

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD

AĞIR ve ORTA HEMOFİLİLİLERDE MAJÖR CERRAHİ GİRİŞİMLERİN YÖNETİMİ

(ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ)

Dr. GÜLEN TÜYSÜZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT ZÜLFİKAR

İSTANBUL 2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı bana tez konusu olarak veren, tezimi hazırlama ve yazma sürecinde bilgi ve deneyimlerini sonuna kadar paylaşmaktan çekinmeyen, her aşamasında yardım ve katkılarını esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Bülent Zülfikar'a

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanları sayın Prof. Dr. Haluk Çokuğraş ve Prof. Dr. Salim Çalışkan'a

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca akademik alanda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen, mesleki anlamda becerilerimi kazanmamda büyük hakkı olan hematoloji bilim dalı başkanım Prof. Dr. Tiraje Celkan'a

Eğitimime katkıda bulunan, birçok bilgi ve birikimi kazanmamda emeği geçen Hematoloji ve Onkoloji bilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. İnci Yıldız, Prof. Dr. Hilmi Apak ve Prof. Dr. Rejin Kebudi'ye

Yan Dal Uzmanlık eğitimime katkıları olan tüm Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman, asistan arkadaşlarım ve kürsü çalışanlarına,

Tez çalışma grubumun tamamlanmasında katkıları olan tüm Türkiye Hemofili Derneği çalışanlarına ve dernek üyesi hemofili hastaları ve ailelerine,

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve dostluğundan her zaman faydalandığım sevgili meslektaşım ve arkadaşım Uzman Dr. Nihal Özdemir'e

Zorlu eğitim sürem boyunca bana hep destek olan, sevgileri ile beni saran canım anneme, babama, kardeşlerim Savan, Şölen ve Balkan'a

Gönülden teşekkür ederim.

Dr. Gülen TÜYSÜZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEMOFİLİ	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Hemofilinin tipleri	3
2.1.4. Genetik	4
2.1.4.1. Faktör VIII fonksiyonu	5
2.1.4.2. Faktör IX fonksiyonu	5
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.6. Hastalığın Tanısı	11
2.1.7. Hastalığın Tedavisi	13
2.1.7.1. Kan Ürünleri	14
2.1.7.2. Sentetik İlaçlar	18
2.1.8. Profilaksi	19
2.1.9. Komplikasyonlar	20
2.1.9.1. Hastalığa Bağlı Komplikasyonlar	21
2.1.9.2. Tedaviye bağlı komplikasyonlar	22
2.2. Hemofilide Cerrahi	25
2.2.1. Cerrahiye hazırlık	25
2.2.2. Girişimlerin Sınıflandırılması	26
2.2.3. Cerrahilerin yönetimi	28
2.2.3.1. İnhibitör saptanmayan olgular	28
2.2.3.1.1. Cerrahi tiplerine göre faktör replasmanı	29
2.2.3.1.2. Desmopresin kullanımı	31
2.2.3.1.3. Antifibrinolitik ilaç kullanımı	31

2.2.3.2. İnhibitör saptanan olgular	32
2.2.4. Cerrahilerde Venöz tromboembolizm tedavisi	33
2.2.5. Cerrahilerde Fizik Tedavi	33
2.2.6. Hemofili taşıyıcısı olan kadınların doğurtulması	34
2.2.7. Hepatit virüsü ve HIV taşıyan hastaların cerrahisi	35
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. Hasta grubu	36
3.2. Laboratuvar Çalışması	36
3.3. İstatistik	36
3.4. Etik kurul onayı	37
3.5. Operasyonlar	37
3.5.1. Operasyon kararı	37
3.5.2. Operasyonlarda uygulanan faktör replasmanı:	37
3.5.3. Operasyonlarda hemostazın değerlendirmesi	38
4. BULGULAR	39
4.1. Hasta grubunun ve yapılan operasyonların özellikleri	39
4.2. Hastalarda görülen komplikasyonlar ve özellikleri	46
4.2.1. Ortopedik girişimlerde saptanan komplikasyonlar	47
4.2.1.1. İnhibitör negatif olgularda	47
4.2.1.2. İnhibitör pozitif hastalarda görülen komplikasyonlar	48
4.2.2. Ortopedi dışı ameliyatlarda saptanan komplikasyonlar	50
4.2.2.1. İnhibitör negatif olgularda	50
4.3. Hastalarda ameliyatda kullanılan faktör miktarı	58
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	79
7. KAYNAKLAR	80

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Hemofili komplikasyonları.....	21
Tablo 2.2. Hemofilik hastada majör ve minör cerrahi girişimler	27
Tablo 2.3. Hemofilik hastalarda cerrahide hedeflenen faktör düzeyleri.....	28
Tablo 2.4. Hemofilik hastalarda minör cerrahi girişimlerde hedeflenen faktör düzeyleri	28
Tablo 3.1. Ünitimizde inhibitör (-) hastalara uygulanan hemostaz planı.....	37
Tablo 3.2. Ünitimizde inhibitör (+) hastalarda uygulanan hemostaz planı.....	38
Tablo 3.3. Ortopedik cerrahilerde elde edilen hemostazın yeterliliği.....	38
Tablo 4.1. Hemofili tipi ve yaşlara göre operasyon sayıları	41
Tablo 4.2. Hemofili derecesi ve inhibitör durumuna göre ameliyat sayıları	42
Tablo 4.3. Ameliyatların cinsi	43
Tablo 4.4. Hastalarda yapılan ortopedik girişimler	44
Tablo 4.5. Hastalara uygulanan genel cerrahi girişimler	45
Tablo 4.6. Komplikasyonların özellikleri	51
Tablo 4.7. Hemofili tipi ve ameliyat sırasında komplikasyon görülme durumu ilişkisi	52
Tablo 4.8. Hemofili düzeyi ve ameliyat sırasında komplikasyon görülme durumu ilişkisi	52
Tablo 4.9. Profilaksi alma durumu ve ameliyat sırasında komplikasyon görülme ilişkisi	53
Tablo 4.10. Yaş (<11, 12-18, >19) grupları ile komplikasyon görülme ilişkisi	53
Tablo 4.11. Ameliyat tarihi (96-01, 02-07, 08-13 olarak üç grupta incelenecek) ve komplikasyon görülme ilişkisi.....	54
Tablo 4.12. Faktör verilmiş şekli ile komplikasyon görülme ilişki	54
Tablo 4.13. Operasyon cinsi (ortopedi veya diğer) ile komplikasyon görülme ilişkisi..	55
Tablo 4.14. Ortopedi operasyonu geçiren hastalarda opere edilen bölge sayısı ile komplikasyon görülme ilişkisi.....	55
Tablo 4.15. Ortopedi ameliyatı /minör genel cerrahi girişimin birlikte yapıldığı ortopedi ameliyatı arasında komplikasyon görülme ilişkisi	56
Tablo 4.16. Hemofili A tanılı hastalarda inhibitör varlığı ile komplikasyon görülme ilişkisi.....	57
Tablo 4.17. Çok değişkenli istatistiksel analiz	58
Tablo 4.18. İnhibitör varlığı, bölge sayısı >2, operasyon cinsi komplikasyon gelişme üzerine etkisi	58
Tablo 4.19. Faktör kullanımında anlamlı artışın yıllara göre değerlendirilmesi	62

Tablo 4.20. Operasyonların cinsinin faktör kullanımında artış ile ilişkisi.....	62
Tablo 4.21. Ortopedi ameliyatlarının opere edilen bölge sayısı ile faktör kullanımında artış ilişkisi.....	63
Tablo 4.22. TEP operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi.....	63
Tablo 4.23. Pseudotümör çıkarılması operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi.....	64
Tablo 4.24. Osteotomi operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi	64
Tablo 4.25. İlizarov atel takılması ve internal kemik fiksasyonu operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi.....	64
Tablo 4.26. Artroskopik Sinoviektomi operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi.....	65
Tablo 5.1. Ortopedi operasyonu geçiren hastalarda opere edilen bölge sayısı ile komplikasyon görülme ilişkisi.....	70
Tablo 5.2. Hemofili A tanılı hastalarda inhibitör varlığı ile komplikasyon görülme ilişkisi.....	75

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1. Hemofili tipine göre hasta dağılımı.....	39
Grafik 4.2. Hemofili tipine göre ameliyat dağılımı	39
Grafik 4.3. Yaş grubuna göre yapılan ameliyatların dağılımı	40
Grafik 4.4. Yıllara göre ameliyat sayısı dağılımı.....	40
Grafik 4.5. Ortopedik ameliyatlarda bölge sayısının komplikasyon gelişim üzerine etkisi	56
Grafik 4.6. İnhibitör pozitifliği ile komplikasyon gelişme ilişkisi	57
Grafik 4.7. Ağır hemofili A, 21 gün replasman alması planlanan hastaların faktör kullanımı	59
Grafik 4.8. Ağır hemofili A tanılı, 14 gün faktör replasman alması planlanmış hastaların faktör kullanımı.....	60
Grafik 4.9. Orta hemofili A tanılı, 21 gün replasman alması planlanmış hastaların faktör kullanımı	60
Grafik 4.10. Orta hemofili A tanılı 14 gün replasman alması planlanmış hastaların faktör kullanımı.....	61

KISALTMALAR

aFVIII	: Aktive faktör VIII
aPCC	: Aktifleşmiş protrombin kompleks konsantresi
aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ART	: Artroskopik sinoviektomi
ASA	: Asetilsalisilik asit
BU	: Bethesta ünitesi
DDAP	: Desmopresin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DHF	: Dünya Hemofili Fedarasyonu
EACA	: Epsilon aminokaproik asit
ES	: Eritrosit süspansiyonu
FII	: Faktör II
FV	: Faktör V
FVa	: Aktive Faktör V
FVIIa	: Aktive Faktör VII
FVIII	: Faktör VIII
FVIIIa	: Aktive Faktör VIII
FIX	: Faktör IX
FIXa	: Aktive Faktör IX
FX	: Faktör X
FXa	: Aktive Faktör X
FXIII	: Faktör XIII
Hb	: Hemoglobin
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü

Kb	: Kilo baz
KBB	: Kulak Burun Boğaz
M.S	: Milattan sonra
PCC	: Protrombin kompleksi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PZ	: Protrombin Zamanı
PTZ	: Parsiyel tromboplastin zamanı
rFVIIa	: Aktifleşmiş Rekombinant Faktör VII
rFVIII	: rekombinat Faktör VIII
ROM	: Eklem hareket açıklığı
TDP	: Taze donmuş plazma
TEG	: Tromboelostografi
TEP	: Total endoprotez
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktör yolak inhibitörü
TGT	: Tromboplastin oluşum zamanı
TRALI	: Akut transfüzyon ilişkili akciğer hasarı
TS	: Trombosit Süspansiyonu
vWF	: Von Willebrand Faktör
vCJD	: Creuzfeld-Jacob Hastalığı

