Dutt K, Agarwal P, Singh R, et al. Haemophilic Pseudotumour: Surgical Management of a Rare Case. *Indian Journal of Surgery*. 2015;77:62-4.
50. Wilde JT, Protease inhibitor therapy and bleeding. *Haemophilia*, 2000;6:487-90.
51. Klinge J, Auberger K, Auerswald G, et al. 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:S162-S5.
52. Kulkarni R, Presley R, Lusher J, 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;23:207-14.
53. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *British journal of haematology*. 2008;140:378-84.
54. Zülfikar B. Hemofili. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2005;1:53-68.

55. Nelson JM, Maeder M, Usner 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;5:306-12.
56. Kitchens C. Retropharyngeal hematoma in a hemophiliac. *Southern medical journal.* 1977;70:1421-2.
57. Kaan Kavaklı, Murat Yurdakök, Yurdakök Pediatri, Kalıtsal Faktör Eksiklikleri, Ankara. 2017: 3419-27.
58. Ewenstein B, Takemoto C, Warriar I, et al. Nephrotic syndrome as a complication of immune tolerance in hemophilia B. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 1997;89:1115-.
59. 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.
60. Factor XI. National Hemophilia Foundation. 2014 [cited 2018 Dec 21]. Available from: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Other-Factor-Deficiencies/Factor-XI>. Erişim Tarihi: 01.01.2024
61. Wheeler AP, Gailani D. Whyfactor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:629–637.
62. Asselta R, Paraboschi EM, Rimoldi V, et al. Exploring the global landscape of genetic variation in coagulation factor XI deficiency. *Blood.* 2017;130:e1–e6.
63. Shao Y, Cao Y, Lu Y, et al. Clinical manifestations and mutation spectrum of 57 subjects with congenital factor XI deficiency in China. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;58:29–34.
64. Colakoglu S, Bayhan T, Tavit B, et al. Molecular genetic analysis of the F11 gene in 14 Turkish patients with factor XI deficiency: identification of novel and recurrent mutations and their inheritance within families. *Blood Transfus.* 2018;16:105–113.
65. Kawankar N, Rathi J, Ghosh K, et al. Clinical and molecular epidemiology of factor XI deficiency in India. *Thromb Res.* 2016;147:85–87.
66. Puetz J, Hugge C, Moser K. Normal aPTT in children with mild factor XI deficiency. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65:e26910.
67. Rimoldi V, Paraboschi EM, Menegatti M, et al. Molecular investigation of 41 patients affected by coagulation factor XI deficiency. *Haemophilia.* 2018;24:e50–e55.
68. Colucci M, Incampo F, Cannavo A, et al. Reduced fibrinolytic resistance in patients with factor XI deficiency. Evidence of a thrombin-independent impairment of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor pathway. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1603–1614.