ÖZET

Hemofili hastalarında acil ve planlı operasyonların yönetimi en önemli sorunlardan biridir. Hemostaz için gerekli olan normal plazma faktör düzeyi sağlanmadan yapılan cerrahi girişimler yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Başarılı ameliyatlara ancak deneyimli hematoloji uzmanlarının, cerrahların ve fizyoterapistlerin bulunduğu hemofili takip ve tedavi merkezlerinde, ameliyat öncesi hemostazın planlanması, gerekli olan faktör konsantrasyonlarının temini, operasyondan önce yükseltilecek plazma faktör düzeylerinin ameliyat esnasında ve sonrasında da sürdürülmesi ile yapılabilir. Çalışmamızda, hastanemizde 1996-2013 yılları arasında ağır ve orta tip hemofili A ve B tanılı 81 hastaya yapılan 114 majör cerrahi girişim retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların çoğunluğu erişkin (n: 78), geri kalanı çocukluk döneminde (n: 36) ameliyat edilmişti. Operasyonların büyük bir kısmını ortopedik girişimler oluşturmaktaydı (n: 98). Kullandığımız hemostaz planı ile inhibitör negatif olan 108 operasyonun 8'inde (% 7), toplamda ise 12 operasyonda komplikasyon saptadık (%10.5). Komplikasyonların çoğu ortopedik girişimlerden sonra (n: 11) görülse de ameliyat cinsi ile komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,472). Komplikasyon gelişimi ile hemofili tipi, hemofili düzeyi, hastanın yaşı, beraberinde ek minör cerrahi uygulanması ve faktör verilmiş şekli arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. İnhibitör pozitif 6 operasyonun 4'ünde komplikasyon görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.002). Ortopedik işlemlerden birden fazla bölgenin opere edildiği 19 girişimin 6'sında komplikasyon saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.00). Sonuç olarak bu çalışmada hemostaz planımızın düşük komplikasyon oranımız nedeniyle iyi bir plan olduğunu fakat inhibitör pozitif olgularda ve birden fazla ortopedik cerrahinin yapıldığı operasyonlarda kanama başta olmak üzere komplikasyon oranının arttığını saptadık.

İNGİLİZCE ÖZET

Management of urgent and scheduled surgeries is one of the most important problems in patients with hemophilia. Surgeries, carried out without an adequate correction of the deficiency of the plasma clotting factor may end up with high morbidity and mortality rates. This fact delays the needed operations thus required medical assistance is substantially limited. Successful and safe operations could be done at hemophilia treatment centers which includes an experienced hematologist, surgeon and physiotherapist that can provide factor replacement therapy that will ensure a good hemostasis before surgery and maintain this hemostasis even after surgery. At our study, we retrospectively reviewed 114 major surgical operations over 81 moderate and severe hemophilia A and B patients performed between 1996-2013. Most of the operations were performed during adulthood (n: 78) and the rest were done during childhood period (n:36). Majority of the operations were the Orthopedic surgeries (n: 98). With our hemostasis plan complications developed at 8 of 108 inhibitor negative (% 7) and totally 12 operations (% 10.5). Even though most of the complications developed after orthopedic surgery (n: 11) this was not statistically significant (p: 0.472). There was no statistical significance between complication development and hemophilia type, hemophilia severity, age of the patient, presence of accompanying minor surgery and infusion type of factor replacement. Four of inhibitor positive 6 operations accompanied with complications and this was statistically significant (p: 0.002). Complication developed at 6 of 19 orthopedic surgeries where more than 1 joint, bone or muscle were operated and this was statistically significant (p:0.00). In conclusion, because of our low complication rates we declare to have a good hemostasis plan but despite this complication incidence increases during surgeries in inhibitor positive patients and orthopedic surgeries accompanying more than 1 joint, muscle or bone operations.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili A ve B, kızların taşıyıcı olduğu, erkek çocuklarda ise klinik belirti ve bulguların görüldüğü, herediter, X'e bağlı resesif kalıtımla geçen pıhtılaşma bozukluklarıdır. Hemofili hastalarının en önemli sorunu tekrarlayan kanama ataklarıdır. Özellikle kas iskelet sisteminde ortaya çıkan kanamalar, hastaların yürümeye başladığı 12-18. aylardan itibaren başlar. Tekrarlayan yüzeysel ve derin dokulara olan kanamalara bağlı olarak hastalarda uzun dönemde kas-eklem kontraktürleri, deformite ve artroz gibi sekeller görülmektedir. Bu sekeller nedeniyle hastaların ortopedik girişim başta olmak üzere cerrahi operasyon ihtiyaçları artmaktadır. Gerek büyük cerrahi operasyonlar, gerek diş çekimi, sünnet, böbrek taşlarının kırılması gibi küçük girişimlerde iyi bir hemostaz sağlanmalıdır. Hastalarda eksik plazma pıhtılaşma faktörleri yükseltilmeden ve doğru hemostaz sağlanmadan yapılan ameliyatlarda, ameliyat esnası ve sonrasında gelişecek kanamalar nedeniyle hayati risk taşır. Yirmi yıl öncesine kadar hemofililerde cerrahi girişimler zor, hatta yüksek riskli ameliyatlara kabul edilmekteydi. Bunun en önemli nedeni yeterli faktör replasman tedavisinin sağlanamaması, saf olmayan faktörlerin kullanımına bağlı komplikasyonlar, kanamanın kontrol edilememesi, kan kaynaklı enfeksiyöz ajanların geçişi, ameliyat sonrası enfeksiyonlar ve yara iyileşmesindeki gecikmeler idi. Bugün, yüksek saflıkta, viral enfeksiyon açısından güvenli faktör konsantrelerine kolayca ulaşıp ihtiyaç duyulan miktarda hastaya verilebilmektedir. Bu avantajlara rağmen, oluşan hemofilik pıhtının fragilitesi nedeniyle erken fibrinolize bağlı tekrar kanama ve yara iyileşmesinde gecikme hemofili hastalarının operasyonu sırasında komplikasyon görülme ihtimalini arttırmaktadır. Bu durum kanama pıhtılaşma bozukluğu olan hastaların ihtiyaç duyduğu operasyonların gecikmesine, gerekli tıbbi desteğin sağlanamamasına yol açmaktadır. Bu nedenle hemofili hastalarının elektif cerrahi işlemleri geciktirilmeden, izlem ve tedavisini uygun olarak yapabilecek deneyimli hematoloji uzmanlarının, cerrahların ve fizyoterapistlerin bulunduğu "Hemofili Tedavi Merkezi" niteliğinde olan hastanelerde yapılmalıdır. Başarılı ve güvenli ameliyat ancak eksik faktörlerin yerine konulup gerekli hemostatik seviyenin sağlanması ile yapılabilir. Bu hemostatik seviye ameliyattan önce sağlanmalı, ameliyat sırasında ve sonrasında da sürdürülmelidir. Hemostaz için gerekli olan normal plazma faktör düzeyi sağlanmadan yapılan operasyonlar bu hastalardaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir.

Bu çalışmanın amacı hastanemizde orta ve ağır hemofilik hastalarda yapılan majör cerrahi girişimleri yıllar içinde faktör tüketimi, hemostaz başarısı ve komplikasyon oranı açısından retrospektif olarak değeriendirilmesidir. Buradan elde edeceğimiz sonuçlar hemofilik hastaların büyük cerrahi operasyonları için güvenli yöntemin belirlenmesi açısından yeni yaklaşımların ortaya çıkarılmasında faydalı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOFİLİ

2.1.1. Tanım

Hemofili yunanca kökenli haima (kan) ve philein (sevmek) kelimelerinden oluşan, iki farklı kanama bozukluğunu ifade eden bir terimdir. Kanın pıhtılaşma sisteminde rol alan Faktör VIII (F VIII) ve Faktör IX (F IX)'un kalıtsal olarak eksikliği, yokluğu veya işlevinin bozuk olması sonucu ortaya çıkan kronik ve komplike bir hastalıktır (1). Tüm pıhtılaşma bozukluklarının % 80'ini oluşturmaktadır.

2.1.2. Tarihçe

Hemofili hastalığına ait ilk belgeler M.S ikinci yüzyıla aittir. Talmud adlı kitapta iki oğlunu sünnet sonrası kanama nedeniyle kaybeden annenin 3. oğlunun sünnet operasyonundan muaf tutulduğu yazmaktadır (2). Hemofili ile ilgili elimizde bulunan bu ilk kaynak hastalığın hem genetik geçişine hem de ciddiyetine ışık tutmaktadır. Arap bilgin Ebu-l Kasım Zehravi'nin (Albukasis) 12. yüzyılda yazdığı 'Al-Tasrif' isimli kitapta ise sadece küçük yaralanmalar sonrası tamamı ölen aileden bahsedilmektedir. Daha sonra 1803 yılında Amerikalı Doktor John Conrad Otto bu durumu "bazı aileleri etkileyen kanama bozukluğu" olarak tanımlamış (3), bu hastalığı olanların kuşaklar öncesini de araştırarak bunun kalıtsal bir hastalık olduğunu belirtmiştir. İngiltere Kraliçesi Victoria, bir hemofili taşıyıcısı idi ve 1837-1901 tarihleri arasında hüküm sürdüğü dönemde aile fertlerinin evlilikleri ile hastalığı Almanya, Rusya ve İspanya kraliyet ailesi üyelerine taşımıştır. Bu nedenle hastalık 20. Yüzyılın başlarında halk tarafından 'soylu hastalığı' olarak anılmıştır (4). Bulloch ve Fildes 1911 yılında 1000'den fazla referans ve vaka sunumu içeren, 200'den fazla pedigrinin ortaya koyulduğu muazzam bir yazı ile (5) hemofili hastalığını tanımlamıştır.

2.1.3. Hemofilinin tipleri

Hemofili, X'e bağlı resesif genetik geçişli bir hastalık grubu olup, ülkeler arasında cinsi ve tipleri değişiklik göstermekle beraber sıklığı değişmemektedir. Hemofili A, FVIII aktivitesinin düşüklüğü ile seyrederek ve her 10.000 doğumda 1 oranında görülür. Hemofili B ise, FIX aktivitesinin düşüklüğü ile seyrederek ve sıklığı 60.000 doğumda 1'dir. Hastaların % 80'ini hemofili A, kalan % 20'sini ise hemofili B hastaları oluşturur.

Ağır tip hemofilinin görülme sıklığı ise 1/16.000 olarak kabul edilir. Coğrafi ve etnik farklılık bilinmemektedir (6,7). Vakaların % 65-70'inde ailede hastalık öyküsü mevcuttur. Nadiren yeni gen mutasyonu ile de ortaya çıkabilir. Dünya hemofili federasyonu (DHF) verilerine göre dünyada yaklaşık 650.000 hemofili hastası olduğu tahmin edilmekle birlikte, 2006 yılında yapılan anket çalışması sonuçlarına göre tedavi merkezlerine kayıtlı resmi hasta sayısı ancak 137.352'dir (8). Yurdumuzda hasta sayısının belirlenmesinde Sağlık Bakanlığı'nın Kasım 2001'de başlattığı kayda alma zorunluluğu ve Ekim 2004'de Türkiye Hemofili Derneği ile imzalanan protokol çerçevesinde yapılan çalışmalar hasta sayısı, hastaların sağlık durumları, yaşam standartları, tedaviye ulaşabilme olanakları ve ürün kullanımlarının belirlenmesine ait verilerin toplanmasını sağlamaktadır. Ülkemizde Ulusal Hemofili Konseyi'nin verilerine bakıldığında 4632 hemofili tanılı hastanın kayıtlı olduğu görülmektedir (9).

2.1.4. Genetik

Faktör VIII ve Faktör IX, X kromozomuna bağlı çekinik kalıtsal geçiş göstermektedir. Bu özelliği nedeniyle hemofili taşıyıcısı olan kadınların, sağlıklı bir erkek ile evlenmeleri halinde erkek çocukları %50 ihtimalle hasta olurken, kız çocuklarına da % 50 ihtimalle taşıyıcılığı geçirirler (10).

Faktör VIII geni tespit edilmiş en büyük genlerden biridir. Yüz seksen altı KB uzunluğunda olup X kromozomunun uzun kolu üzerinde (Xq28) bulunmaktadır. Bu gen 26 ekzon içeren 9-kb kodlama bölgesi içerir (10, 11). Oluşan olgun protein 2332 amino asit uzunluğundadır. Üç A domaini, 1 B domaini ve 2 C domaini içerir (11). Plasmada FVIII, kovalent olmayan şekilde Von Willebrand Faktör (vWF)'üne bağlanarak taşınır. Bu sayede FVIII pretolizden ve plazmada hızlı şekilde temizlenmekten korunur. Von Willebrand Faktör, endotel hücrelerinden ve trombositlerden salgılanan büyük multimer bir glikoproteindir. Taşıyıcı görevi gördüğü FVIII'i erken yıkımdan korumanın yanında hasarlı damar yüzeyine trombositlerin agregasyonu da sağlar. Genom içerisindeki lokalizasyonun yapıldığı dönemde tanınan en büyük gen olan FVIII geni içerisinde bugüne kadar 600'ün üzerinde mutasyon belirlenmiştir (12). Kanda FVIII oranını düşüren çok farklı moleküler mutasyon tariflenmiştir. Hastaların % 40'ında intron 22 içerisinde inversiyon mevcuttur. Bu mutasyon özellikle inhibitör gelişiminde rol almaktadır. Hastaların %30-35'inde nükleotid değişimlerinden oluşan noktasal mutasyonlar mevcuttur (13, 14). Faktör VIII geni ile hemofili A hastalığının

bağlantısı açıkça ortaya konulmuş olsa da hemofili A hastalarının yaklaşık % 2'sinde X geni mutasyonları saptanmamıştır (15). Bu durum hemofili A hastalarının en azından % 2'sinde hastalığa yol açan başka lokusların varlığı düşüncesini akıllara getirmektedir. Bu lokusların FVIII proteininin vWF'üne bağlantı noktalarını kodlayan sekanslarda yer aldığı yapılan araştırmalarda ortaya çıkmıştır (16).

2.1.4.1. Faktör VIII fonksiyonu

Faktör VIII'in büyük bir kısmı karaciğer endotel hücrelerinden sentezlenir ve vWF ile anında kovalent olmayan bağla bağlanır. Bu sayede FVIII, koagülasyon için gerekli olan süreye kadar enzimatik yıkımdan kurtulur. Koagülasyon sırasında Doku faktörü (TF), FVIIa ile hasar bölgesinde bağlanır. Bu kompleks FX'u ve FIX'u aktive eder ve protrombini trombine dönüştürür (17). Hafif zincirden trombinin ayrılması FVIII'in dolaşıma katılmasına ve trombin aracılı proteoliz ile FVIII a'ya aktive olmasına neden olur. FVIII a ve FIX a, FX, FV ve en sonunda trombinin aktivasyonu sırasında trombosit yüzeyindeki fosfolipid membranda ko-faktör olarak görev yapar (18). Hemofili hastaları, FVIII veya FIX eksikliği nedeniyle gerekli trombin oluşturamazlar ve TF yoluna bağlı kalırlar. Doku faktörü yolak inhibitörü (TFPI), TF yolunu baskılar ve bunun sonucunda hemofili hastaları kanar. Trombin ile aktive olabilen fibrinoliz inhibitör üretimi de hemofilide azalır ve fibrin tıkaçının daha hızlı erimesine neden olur (19).

2.1.4.2. Faktör IX fonksiyonu

Vitamin-K'ya bağımlı bir protein üreten FIX geni yaklaşık 33 kb uzunluğunda, 57.000 dalton moleküler ağırlığında olup 8 ekzonik ve 7 intronik bölgeden oluşmaktadır. Gen, X kromozomunun sonunda (Xq27) yer alır. Hemofili B hastalarında şu ana kadar geniş moleküler heterojenite saptanan birçok mutasyon saptanmıştır. En yaygın rastlanan gen defekti nokta mutasyonları (tek nükleotid değişimler) dir ve hastaların yaklaşık % 90'ında görülür. İkinci sıklıkta delesyonlar saptanır ve hastaların yaklaşık % 5-10'unda görülmektedir. İnsersiyonlar ve yeniden düzenlemeler ise hemofili B hastalarında oldukça nadir görülmektedir. Ciddi hemofili B hastalarında anlamsız mutasyonlar % 80 oranında görülür (20). Günümüze kadar farklı çalışmalar birçok hastanın FIX geni esansiyel bölgelerinde bir hasara sahip olduğunu göstermiştir (21).

Faktör IX karaciğerde sentezlenir ve inaktif formu ile dolaşıma katılır. Koagülasyon sırasında FVII ile birlikte TF, FIX'u aktive eder. Aktive Faktör IX, FVIII'i aktive eder ve birlikte FX'u aktive edip trombin üretimine ve sonunda fibrin oluşumuna neden olurlar.

Hemofili Tipleri

Hemofili kendi içinde iki gruba ayrılır. Faktör VIII eksikliği; Hemofili A (Klasik Hemofili), FIX eksikliği; Hemofili B (Christmas hastalığı) olarak adlandırılır (22). Görülme sıklığı açısından Hemofili A ve B arasındaki oran 5-6/1'dir (22). En sık görülen tipi olan Hemofili A, tüm vakaların neredeyse %80'ini oluşturur. Her ikisi de X'e bağlı resesif geçişli olduğundan erkekler hasta, kadınlar ise taşıyıcıdır. Fakat olguların % 30-35'inde hastalığın yeni mutasyonlara bağlı olduğu saptanmıştır (23).

Hemofilik hastalarda tanı plazmada bulunan faktör miktarına ve bu faktörün biyolojik etkinliğine bağlıdır. Sonuçlar % aktivite olarak bildirilir. Sağlıklı kişilerde faktör düzeyi %50-150 ünite arasında değişmektedir (% 1; 1 IU/dL; 0,01 IU/mL anlamına gelmektedir). Hastalarda kanamaya eğilim şiddeti, faktör düzeyi ile yakından ilişkili olduğundan hastalarının sınıflandırılmasında plazma faktör seviyesinin tespiti önemlidir. Hemofilik hastalarda spontan veya çeşitli etkenler sonucu meydana gelen kanamaların sıklığı ve plazma faktör düzeylerine bağlı olarak hemofili ağır, orta ve hafif tip hemofili olarak sınıflandırılır.

1.Ağır tip hemofili: Kandaki faktör düzeyi % 1'in altındadır. Hastaneye başvuru sıklığı en fazla olan gruptur. Hastalarda yaşamın erken dönemlerinde, tipik olarak çocuğun hareketlenmeye başladığı 6-8. aydan itibaren, tekrarlayıcı ve spontan kanamalar ortaya çıkar. Minör travmalar sonrası deri altında geniş kanamalar ve derin kas içi hematomları gelişebilir. Eklem içi kanamaların görülme zamanı değişkendir. Literatürde 6 aylıktan 6 yaşına kadar bildirilen olgular vardır (24). Yenidoğan döneminde enjeksiyon yerlerinden veya tarama için kan alınan yerden aşırı kanama saptanabilir. Süt çocukluğu döneminde ise aşı sonrası ve sünnet sonrası aşırı kanama görülebilir. Hastaların % 90'ına 3-4 yaşlarına kadar tanı konulmuş olur.

2. Orta tip hemofili: Kanda faktör düzeyi % 1-5 arasındadır. Kanama sıklığı olarak en fazla bireysel varyasyonun görüldüğü hemofili grubudur. Genelde spontan kanama ihtimali düşüktür. Ancak minör travma ve ameliyattan sonra önemli ölçüde

kanamalar görülür. Semptomlar 1-2 yaş arasında başlar. Çocukluk döneminde tanı konulur.

3. Hafif Tip hemofili: Kanda faktör düzeyi % 6-40 arasındadır. Kanamalar ağır travma veya cerrahi girişim sonrasında görülür. Günlük yaşamda diş eti ve burun kanamaları saptanabilir. Tanısı adölesan döneme kadar konulamayabilir. (25).

2.1.5. Klinik Bulgular

Hemofilik hastalarda klinik tabloyu eklem ve kas bölgesi başta olmak üzere tekrarlayan kanamalar sonucunda gelişen geç dönem komplikasyonlar oluşturur. Kanamalar oral-mukozal, gastrointestinal, genitoüriner, intrakraniyal, yumuşak doku, kas ya da eklem içinde görülebilir (26). Hemofili hastalarında primer hemostaz normal olduğundan kanamalar geç kanama şeklinde, yaralanma veya cerrahi girişimlerden saatler hata günler sonra ortaya çıkar ve tedavi edilmez ise uzun dönemde komplikasyonlara neden olur. Hemofili A olgusu senede ortalama 35 kez kanarken hemofili B olguları daha az kanarlar.

a. Hemartroz

Eklem içi kanama hemofili hastalarında en karakterize kanama bölgesidir. Ağır hemofili A veya B hastalarında kanama epizodlarının % 90'dan fazlası eklem içine olan kanamalardır ve bunların da % 80'den fazlasında sırasıyla diz, dirsek ve ayak bileği eklemleri etkilenir (26). Hemartrozlar, çocukların yürümeye başladığı 12-18 ay arasında başlar. Kanama ataklarının sıklığı çocuğun okula başlaması, fiziksel olarak aktif hale gelmesi ve sosyal yönden gelişmesi ile artar.