69. Gidley GN, Holle LA, Burthem J, et al. Abnormal plasma clot formation and fibrinolysis reveal bleeding tendency in patients with partial factor XI deficiency. *Blood Adv.* 2018;2 :1076–1088.
70. Douthett SM, Fallat L. Severe Ankle Arthritis After Multiple Hemarthrosis Secondary to Factor XI Deficiency: A Case Report. *J Foot Ankle Surg.* 2018;57 :1242–1245.
71. Salloum-Asfar S, de la Morena-Barrio ME, Esteban J, et al. Assessment of two contact activation reagents for the diagnosis of congenital factor XI deficiency. *Thromb Res.* 2018;163:64–70.
72. Ling G, Kagdi H, Subel B, et al. Safety and efficacy of factor XI (FXI) concentrate use in patients with FXI deficiency: a single-centre experience of 19 years. *Haemophilia.* 2016;22 :411–418.
73. Pagano MB, Konkle BA, Wu Y, et al. Preoperative management of factor XI deficiency with therapeutic plasma exchange: A case report and literature review. *J ClinApher.* 2016;31:579–583.
74. Wool GD, Treml A, Miller JL. Acquired factor XI deficiency and therapeutic plasma exchange. *J ClinApher.* 2018;33:427–430.
75. Fitzsimons MG, Leaf RK, Mack J, et al. Perioperative management of a redo aortic root replacement in a patient with severe factor XI deficiency. *J CardSurg.* 2018;33:86–89.
76. Yoshikawa S, Kumano I, Satoh Y, Yufune S. Anesthetic management using peripheral nerve block in patients with factor XI deficiency: a case report. *JA Clin Rep.* 2016;2:17.
77. Edahiro Y, Ichikawa K, Suzuki H, et al. Successful perioperative management of factor XI deficiency with administration of fresh-frozen plasma in a subdural hematoma patient. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16:143–144.
78. Alsammak MS, Ashrani AA, Winters JL, et al. Therapeutic plasma Exchange for perioperative management of patients with congenital factor XI deficiency. *J Clin Apher.* 2017;32:429–436.
79. Wiewel-Verschueren S, Arendz IJ, H MK, et al. Gynaecological and obstetrical bleeding in women with factor XI deficiency - a systematic review. *Haemophilia.* 2016;22:188–195.
80. Verghese L, Tingi E, Thachil J, et al. Management of parturients with Factor XI deficiency - 10 year case series and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;215:85–92.
81. Myers B, Pavord S. Comments on 'Management of parturients with Factor XI deficiency - 10 year case series and review of the literature'. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:176.
82. Davies J, Kadir R. The Management of factor XI deficiency in pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:732–740.

83. Davies J, Harper A, Kadir RA. The role of rotational thromboelastometry in assessment of haemostasis during pregnancy in women with factor XI deficiency. *Haemophilia*. 2016;22:276–284.
84. Shnerb Ganor R, Harats D, Schiby G, et al. Factor XI Deficiency Protects Against Atherogenesis in Apolipoprotein E/Factor XI Double Knockout Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:475–481.
85. Preis M, Hirsch J, Kotler A, et al. Factor XI deficiency is associated with lower risk for cardiovascular and venous thromboembolism events. *Blood*. 2017;129:1210–1215.
86. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:232–240.
87. Salomon O, Preis M, Abu Shtaya A, et al. Factor XI deficiency is not associated with an increased risk of pneumonia and pneumonia-related mortality. *Haemophilia*. 2018;24:634–640.
88. Bane CE Jr, Ivanov I, Matafonov A, et al. Factor XI deficiency alters the cytokine response and activation of contact proteases during polymicrobial sepsis in mice. *PLoS One*. 2016;11:e0152968.
89. Stroo I, Yang J, de Boer JD, et al. Factor XI deficiency enhances the pulmonary allergic response to house dust mite in mice independent of factor XII. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;312:L163–L171.
90. Chapin J, Klute K, Christos P, et al. The safety of chronic antithrombotic therapy in patients with factor XI deficiency. *Br J Haematol*. 2017;179:506–508.
91. Jayakrishnan T, Shah D, Mewawalla P. Hemophilia C: A Case Report With Updates on Diagnosis and Management of a Rare Bleeding Disorder. *J Hematol*. 2019;8:144-147.
92. Sahu S, Lata I, Singh S, et al. Revisiting hemophilia management in acute medicine. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4:292-8.
93. Makris M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus*. 2012;10:165-8.
94. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol*. 2018;11:567-576.
95. McEneny-King A, Chelle P, Henrard S, et al. Modeling of Body Weight Metrics for Effective and Cost-Efficient Conventional Factor VIII Dosing in Hemophilia A Prophylaxis. *Pharmaceutics*. 2017;9.
96. Collins PW, Björkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost*. 2010;8:269-75.
97. Cafuir LA, Kempton CL. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2017;8:303-313.
98. Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *J Blood Med*. 2017;8:67-73.