Aynı eklem içine tekrarlayan kanama varlığında hedef eklem oluşabilir. Altı aylık bir süre içinde aynı ekleme 4 veya daha fazla kanama varlığında eklemde sinoviyal hipertrofi, kıkırdak hasarı, eklem aralığında daralma ve kemik değişikliği ile giden ilerleyici hasar ve hemofilik artropatinin oluşumu hedef eklem olarak adlandırılır (27, 28, 29). Hedef eklemin ağrı nedeniyle kullanılmaması ilerleyen kas atrofisi, ankiloz, osteoporoz, kemik kisti ve neticede eklem açıklığının kısıtlılığına neden olabilir (27, 30, 31). İlerleyici eklem hasarı nedeniyle hayat kalitesi bozulur ve ağrıyı azaltmak ve eklem hareketini arttırmak için yüksek maliyete neden olan bir seri ortopedik cerrahi işleme gerek duyulabilir (31, 32).

Normal eklemde önce sinovit sonrasında ise artropati gelişimi normalde eklem aralığında bulunmayan kanda var olan ve bir kısmı henüz tanımlanmamış olan mediyatörlere bağlı olarak oluşur (33, 34, 35). İzole hemartroz sonrasında eklem aralığında bulunan kan 3-4 hafta içinde kademeli bir şekilde sinoviyal dokular tarafından emilerek tamamen kaybolur (36). Buna karşın bir ekleme tekrarlayan kanama sinoviyayı zedeler; parçalanmış eritrositlerden salınan demir (hemosiderin) dokuda birikir, sinoviyada hipertrofi ve hiperplaziye ve inflamatuvar hücrelerin dokuda kalıcı olmasına neden olur (37). Kronik inflamasyon ilerleyici eklem hasarıyla sonuçlanan doku yıkıcı enzim ve sitokinlerin salınmasına neden olur (38, 39).

Kanamamanın neden olduğu eklem hasarının temelini yeni vaskülarizasyon ve anjiyogenez oluşturur. Aynı tümör oluşumunda olduğu gibi sinovial hipertrofi için de anjiyogenez gereklidir (40). Neovaskülarizasyona bağlı olarak sinoviyal membran kalınlaşır ve fragil parmaklı çıkıntılar oluşur. Kalınlaşmış sinoviyanın altında eklem irritasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan yıkım ürünlerini temizlemek amacıyla kan akımını arttırmak için kapiller bir ağ oluşur (36). Eklem rehabilitasyonu için yapılacak herhangi bir girişim sinoviyal çıkıntıların ve villusların eklem aralığında sıkışmasına ve eklem hareketi ile yırtılmasına neden olabilir. Bu durumda sinoviya altındaki yeni damarların yırtılıp kanamasına neden olur. Oluşan yeni kanamalar, sinoviyayı irrite ederek yeni damar oluşumuna, sinoviyal membranda kalınlaşma ve parmaklı çıkıntı oluşumuna ve eklemde sinovit ve kanama ile seyreden bir kısır döngüye neden olur (36).

Eklem kartilajı, kollajen, proteoglikan ve metabolizmayı düzenleyen enzimler salgılayan ekstraselüler matriks içine gömülü kondrositlerden oluşur (41). Eklem içinde sürekli kan varlığı, muhtemel proteoglikan kaybına ve demir yüklü sinoviyal ve subsinoviyal makrofajlardan yıkıcı enzimlerin salınmasına bağlı olarak eklem kartilajı bileşiminde değişikliğe neden olur (42). Eklem hasarı ilerledikçe kemikte yeniden yapılanma oluşur, osteoklastik aktivite artar, kemik mineral dansitesi azalır ve osteoporoz ile sonuçlanır (33,34).

b. Hematom ve psödotümör

Hematom, deri altı ve kas içine olan kanamalardır. Kanamalar sıklıkla fleksör kaslarda gelişir ve ağrıya neden olur. Erken dönemde müdahale edilmezse kaslarda

kasılma, nedbeleşme ve psödotümör oluşumuna yol açar, sinir ve damarlara baskı yapar, bu kasların çalıştırdığı eklemlerin hareketlerini kısıtlar.

Psödotümör kemikler üzerinde lokalize, bir damar tarafından kanlanan, kalın yalancı bir kapsülü olan ve kitle bulgusu veren hematomlardır. Hematomun büyük olması, tekrarlaması ve tedavinin yetersiz olması sonucu gelişir. Hemofilinin ciddi bir komplikasyonudur fakat beklenen insidansı % 1'dir. Psödotümör patolojisi göz önüne alındığında iki farklı grupta izlenebilir. İlki uzun kemikler ve özellikle de büyüyen iskeletde görülür. Kemiğin içinden (intraosseöz form) olay başladığından korteksde hasara neden olabilir. İkinci formda ise olay yumuşak dokuda başlar ve ilerleyip komşu iskeleti aşındırabilir. Özellikle bu durum pelvis kemiği etrafında görülür (43). Psödotümör üreter, kan damarı, sinir gibi komşu dokulara bası yapıp ciddi semptomlara neden olabilir (44).

Klinikte psödotümör kendini iki şekilde gösterir; lezyon periferde yerleştiğinde genelde lokalize olduğu el, ayak ve parmaklarda deformiteye neden olacağından kolay tanı alıp hızlıca tedavi edilebilir. Eğer karın içinde ise lezyon klinik olarak yavaş büyür ve karın, pelvis boşluğunu dolduracak kadar büyük boyuta gelene kadar tanı almayabilir.

c. Periferik sinir hasarı

Hemofililerde en sık görülen sinir hasarı periferik nöropatidir. Kas, eklem ve perinöral yumuşak doku kanamaları periferik sinirlerde hasara yol açar. Sıklıkla iliopsoas kasındaki kanamaya bağlı olarak femoral sinir, dirsekde ciddi deformite sonucunda oluşan kubitus valgus deformitesine bağlı olarak da ulnar sinirler etkilenir. Total diz artroplastisine bağlı olarak peroneal sinir hasarı ve karpal tünel sendromu da görülebilir. İntranöral kanamalar nadiren sinir felçlerine neden olabilir. Dıştan belirti ve şişlik görülmemesine rağmen, sinir trasesi boyunca şiddetli ağrı, his kusuru ve his kaybı olabilir. Tanı koymak zordur. Özellikle kalça eklemi etrafında ağrı, femoral nöropati ve kalça fleksiyon kontraktürü iliopsoas kas kanamasının habercisi olabilir.

d. Merkezi sinir sistemi kanamaları

Hemofililerde en ciddi kanama bölgesi merkezi sinir sistemi kanamalarıdır. Kanamalar sık görülmemesine karşın mortalitenin önemli bir nedenidir. En sık subdural epidural ve intraparakimal kanamalar görülür. Nadiren spinal kanal içinde de kanama

görülebılır. İlk kanamalar genellikle travmatiktir. Hemofili hastalarında minör bir travma sonrasında haftalar sonrasında bile kanama görülebileceğinden özellikle çocuklarda tanı konulması daha zordur (45, 46). Ancak tekrarlamalar spontan olabilir. Hastalarda eşlik eden anatomik hastalık (anevrizma veya AVM) varlığında spontan kanama görülme ihtimali daha yüksektir. Kanamaların sıklığı % 2-13 arasında değişir. Hemofiliklerde eşlik eden HIV (insan bağışıklık yetmezlik virüsü) enfeksiyonu, 5 yaşın altında veya 51 yaşında üstünde olmak ve inhibitör varlığı merkezi sinir sistemi kanaması için risk faktörleridir (47). Hastalarda az miktarda bir kanama dahi sırasıyla beyin fonksiyonlarının bozulmasına beyin ödemine beyin sapı basısına ve herniasyona neden olabileceğinden tanısı ve tedavisi sırasında zaman kaybedilmemelidir.

e.Kompartman Sendromu

El, el bileği, ön-kol, ön ve arka tibial kompartmanlar gibi kapalı boşluğa olan kanamalarda sinir ve kan damarları basıya uğrayabilir. Ağrı ve ödem gibi başlangıç belirtileri sonrasında uyuşma, güç kaybı ve distal nabızların kaybolması görülebılır. Acil yerine koyma tedavisi ile etkin sonuç alınamaz ve bulguların ilerlemesi durdurulamaz ise cerrahi dekompresyon uygulanmalıdır.

f. Retrofarengeal kanama

Hemofili hastalarında hayatı tehdit edebilen kanama bölgelerinden biri de retrofarengeal bölgedir. Nadir görülen bir komplikasyondur. Hastada yutma güçlüğü ilk haberci bulgudur. Kanama, hava yoluna bası yaparak obstrüksiyona yol açabilir. Acil müdahalede bulunmak gerekir

g. Retroperitoneal kanama

İliopsoas kaslarının içine olan kanamalar şiddetli ağrı ile veya akut batın tablosu ile kliniğe yansır. Özellikle ağrısını tam olarak lokalize edemeyen küçük çocuklarda tanı konulmasında zaman kaybedilebilir. Hastalarda kalça, eklem içi kanamalarda görülen içe rotasyonun aksine ekstansiyon pozisyonundadır ve patella refleksinde de azalma vardır.

h. Hematüri

Hemofililerde çok sık olarak görülen bir kanama şekli değildir. Kanama makroskobik veya mikroskobik olabilir. Travma sonucunda, travmadan bağımsız veya eşlik eden bir başka hastalığın komplikasyonu (mesane enfeksiyonu, böbrek taşı ve

kitleleri) olarak ortaya çıkabilir. Ağrısız veya pıhtı oluşumuna bağlı üretral kolik ile birlikte olabilir ve idrar akımında tıkanmalara yol açabilir.

h. Cerrahi girişimler

Hemofili takibinde en önemli sorunlardan biri de acil ve elektif cerrahi girişimlerdir. Her bireyde olabilen sorunların yanında, hemofiliklerde tekrarlayan yüzeysel ve derin dokulara olan kanamaların yol açtığı sorunları gidermeye yönelik cerrahi girişimler bir seri farklı uygulamayı gerektirir. Gerek ortopedik işlemler gibi büyük cerrahi operasyonlar gerek diş çekimi, sünnet, katater takılması, böbrek taşlarının kırılması gibi küçük girişimlerde iyi bir hemostaz sağlanması şarttır. Bu hemostaz sağlanamadığı durumlarda ameliyat sırasında ve sonrasında kanama, yara iyileşmesi gibi komplikasyonların oluşumunda ciddi oranda artış görülür.

i. Ağız içi kanamalar

Hemofili hastalarında ağız ve diş eti sağlığı ayrıca önem taşır. Hastalar belirli aralıklara ilgili diş hekimi kontrolü altında olmalıdırlar. Diş ve dişeti sağlığı hemofili hastaları için iki sebepten dolayı önemlidir. Sağlıksız dişeti spontan olarak kanamaya müsaittir. Ayrıca periodontitis gibi dişeti hastalıkları diş kaybına sebep olan etkenlerdendir (48). Koagülasyon bozukluğu olan hastalar kanama endişesi nedeniyle ağız bakımlarını ihmal ettikleri sürece dişetlerindeki spontan kanamalar artmakta ve sonuçta bu durum kısır bir döngü haline gelmektedir.

2.1.6. Hastalığın Tanısı

Hemofili tanısı bilinen aile hikayesi nedeniyle ya da kanama kliniği sonrası konulur. Hastalarda mukozal kanama, travma sonrasında kolay morarma, kesi yerinde uzun süren kanama gibi primer hemostaz bozukluğunu düşündürecek kanamalardan ziyade sekonder hemostaz bozukluğuna ait bulgular görülür. Doğumda göbek kordonundan uzun süren kanamalar, altta yatan bir neden yok iken kafa içine kanamanın varlığı, sıyrık ve kesikler sonrasında kanama ilk etapta durduktan sonra yeniden aynı bölgeden sızıntı şeklinde kanamanın varlığı, başta eklemler ve kaslar olmak üzere derin doku içine kanamalar gibi sekonder hemostaz bozukluğuna ait klinik veriler hemofiliyi düşündürmelidir. Çocuklarda ilk klinik bulgular hastanın hareketlendiği emekleme ve yürümenin öğrenildiği döneme kadar görülmeyebilir (49). Hastalığın tanısının ne zaman konulacağı ve semptomların şiddeti çoğu zamana

hemofilinin derecesi ile ilişkilidir. Ağır hemofili hastaları genelde ilk eklem içi kanamasını 4 yaşından önce geçirirler (50). Hastalık X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Bu nedenle olguların 2/3'ünden daha fazlasında ailede hemofili hikayesi olan bir başka kişi daha vardır. Geri kalanlarda ise hemofili spontan mutasyon ile oluşmaktadır. Aile hikayesinde birden fazla hemofili olan vakalar "familial", ilk defa kendisinde hemofili saptanan vakalar ise "sporadik" olarak adlandırılır (49). Genetik geçişi nedeniyle kadınlar taşıyıcı, erkekler hastadır. Hemofili geni bulunan kadınlara taşıyıcı denilir. Bu annelerin her bir kızının taşıyıcı olma şansı %50, her bir erkek çocuğun hasta (hemofilik) olma riski ise %50 (1/2) oranındadır. Taşıyıcılar genellikle semptom vermezler. Taşıyıcı olan bireylerin saptanması özellikle ağır hemofili varlığında önemlidir.

Klinik ve/ya aile öyküsü hastalığı düşündürmekle beraber kesin tanı laboratuvar tetkikleriyle konulur. Hemofili açısından tetkik edilecek bireylerin hastanede yatan hastalar yerine sağlıklı kişilerden seçilmesi uygundur. Bu sayede yaygın damar içi pıhtılaşması, sepsis ve karaciğer hastalığı gibi nedenlere ikincil olarak edinsel kanama bozukluğu olan hastaların yalnızlıkla hemofili tanısı alması engellenir. Hemofili nedeniyle tetkik edilen hastalarda bakılan trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları, kanama zamanı, trombin zamanı ve fibrinojen düzeyi normal bulunur. Kliniği olan bireylerde bakılan aktifleşmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) uzun iken, protrombin zamanı (PZ) normaldir. Faktör VIII ve IX düzeylerinin tayini ve en az iki kez tekrarlanması ile kesin tanı konulur. Hemofiliklerde faktör düzeyleri yaşla birlikte önemli bir değişiklik göstermez. Yalnızca hemofili B'de FIX Leiden mutasyonu olan hastalarda ergenlik döneminde hormonal değişikliklerle birlikte faktör konsantrasyonlarının artabileceği bildirilmiştir (51). Hamilelerde ve östrojen tedavisi alan kişilerde FVIII düzeyleri yükselebilir fakat FIX düzeyleri etkilenmez.

Riskli ailelerde hemofili tanısı için prenatal testler son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Koryonik vilüs örnekleme veya amniyosentezle fetal hücrelerde DNA analizi 1980'lerin ortasından itibaren yapılmaktadır. Her iki yöntemde % 0.5-1 oranında düşük ihtimali taşımaktadır (52). Koryonik vilüs örnekleme gebeliğin 11-14 haftaları arasında yapılabildiğinden ilk trimesterde tanı koydurabilir. Amniyosentez ise ancak gebeliğin 16-17. hastasında yapılabilir. Bu nedenle koryonik vilüs örnekleme, gebeliğin sonlandırılması söz konusu olduğunda amniyosenteze tercih edilir (53, 54).

Son zamanlarda anne kanında bulunan serbest fetal DNA'nın izolasyonu ile 7-11 hafta arasında fetal cinsiyet belirlenebilmektedir (53, 55-57) . Bu Y-PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile kız bebek varlığında gereksiz invazif tekniklerden kaçınılmış olunur. Prenatal tanı için bir diğer yöntem perkütanöz umbilikal kord kan örneklemesi gibi kordiyosentez ile fetal kandan direkt faktör düzeyi ölçülmesidir. Fakat bu yöntemin kullanımı diğer tekniklerin kullanılmadığı veya sonuçsuz olduğu durumlarla sınırlandırılmıştır (54). Bahsedilen bu tetkikler hem fetüs hem de anne için riskler taşır. Ailesinde hemofili olguları bulunan kadınların hamilelik öncesinde eşleriyle birlikte taşıyıcılık açısından incelenmeleri, genetik çalışma sonucunda ailenin yeni nesilleri için bilgi sahibi olması muhtemel hasta doğumları önleyebileceğinden oldukça önemlidir.

Bunun yanında;

1. Erkek kardeşi ve/ya babası hemofili olan kadınlar,
2. Hemofilik çocuğu olan anneler,
3. Hemofilik çocuk doğuran kadınların anneleri,
4. Kadın tarafında önceden hemofili hastası olduğu kesinleşmiş akrabaları olan kadınların hamileliklerinde, taşıyıcılık şansı yüksek olduğu için prenatal tanı önerilmektedir (58).

2.1.7. Hastalığın Tedavisi

Hemofili hastalığı şu an için kesin şifası olmayan, hayat boyunca devam eden ve genetik olarak bir sonraki nesle aktarılan bir hastalıktır. Diğer tüm kronik hastalıklar gibi hemofili hastalığında tedavinin esasını deneyimli bir ekiple yakın takip ve gerekli tedavinin sağlanması oluşturur. Yeterli tedavi ile ancak hemofili hastalarında hayatı tehdit edebilecek kanamalar ve sakatlıkların oluşumu önlenir. Hemofili takibini yapacak deneyimli ekip hematolog, hemşire, psikolog, fizyoterapist, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, genetik uzmanı, diş hekimi, radyolog, nükleer tıp uzmanı ve ortopedi uzmanından oluşur.

Tedavinin amacı; kandaki faktör düzeyini arttırarak kanamayı durdurmak, kısa sürede ve daha az ürün kullanarak daha az masraflı iyileşme sağlamak, deformite ve sekel gelişmesine engel olmak, hastaların normal bir sosyal hayat yaşamasını sağlamaktır. Kanama durumunda hastalara mümkün olan en kısa sürede, gerektiğinde evde faktör konsantreleri verilmeli, kanama bölgesine buz konulmalı ve kısa süreli

bandaj yapılarak kanayan bölge istirahate alınmalıdır. Ağır hemofilik çocuklar en az 6 ayda bir, erişkinler ise yılda bir deneyimli hematolog tarafından muayene edilmelidir. Ayrıca hastaneye gelmedikleri dönemlere ait hastalıkla ilişkili tüm bulgular, kanama sıklığı ve derecesi, faktör kullanımı düzenli bir şekilde not edilmelidir.

Tedavi; kanama ataklarında ve cerrahi işlemlerde yerine koyma tedavisi, desmopresin uygulanması, profilaktik tedavi ve gelecekte çözüm olacak gen tedavisi şeklinde özetlenebilir. Tedavide 1950'lerde sadece plazma kullanılırken, bu tarihten sonra ilk olarak kriyopresipitat, 1970'lere gelindiğinde ise faktör konsantreleri kullanıma girmiştir (59). Kan kaynaklı hepatit B, hepatit C ve HIV virüslerin 1970 sonu ve 1980'lerin başında transfüzyon ile aktarımının saptanması ile bilim adamları plazma kaynaklı ürünlerde viral inaktivasyon tekniklerini geliştirmişlerdir (60). En güvenli ürün arayışlarının neticesinde rekombinan ürünler 1990'larda üretilerek virüslerden arındırılmış faktörler kullanıma sunulmuştur. Günümüzde gen tedavisi ile hastalığın kesin tedavisinin çözümleri ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Hayvan modellerinde başarılı sonuçlar alınmış ayrıca kısıtlı sayıda ağır hemofili B hastalarında da plazma faktör düzeylerinde % 5'e kadar artış sağlanmıştır (61) ancak klinik çalışmalar devam etmektedir (62).

Yerine koyma tedavisinde kullanılan ilaçlar "kan ürünleri" ve "sentetik ilaçlar" olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.7.1. Kan Ürünleri

a. Taze Dondurulmuş Plazma (TDP) :

Vericiden alınan tam kanın şekilli elemanların uzaklaştırılmasıyla koagülasyon proteinlerinden zengin TDP elde edilir. Taze donmuş plazma rutin olarak viral bulaş açısından tetkik edilir. Dondurularak - 25 derecede saklanır ve kullanılacağı zaman eritilir. Eğer plazma -25⁰C veya daha düşük ısıda saklanmaz ise 24 saati aştığında FVIII düzeyi hızla azalır. Bu şekilde saklanmış plazma hastaya verildiğinde faktör düzeyinde yükselmeye sebep olmaz. Eritildikten sonra yarım saat içinde plazma kullanılmalıdır. Paketler yaklaşık 100 ünite FVIII, FIX, vWF ve plazmadaki diğer pıhtılaşma faktörlerini içerir fakat faktör düzeyleri oldukça düşüktür. Bir ml TDP'de 1Ü FVIII bulunur. TDP ile arzu edilen faktör düzeyine ulaşmak için hastaya fazla hacimde faktör verilmesi gerekir bu da kişide yüklenme bulgularına neden olacağından hemofili

tedavisinde rutin olarak tercih edilmez. Ancak minör kanamalarda ve hafif tip hemofiliklerde faydalı olmaktadır.