99. Loomans JI, Kruij MJHA, Carcao M, et al RISE consortium. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103:550-557.
100. Mannucci PM. Use of desmopressin in the treatment of hemophilia A: towards a golden jubilee. *Haematologica*. 2018;103:379-381.
101. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, et al. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017;129:303-316.
102. Doshi BS, Arruda VR. Gene therapy for hemophilia: what does the future hold? *Ther Adv Hematol*. 2018;9:273-293.
103. Balkaransingh P, Young G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2018;9:49-61
104. Türk Hematoloji Derneği ulusal hemofili tanı ve tedavi klavuzu sürüm 1, temmuz 2011:68-12.
105. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation and management. *J Comorb*. 2011;1:51-59
106. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, et al. Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:845-854.
107. Wang M, Álvarez-Román MT, Chowdary P, et al. Physical activity in individuals with haemophilia and experience with recombinant factor VIII Fc fusion protein and recombinant factor IX Fc fusion protein for the treatment of active patients: a literature review and case reports. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:737-744.
108. Goto M, Takedani H, Yokota K, et al. Strategies to encourage physical activity in patients with hemophilia to improve quality of life. *J Blood Med*. 2016;7:85-98.
109. Rocha P, Carvalho M, Lopes M, et al. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:484.
110. Chen SL. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care*. 2016;22:s126-33.
111. Bharati KP, Prashanth UR. Von Willebrand disease: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011;73:7-16.
112. Léger D. Scurvy: reemergence of nutritional deficiencies. *Can Fam Physician*. 2008;54:1403-6.
113. Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. *Genet Med*. 2010;12:597-605.
114. Rozenfeld PA. Fabry disease: treatment and diagnosis. *IUBMB Life*. 2009;61:1043-50.
115. Kirchmaier CM, Pillitteri D. Diagnosis and Management of Inherited Platelet Disorders. *Transfus Med Hemother*. 2010;37:237-246.

116. Saba HI, Morelli GA. The pathogenesis and management of disseminated intravascular coagulation. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2006;4 (12):919-26.
117. Jackson J, Carpenter S, Anderst J. Challenges in the evaluation for possible abuse: presentations of congenital bleeding disorders in childhood. *Child Abuse Negl.* 2012;36:127-34.
118. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, et al. Cooper DL. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol.* 2015;2:S3-10
119. Saba HI, Tran DQ. Challenges and successes in the treatment of hemophilia: the story of a patient with severe hemophilia A and high-titer inhibitors. *J Blood Med.* 2012;3:17-23.
120. Franchini M, Mannucci PM. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:24
121. Schep SJ, Schutgens REG, Fischer K, et al. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Rev.* 2018;32:326-338.
122. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J.* 2010;6:37-42.
123. Zhai J, Weng X, Zhang B, et al. Surgical management of hemophilic pseudotumor complicated by destructive osteoarthropathy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26:373-7.
124. Huang W, Wang TB, Zhang P, et al. [Characteristics and perioperative management of hemophilia patients with fractures]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015;47:281-4.
125. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thrombosis and haemostasis.* 1998;80:912-8.
126. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, 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;77:1113-9.
127. 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;10:347-51.
128. Konkle B, Ebbesen L, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007;5:1904-13.
129. Türk Hemofili Derneği, Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011.
130. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12:1-7.
131. Unuvar A, Kavakli K, Baytan B, et al. Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2008;14:315-22.