b. Kriyopresipitat

Soğuk ortamda (4-6°C) TDP'den yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin 24 saat gibi uzun bir sürede yavaşça çöktürülmesi ile elde edilir. Eksi 18°C veya daha soğuk ortamda 1 yıl kadar saklanabilir. Önemli miktarda FVIII, vWF, fibrinojen, FXIII (Faktör XIII) içerir. Faktör IX veya F XI içermez. Standart olarak 1 paket kriyopresipitat 80-100 Ü FVIII ve 150 mg fibrinojen içerir. Bir ml kriyopresipitat ise 5-10 Ü FVIII içerdiğinden TDP'ye oranla daha az volümde daha çok faktör aktivitesi sağlanabilmektedir. Faktör IX veya F XI içermediğinden hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edicidir ama hemofili B hastalarında etkisizdir. Kriyopresipitatın kullanımını kısıtlayan neden kolayca ısı, deterjan veya çözücü gibi viral inaktivasyon işlemlerine maruz kalmayacağından viral enfeksiyon geçişine neden olabilmesidir. Bu da tekrarlanan dozlarda kullanımını kısıtlar (63). Ayrıca verilen plazmaya bağlı olarak oluşabilecek TRALI (akut transfüzyon ilişkili akciğer hasarı) başta olmak üzere ciddi allerjik reaksiyonlar kullanımını kısıtlayan bir başka nedendir (64). Günümüzde kullanımı oldukça kısıtlıdır. Ülkemizde kullanılmamaktadır.

c. Plazma Kaynaklı Faktör Konsantreleri

Faktör konsantrelerinin geliştirilmesiyle hemofili tedavisinde gerçek anlamda başarıya ulaşılmış, gerekli ve güvenli ürünleri halkına sağlayabilen ülkelerde bulunan hemofili hastaları sağlıklı bireylerle eşit seviyede yaşam süresine ve hayat kalitesine ulaşabilmişlerdir. Ağır hemofiliklerde beklenen ortalama yaşam süresi 1831-1920 yılları arasında 11 yıl iken 1961-1980 yılları arasında plazma kaynaklı faktörlerin kullanıma girmesi ile 5 kat artarak 56.8 yıla yükselmiştir (65). Hastaların gerekli tedaviye ulaşması yaşam süresi kadar eğitim ve iş imkanına ulaşmasını da arttırmıştır. Ülkemizde ise faktör konsantrelerinin piyasaya çıkması ve hemofili hastalarında kullanılabilmesi 1980'li yılların başlarında başlamıştır (1). Sosyal güvenlik kurumlarınca faktörlerin ödenmesi ve ithalatı ise 1993'ten sonra mümkün olmuştur.

Pool ve arkadaşlarının 1964 yılında faktör konsantreleri geliştirmesi sonucunda hemofili hastalarının yaşam süreleri ve hayat kaliteleri önemli oranda artmıştır. Faktör konsantreleri günümüzde en sık plazmaferezle ile 2000-20.000 donörden toplanan plazmanın ortak varillerde biriktirildikten sonra sterilize edilmesi, saflaştırılması,

stabilize edilip ambalajlanarak saklanması yöntemiyle toplanmaktadır. Son yıllarda sterilizasyon işlemleri oldukça gelişmesine rağmen özellikle viral bulaşıcılık konusunda hassasiyet sürmektedir. Faktör konsantreleri hazırlamak amacıyla plazma toplanacak olan donörler viral hastalıklar (HIV, hepatit A, B, C, Parvovirüs, sitomegalovirus vb.) başta olmak üzere mikroorganizma geçişleri açısından 3. jenerasyon serolojik testlerle taranmalıdır. Ayrıca emin olunması için donörlerde ALT düzeyi, Anti HBc IgM titresi ve donörün kullanım şüphesi varsa uyuşturucu ilaçların kan düzeyi tayin edilmelidir. Toplanan plazma bir süre kullanılmadan bekletilmeli ve bu sırada donör plazma ile bulaşabilecek önemli hastalıklar açısından takip edilmelidir (karantina süresi). Faktör tedavisi alan hemofili hastalarının Hepatit A ve B aşılıları ile rutin aralıklarla aşılanmaları da önerilmektedir.

Günümüzde ısı tedavisi ve çözücü/deterjan tedavisi gibi virüs inaktivasyon metodları ve virüs taraması yöntemleri ile plazma kaynaklı ürünlerin güvenliği belirgin olarak artmıştır (66). Son 14 yılda, plazma kaynaklı FVIII ürünlerinin kullanımıyla ilişkili olarak, hepatit virüsleri veya HIV virüsünün kan yoluyla bulaştığının kanıtlandığı vaka bildirilmemiştir. Plazma kaynaklı faktör kullanımında faktörün saflığı da önemli bir özelliktir. Saflık kavramı ürünün güvenliğinden ayrı bir antitedir ve esas olarak ürünün içerdiği faktör konsantrasyonunu ifade eder. Piyasada bulunan ürünlerin faktör konsantrasyonları 1 miligram proteinde 5-2000 IU FVIII arasında değişmektedir. Daha düşük saflıktaki ürünler anlamlı oranda vWF ihtiva ederler ve bu nedenle bu faktör eksikliğinde kullanılabilirler.

d. Rekombinant Faktörler

İnsan FVIII geni 1984 yılında iki farklı grup tarafından klonlandıktan sonra rekombinant FVIII ürünleri üretilmeye başlanmıştır. Bu ürünlerin araştırılması ve üretilmesinin temel nedeni 1970 ve 1980 yıllarında plazma kaynaklı faktör konsantreleri kullanımı sonucunda viral kontaminasyonunun tesbit edilmesidir. Bu ürünler insan kanı veya plazmasına gereksinimi ortadan kaldırmış, viral bulaşma riskinden kurtulmayı sağlamıştır. Yoğun klinik öncesi ve klinik çalışmalar sonrasında rFVIII'in de plazma kaynaklı kadar proflakside ve kanama epizodlarının tedavisinde etkili olduğu ortaya konulmuştur.

Birinci jenerasyon rFVIII proteinleri, sığır veya insan serum albumini ile hazırlanış sırasında veya en son aşamada stabilize edilmesine rağmen bu ürünlerde

herhangibir viral bulaş tesbit edilmemiştir. Buna rağmen üreticiler en az oranda insan/serum sığırı içeren ürünler üretmeyi amaçlamış ve bunun sonucunda ikinci ve üçüncü jenerasyon ürünler piyasaya sunulmuştur. İkinci jenerasyon rFVIII ürünleri son aşamada serum albumini yerine protein olmayan maddeler ile stabilize edilir. Üçüncü kuşak ürünlere ise hücre kültürü sırasında veya en son aşamada sığır veya insan albumini eklenmez (67). Yapılan çalışmalar farklı jenerasyonlarda ki bu ürünlerin benzer etkileri olduğunu ortaya koymuştur (68).

Yirmiüç yıldır Avrupa ve Amerika başta olmak üzere lisanslı olarak kullanılan bu ürünlerin en önemli avantajı antijenik özelliğinin ve virüs bulaşmasının olmamasının yanında ürünün saf olmasıdır (69). Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devleti, Kanada ve Japonya başta olmak üzere rekombinant ürünlerin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. İnhibitör gelişme şansı plazma kaynaklı ürünlerden farklı bulunmamıştır. Plazma kaynaklı faktörlere kıyasla yurt dışında piyasa fiyatlarının pahalı olması rekombinant faktör kullanımını kısıtlayan bir neden olsa da ülkemizde yürütülen sağlık politikası sonucunda her iki faktör arasında fiyat farkı yoktur (70). Günümüzde rekombinant yolla üretilen faktör VII, VIII ve IX kullanılmaktadır.

Faktör ürünleri toz şeklinde beraberinde özel sulandırma solüsyonları ile beraber bulunur. Aşırı sıcak ortamlar etkinliğini bozacağından dikkatli saklanmalıdır. Aktivitesinde kaybı engellemek için faktörler kullanılmadan hemen önce hazırlanmalı ve hemen uygulanmalıdır. Hastada inhibitör yoksa hemofili A hastalarında kilo başına verilen her FVIII ünitesi plazma faktör düzeylerini %2 arttırır. Ortalama olarak faktörün plazma yarı ömrü 12 saatdir. Faktör IX 1 ünite/kg dozunda uygulandığında plazma faktör düzeyini % 1 oranında arttırır. Faktör IX'un yarı ömrü yaklaşık 24 saatdir. Hemofili A ve B hastalarında plazma faktör seviyeleri kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Faktör uygulamasından sonra net plazma düzeyini tesbit etmek için farmakokinetik çalışmalar gerekir. Plazma kaynaklı veya rekombinant FVIII ve FIX devamlı infüzyon veya intravenöz bolus şeklinde kullanılır. Eğer devamlı infüzyon şeklinde kullanılacaksa hazırlanan ürün 12 saatde bir değiştirilmelidir. Kanamanın durdurulması için gerekli faktör düzeyi kanayan yere ve kanamanın şiddetine göre değişkenlik gösterir. İntraartiküler, kas içi veya mukozal kanamalarda uygun düzeyler %30-50 iken, hayatı tehdit edebilen santral sinir sistemi kanamalarında hedeflenen plazma faktör düzeyi %100'dür. Profilaksi tedavisinde ise, ağır hemofilik olguları orta

düzeye getirecek %1-5 plazma faktör konsantrasyonunun sağlanması ile spontan kanamaların engellenmesi hedeflenir (70, 71, 72).

e. Gen Nakli

Hemofili hastaları gen tedavisi için uygun bir hedef olarak görülmektedir. Gen tedavisinde amaç fonksiyonu olan FVIII veya FIX genini bir vektöre aktarmak ve sonra bu geninin hedef hücre ile birleşmesidir. Bu sayede hasta için kanamayı engellemeye yetecek faktörün üretilmesi hedeflenir. Burada önemli olan vücudun vektöre veya üretilen faktöre karşı inhibitör geliştirmemesidir. Plazma faktör düzeylerinde %1-2 gibi küçük bir artış bile düzenli faktör infüzyonları olmadan profilaksi hedeflerine ulaşmayı sağlayacağından gen tedavisi hastaların geleceğinde çok önemli yer kapsamaktadır. Şu ana kadar FVIII ve FIX ile gen tedavisi çalışmaları arzu edilen sonuçlara ulaşamamış olsa da araştırmalar devam etmektedir (17, 73, 74). Ancak F IX geni ile yapılan çalışmalar yararlı ve umut vericidir (61).

2.1.7.2. Sentetik İlaçlar

a. Lokal Hemostatikler

Sadece bölgesel olan kanamaların kontrolünde kullanılan ilaçlardır. Sistemik herhangi bir etkileri olmaz. Sünnet ameliyatı başta olmak üzere diş çekimleri, ağız içi kanamalar ve küçük cerrahi girişimlerde lokal olarak uygulanır.

Fibrin yapıştırıcı (glue) jel köpüklü traneksamik asit emdirilmiş, kriyopresipitatdan oluşur. İçinde trombin, fibrinojen, FXIII, aprotinin, kalsiyum bulunmaktadır (75).

Ankaferd (Ankaferd Blood Stopper) beş bitkisel içeriğin çeşitli oranlarda karıştırılması suretiyle hazırlanan hemostatik bir ajandır. Aynı zamanda damar endoteli, kan hücreleri, anjiogenez ve hücre proliferasyonu üzerine etkileri olan bir karışımdır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, topikal Ankaferd kullanımının kanamayı durdurmada etkileri ortaya konulmuştur (76-79).

a. Antifibrinolitikler

Antifibrinolitik ilaçlar traneksamik asid ve EACA olarak iki gruba ayrılır. En sık kullanılan antifibrinolitik olan traneksamik asid lizinin yapısal bir analogu olup plazminojen-lizin bağlanma bölgesine dönüşümsüz olarak bağlandıktan sonra fibrinin

bağlanmasını ve fibrinolizisin tüm sürecini engeller. Fizyolojik olarak fibrinin parçalanması engellendiğinden pıhtı stabil kalır. Bu nedenle seçilmiş operasyonlarda ameliyattan önce verilmesi sonra verilmesine göre daha iyi hemostaz kontrolü sağlar. Plazma yarı ömrü 2 saattir.

Antifibrinolitik ajanlar konjenital veya edinsel kanama bozukluğu olan hastaların özellikle gastrointestinal sistem kanaması, menoraji, burun kanaması ve diş kanamalarında etkili olurlar. Damar içine uygulandığında 10 mg/kg/doz (günde 3 doz), ağızdan kullanıldığında ise 15-25 mg/kg/doz (günde 4 doz) şeklinde kullanımı önerilir. Alternatif olarak ağız yıkaması şeklinde (10 ml, % 5'lik solüsyon ile günde 4 defa) de kullanılabilir. Burun kanamalarında traneksamik emdirilmiş tampon lokal olarak kullanılabilir. Böbrek yetmezliği durumunda dozu ayarlanmalıdır. Traneksamik asid FEIBA veya diğer protrombin kompleksleri ile birlikte kullanımı tromboz ihtimali nedeniyle tartışmalıdır. Traneksamik asid pıhtı retansiyonuna neden olabileceğinden heamatüri tedavisinde kullanılmamalıdır. Epsilon aminokaproik asit fibrinolitik aktivitenin artmasına bağlı olarak gelişen şiddetli kanamalarda kullanılır. Sadece damar içine uygulandığı için genellikle tercih edilmemektedir (80).

d. Desmopresin (DDAVP)

Desmopresin peptid olmayan arjinin vasopresinin senetik bir analogudur. Desmopresin uygulanması FVIII ve vWF düzeylerini kanda ani olarak yükseltebildiğinden hafif hemofili A ve vWF eksikliğinin tedavisinde kullanılabilecek bir üründür. Hemofili B hastalığının tedavisinde FIX düzeyini etkilemediğinden kullanımı yoktur. En sık kullanılan yöntem damar içine uygulanmasıdır.

2.1.8. Profilaksi

Hemofilik bireylerde morbiditenin en büyük nedeni tekrarlayan eklem kanamaları neticesinde oluşan hemofilik artropatidir. Ağır tip hemofiliklerde özellikle bu kanamalar daha ciddi sorun teşkil eder. Kanama sayısı yılda 20-30'a kadar çıkabilir ve santral sinir sistemi kanamaları gibi hayatı tehdit eden kanamalar görülebilir (81, 82). Bu nedenle hemofili tedavisinde kanama ve kanamanın patolojik sonuçlarını engellemek için profilaksi tedavisi kullanılır.

Hemofili A'da profilaksiye 1950' li yılların sonunda, Hemofili B'de ise 1970'li yılların başlarında İsveçte Nilsson ve arkadaşları tarafından öncülük edilmiştir (83, 84).

Dünya Sağlık Örgütü ve WFH profilaktik tedavinin yaşam boyu sürmesini önermektedirler. Düzenli şekilde ve yeterli dozda tedavi (hemofili B’de haftada 2 kez, hemofili A’da haftada 3 kez veya gūnaşırı 25-40 IU/kg/gūn) uygulanmasının yararlı olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu yaklaşım ile santral sinir sistemi kanamaları, eklem kanamaları ve buna bağlı gelişebilecek uzun dōnem yan etkileri ōnlenebilir.

Profilaksi, primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Sekonder profilaksi hemartroz oluştuktan sonra terapiye başlamak anlamına gelirken primer, kanama ortaya çıkmadan başlanan profilaksidir. Primer tedavi yoğun faktōr kullanımını da beraberinde getirdiğinden pahalı bir tedavi yōntemidir. Fakat uzun sūre etkileri gōz ōnūne alındığında çocuklukta erken dōnemde profilaksi başlanması ile dejeneratif eklem hastalığı riski, patolojik kırıklar ve bu problemlere bağlı ekonomik yōk azaltılabilir (85, 86). Primer profilaksinin gūnūmūzde PEDNET kriterlerine gōre 2 farklı tanımı kullanılmaktadır. Primer profilaksi A; 2 yaşından ōnce fakat ilk eklem kanaması oluştuktan sonra; primer profilaksi B ise 2 yaşından ōnce ve ilk eklem kanaması oluşmadan ōnce faktōr infūzyonu başlanması olarak tanımlanmıştır (87).

Bu kadar yoğun faktōr kullanımının olduğu profilaksi rejimi kūuk yaştaki çocuklara uygulanabilmesi için santral venōz katater takılması gerekebilir. Fakat bu durumda kataterde enfeksiyon ve tromboz gelişme ihtimali gōz ōnūnde bulundurulmalı, temizliği ve her kullanım sonrasında yıkanmasına ōzen gōsterilmelidir.

2.1.9. Komplikasyonlar

Hemofili, yaşam boyu devam eden, kesin ōzümü olmayan, komplikasyonlarına bağlı olarak mortalitesi ve morbiditesi oldukça yōksek olan kronik bir hastalıktır (Tablo 2.1; komplikasyonlar).

Tablo 2.1. Hemofili komplikasyonları

Hastalığa bağlı komplikasyonlar
• Kanamalar, ölüm • Ortopedik sorunlar; deformite ve sekeller • Büyüme-gelişme geriliği • Psiko-sosyal sorunlar • İmmun sistem bozuklukları
Tedaviye bağlı komplikasyonlar
• İnhibitör gelişimi • Alerjik reaksiyonlar • Karaciğer hastalıkları • AIDS ve diğer Viral enfeksiyonlar • Creutzfeld-Jacob hastalığı

2.1.9.1. Hastalığa Bağlı Komplikasyonlar

Hemofili hastalığının morbiditesi ve mortalitesi oldukça yüksektir. Bunlar hastalığın kendisinden veya tedavi amacıyla kullanılan ürünlerden de kaynaklanabilir.

1. Deformiteler/ Sekeller:

Hemofili hastalarında en küçük travmalarda bile ciddi kanamalar meydana gelmektedir. Bu tekrarlayan kanamalar düzenli tedavi edilmediği takdirde yıllar içinde hastaların lokomotor sisteminde (kas ve eklemler) deformiteler, diğer sistemlerinde ise sekeller gelişir. Merkezi sinir sistemi kanamaları ölüme yol açabileceği gibi yaşayanlarda %40-50 arasında hafiften ağıra kadar değişen nörolojik sekellere (felçler, West sendromu, epilepsi, işitme bozuklukları) neden olabilir (88).

2. Psiko-Sosyal Sorunlar:

Hemofili diğer tüm kronik hastalıklar gibi hastaların psikolojik yapılarını etkiler. Tekrarlayan kanamaların yarattığı çaresizlik hissi, devamlı tıbbi desteğe ihtiyaç duyma, süregelen ağrı, hareket kısıtlılığı ve uzun dönemde oluşan deformiteler hastaların psikolojik yapılarını olumsuz etkiler. Uzun dönemde hastanın sosyal ilişkileri bozulur, içe dönük bir kişilik göstermeye başlarlar. Sorunlar çoğunlukla oyun çağıyla beraber başlar. Aileler muhtemel kanamaları engellemek adına aşırı korumacı tavır sergilerler fakat bu durum çocukları yaşlılarından ayırır. Çocukları yalnızlığa ve beceriksizliğe iter.

Aileler bu aşamada gerekli tıbbi ve sosyal desteği almalıdırlar. Bu tür hataların yapılmaması için öncelikle ebeveynlerin eğitimi şarttır. Hastaların gerekli faktör replasmanı ile FVIII veya FIX düzeyini yükseltmek yeterlidir. Hemofilik çocukların hareketlerinin ve sosyal hayatlarının kısıtlanmaması ve kendi becerilerini göstermelerine fırsat tanınması gereklidir (89).

2.1.9.2. Tedaviye bağlı komplikasyonlar

1. Viral enfeksiyonlar ve AIDS

Kan ve kan ürünleriyle geçen bir çok virüs hemofililerde karaciğer enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Bu virüsler; hepatit A, B, C, D, G virüsü, HIV-1, HIV-2, HTLV-I, HTLV-II, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, HSV-I, HSV-II ve Parvovirüs B-19'dur (90). Plazma havuzlarından toplanarak hazırlanan plazma kaynaklı ürünlerin 1970'li yıllarda kullanılması ile başta hepatit B ve C (91, 92) enfeksiyonu ile bulaş yaşanmıştır. Uzun dönemde karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatoselüler karsinoma yol açabilen bu zarflı virüslerin geçişi yeni hazırlanan plazma kaynaklı ürünler ile artık görülmemektedir. Aynı şekilde HIV enfeksiyonunun geçişi de engellenmiştir. Fakat Hepatit A ve parvovirüs gibi zarfsız virüslerin bulaşma riski tamamen yok edilememiştir (93). Bu nedenle koagülasyon bozukluğu olan ve faktör replasmanı alan tüm hastalar hepatit A ve B virüslerine karşı aşılmalıdır. Hemofiliklerde ilk HIV enfeksiyonu 1981'de rapor edilmiştir. 1986'dan itibaren ise virüslerin inaktive edildiği kan ürünlerinden bulaşan HIV vakası bulunmamıştır. Hemofiliklerde en sık ölüm nedeni etkili tedavilerin bulunmasından önce intrakranyal kanama iken, 1980 ve 1990'larda başlıca HIV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığıyla ilişkili tedaviye bağlı ölümler olarak değişmiştir (94). Plazma kaynaklı ürünlere uygulanan virüs arındırma metodları ve kullanımı yaygınlaşan rekombinant faktör konsantreleri hemofiliklerin AIDS olma korkusunu ortadan kaldırmıştır.