132. 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;17:884-9.
133. Tuğcu D, Salcıoğlu Z, Akçay A, et al. How do we encounter rare factor deficiencies in children? Single-centre results from Turkey. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:145-51
134. Karaman K, Akbayram S, Garipardıç M, et al. Diagnostic evaluation of our patients with hemophilia A: 17-year experience. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50:96.
135. Timur AA GA, Aktuglu G, et al. Molecular pathology of haemophilia A in Turkish patients: identification of 36 independent mutations. *Haemophilia*. 2001;7:475-481.
136. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition*. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
137. Dragani A, Malizia R, Iuliani O, et al. Inherited bleeding disorders: results from the Italian Regional Haemophilia Centre of Pescara. *Blood Transfusion*. 2008;6:136.
138. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and BA survey of 140 cases. *Acta paediatrica*. 1990;79:196-200.
139. Kitchens CS. Occult hemophilia. *The Johns Hopkins medical journal*. 1980;146:255-9.
140. David D, Morais S, Ventura C, et al. Female haemophiliac homozygous for the factor VIII intron 22 inversion mutation, with transcriptional inactivation of one of the factor VIII alleles. *Haemophilia*. 2003;9:125-30.
141. Byams V, Kouides P, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17:6-13.
142. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, et al. Haemophilia in Poland. *Haemophilia*. 2006;12:52-7.
143. Ehrenforth S, Kreuz W, Linde R, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *The Lancet*. 1992;339:594-8.
144. Kavaklı K, Şahin F, Demir M. Hemofilide inhibitör sorunu. *Türkiye Hematoloji Derneği; Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011, IV. Bölüm s:45-54*.
145. Montgomery RR SJHcfdINToP, 17th Edition. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *WB Saunders Co, Philadelphia, 2004. p1657-1662*.
146. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Goldmann G, et al. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia—an update of a single-centre experience with 67 patients. *Haemophilia*. 2010;16:95-101.
147. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B—the impact of prophylactic treatment. *British journal of haematology*. 2017;179:298-307.

148. Anderst JD, Carpenter SL, Presley R, et al. Relevance of abusive head trauma to intracranial hemorrhages and bleeding disorders. *Pediatrics*. 2018;141.
149. Antunes S, Vicari P, Cavalheiro S, et al. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia*. 2003;9:573-7.
150. Özgönenel B, Zia A, Callaghan MU, et al. Emergency department visits in children with hemophilia. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60:1188-91.
151. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, et al. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1996;328:19-24.
152. Ashrani AA, Osip J, Christie B, et al. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia*. 2003;9:721-6.
153. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11:463-7.
154. Dauty M, Sigaud M, Trossaert M, et al. Iliopsoas hematoma in patients with hemophilia: a single-center study. *Joint Bone Spine*. 2007;74:179-83.
155. Eyster ME, Asaad S, Gold B, et al. Group SMHS. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13:279-86.
156. Zhang L, Li H, Zhao H, et al. Retrospective analysis of 1312 patients with haemophilia and related disorders in a single Chinese institute. *Haemophilia*. 2003;9:696-702.
157. Bolton-Maggs PH. Optimal haemophilia care versus the reality. *British journal of haematology*. 2006;132:671-82.
158. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125:2038-44.
159. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9:700-10.
160. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *British journal of haematology*. 2005;130:422-7.
161. Collins P, Faradji A, Morfini M, et al. 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;8:83-9.
162. Valentino L, Mamonov V, Hellmann A, 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;10:359-67.

163. Taki M, Shirahata A, Therapy Fsorr. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. *Haemophilia*. 2009;15:78-82.
164. Roszbach 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.
165. Rodgers S, Duncan E. Chromogenicfactor VIII assays for improved diagnosis of hemophilia A. *Hemostasis and thrombosis: Springer*; 2017. p. 265-76.
166. Rudzki Z, Duncan EM, Casey GJ, et al. 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;94:400-6.
167. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *British journal of haematology*. 2008;143:632-40.
168. Luck Jr JV, Silva M, Rodriguez-Merchan CE, et al. Hemophilic arthropathy. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2004;12:234-45.
169. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, et al. editors. A 10-year, randomized, clinicaltrial on prophylaxis vs. on-demand treatment in children with haemophilia A: the ESPRIT study. *International Congress of the World Federation of Hemophilia*; 2008.
170. Lee C, Kessler C, Varon D, et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?—The German experience. *Haemophilia: State of the Art*. 1998;4:413-7.
171. Siegel ME, Siegel HJ, Luck Jr JV, editors. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Seminars in nuclear medicine*; 1997.
172. van Vulpen LF, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2020.
173. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, et al. Comparison of therates 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;114:779-84.