2. Varyant Creutzfeld-Jacob hastalığı (v-CJD)

Varyant Creutzfeld-Jacob Hastalığı kan ürünlerinde bulunan ve protein kökenli prion olan bir etkenin yol açtığı beynin ilerleyici dejeneratif hastalığıdır. İlk kez İngiltere'de 1995 yılında hayvan yetiştiricilerinde görülen, zamanla İskoçya, Fransa ve diğer batı Avrupa ülkelerinde, Japonya ve Kanada da, BSE'li hayvanların et ve et ürünlerinin yenilmesi sonucunda insanlarda görülen bu hastalığın kuluçka süresi klasik Creutzfeld-Jacob hastalığına kıyasla daha uzundur (10-30 yıl). Hastalığın insanlara bir

başka geçiş şekli ise v-CJD’li hastaların veya prion taşıyıcılarının organ, doku ve kan ve kan bileşenleri ile olduğu saptanmıştır. Plazma havuzları bu hastalık için zemin oluşturduğundan kan ürünleri gelişi güzel kullanılmamalıdır (95). Ek olarak v-CJD’in sporadik olarak bulunduğu ülkelerde yaşayanlardan kan alınıp plazma kaynaklı faktör yapılmamalıdır.

3. İnhibitör Oluşması ve bu Olguların Tedavisi

Hemofili hastalarında tedavide uygulanan FVIII veya FIX proteinine karşı “IgG4, IgG1 ve IgM sınıfından alloantikor” gelişmesi ve bu antikorların tedavide kullanılan faktör proteininin işlevini engellemesi durumu “inhibitör” gelişimi olarak tanımlanır (96). İnhibitör gelişimi hemofili-A hastalarında, güvenilir faktör replasmanları ile enfeksiyon bulaşı kontrol altına alındıktan sonra en sık rastlanan ve en ciddi olan tedavi komplikasyonudur (%10-30). Özellikle ağır tip hemofiliklerde dışarıdan verilen FVIII, yabancı protein gibi algılanır ve olguların %10-50’sinde bunlara karşı inhibitör oluşarak FVIII’i nötralize eder (97, 98). Faktör IX’a karşı inhibitör gelişmesi ise olgularının %3-5’i gibi daha azında gerçekleşmektedir (99). Ülkemizde 2010 yılında tamamlanan ulusal inhibitör tarama projesinde tüm hemofili-A grubunda % 10, ağır hemofili-A hastalarında % 13 inhibitör gelişme oranı saptanmıştır. Hemofili B hastalarında ise risk % 3 olarak saptanmıştır (100). İnhibitör oluşmasında etnik köken, ailede mutasyon varlığı ve genetik faktör de önemlidir. Özellikle geniş delesyon veya nonsense mutasyonlara bağlı olarak gelişen hemofiliklerde bu oran daha yüksektir (101). Yüksek doz faktör konsantresi ile maruziyet halinde de inhibitör gelişim oranı artar. Plazma kaynaklı faktörlerden rekombinant faktörlere geçişle inhibitör gelişme ihtimalinde artış olabileceğinden korkulmuş ancak bu düşünce kanıtlanamamıştır (102). Antikor gelişme riski ilk 20 tedavide en yüksektir. İnhibitör gelişimi için ilk 5 yaş ve/veya ilk 20 faktör uygulama gün sayısı en riskli dönemdir. Bu yüzden çoğu inhibitör vakası çocukluk yaşlarında ortaya çıkar ve genç hemofiliklerin inhibitör gelişimi açısından düzenli olarak izlenmesini gerektirir (103, 104).

İnhibitör gelişen hastalarda esasen kanama sıklığı artmaz fakat kanamalar sırasında hemostaz sağlanamadığından hedef eklem gelişme ihtimali ve hayati kanama oluşma riski artar. İnhibitör varlığı hemofiliklerde kanamaya bağlı ölüm oranını 3 misli arttırmaktadır. Hastaların tedavi maliyetleri de kullanılan by-pass edici ajanalar nedeniyle 5 kat daha masraflıdır. İnhibitör gelişen hastaların yönetimi diğer hemofili

hastalarından daha fazla tecrübe gerektirdiğinden deneyimli hematologlar tarafından takibi gereklidir. Hemofili-B hastalarında ise “anaflaksi” riski vardır. Bu yüzden tedavilerinin en azından ilk 20 uygulamasının klinik şartlarında yapılması önerilir. Hastalara yeterli dozda faktör konsantresi verilmesine rağmen gerekli hemostazın sağlanamadığı durumlarda inhibitör varlığından şüphelenilir. İnhibitör varlığı rutin testlerde de saptanabilir. İki saat 37°C’de bekletilen kandaki faktör aktivitesini %100 den %50’ye düşüren (%50 oranında azaltan) inhibitör aktivitesine 1 bethesda ünitesi (BU) denir. İnhibitör miktarı plazmada minimum 0,6 BU’ne dek saptanabilir. İnhibitör titresi 0,6 ile 5BU arasında olanlar düşük titreli, 6 BU ve üzerinde olanlar ise yüksek titreli olgu olarak adlandırılır. Ürün verilmesine rağmen kanamanın kontrol altına alınamaması veya plazmada faktör saptanamaması gibi problemler ise genellikle inhibitör titresi 10 BU üzerinde olduğunda görülür (105). İnhibitörlü hemofiliklerde tedavi değişik aşamalarda değişik yaklaşımlarla yapılır.

a.Akut kanamaların veya cerrahi sırasında oluşan kanamaların tedavisi

Düşük inhibitör titreli inhibitörü (< 5BU) olan olgularda yüksek doz FVIII (100-200 ü/kg) veya porcine FVIII kullanılıp plazma faktör düzeyi yükseltilmeye çalışılır (69). Ayrıca inhibitör düzeyinden bağımsız olarak pıhtılaşma sistemini farklı yoldan (FVIII ve FIX’a gerek kalmadan) etkileyen aPCC veya rFVIIa tedavide kullanılabilir. Aktifleşmiş protrombin kompleks konsantresi içerisinde FII (Faktör II), FVII, FIX, FX bulunur. Pıhtılaşma zamanını FII ve FXa trombin artışı yaparak kısaltır. Bunların etkisiyle protrombinaz kompleks oluşumu tetiklenip, trombin üretimi artar ve pıhtı oluşumu sağlanır. İlaç, 8-12 saat aralar ile 50-100 ü/kg dozlarında uygulandığında inhibitörlü olguların yaklaşık % 85-95’inde hemostaz sağlanır. İnhibitörlü hastaların tedavisinde bir başka seçenek olan rFVIIa ise hemostazı ya FVII ile doku faktörü kompleksinin trombin oluşumunu artırması bununda FX’u aktiflemesi ile, ya da trombositlerin yüzeyinde bulunan FX’u doğrudan aktifleştirerek ve FVa (aktive Faktör V) ile birleşerek trombin artışı yaparak sağlar. İlaç 90 µg/kg dozunda 2-3 saatlik aralıklarla tekrarlanarak % 90 oranında etkili olur (106). Şiddetli ve kontrol altına alınamayan kanamalarda bu 2 ilacın ardışık veya kombine kullanımı da önerilmektedir (107).

b. İnhibitörlerin ortadan kaldırılmasını hedefleyen uzun döneme yönelik tedavi (immün tolerans indüksiyonu)

Kanda var olan inhibitörleri temizlemek ve yenisinin çıkmasını önlemek hedefiyle değişik immün tolerans yöntemleri denenmektedir. Kandaki inhibitör titresine göre değişmekle beraber pahalı, uzun süreli bir tedavi sürecidir. Başlandıktan sonra sonuç alınana kadar 6 ay ile 2 yıl süresince tedaviye devam edilmelidir. Her gün tedavi yapılacağı için özellikle periferik yolların sıkıntılı olduğu küçük çocuklarda santral venöz kateterler kullanılabilir. Bu tedavi ile sonuç almak her zaman garanti değildir. Bunun için hastanın kanını (plazmasını) değiştirmek; kortizon, intravenöz immünoglobulin, siklosporin A ve siklofosfamid, Rituksimab, azotioprin gibi ilaçlarla inhibitör yapan lenfositleri baskılamak; hastaya eksik faktörü normalde verilenin 3-4 katı dozlarda uzun süre vermek; son yıllarda geliştirilen rFVIIa ve aPCC veya bunları kombine şekilde kullanmak tedavi merkezlerinin kendi geliştirdikleri tedavi seçenekleridir (108). İmmün tolerans indüksiyon tedavisine inhibitör titresini en düşük düzeyde iken başlamak (< 10 BU) tedaviye cevabı arttırabilir. Orta saf vWF kapsayan konsantrelerin daha başarılı olduğu bildirilmektedir (109). İmmün tolerans indüksiyonunda başarılı olunması; 2 kez yapılan ölçümde faktör düzeyinin normalleşmesi, plazma faktör düzeyinin verilen faktör miktarına (ü/kg olarak) bölünmesi ile %1,5-2 oranında artış sağlanması ve verilen faktörün yarı ömrünün düzelmesi ile anlaşılır.

2.2. Hemofilide Cerrahi

2.2.1. Cerrahiye hazırlık

Hemofili hastalarında uygun dozda faktör replasmanı ile yeterli plazma faktör düzeyinin sağlanması, cerrahi ve/ya tıbbi girişimleri güvenli bir hale getirmiştir. Hemofili hastalarında cerrahi işlemler planlı veya nadiren acil şekilde yapılabilir. Planlı cerrahi girişimler deneyimli bir ekibin bulunduğu hastanın izlem ve tedavisini uygun olarak yapabilecek “Hemofili Tedavi Merkezi” niteliğinde olan hastanelerde yapılmalıdır. Bu merkezlerde kanama bozukluğu olan hastalarda tecrübesi olan anestezi uzmanı, pediatrik ya da erişkin hematoloji uzmanı, cerrahi uzmanı, fizyoterapist ve eğitimli hemşire bulunmalıdır. Merkezin bünyesinde faktör ve inhibitör tayini yapabilen laboratuvar olmalı veya bir başka laboratuvardan bu hizmet sağlanılmalıdır. Kan merkezi, lüzum halinde kan ve bileşenlerinin temininin acil olarak sağlanabileceği

uzaklıkta veya merkez dahilinde olmalıdır. Sözkonusu girişim acil ise optimal olmayan koşullarda ve uygun hemostaz sağlanmadan işleme başlanabilir. Bu durumda bile hasta mümkün olan en kısa sürede Hemofili tedavi merkezine sevk edilmelidir. Önceden planlanmış ameliyatlarda ise gerekli koşullar sağlandıktan sonra, mümkünse hafta başında operasyon gerçekleştirilmelidir. Hastanın kanama olasılığını arttıracak herhangi bir ilaç almadığından emin olunmalıdır. İşlem öncesinde her hastadan minimum, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit serolojisi (HBV, HCV, HIV), kan grubu tayini, bazal faktör düzeyi, inhibitör düzeyi tetkik edilmelidir. Hemostaz merkezi uygun olan merkezlerde operasyon sabahında faktör uygulandıktan sonra faktör düzeyinin plazmada ölçülmesi önerilir. Bu sayede arzu edilen faktör konsantrasyonuna ulaşıldığından emin olunur. İşlemden kullanılacak faktörün miktarı ve kullanım süresi hemofili derecesi ve işlemin tipine bağlı olarak değişmektedir (Tablo 9). İşlem sırası ve sonrasında kullanılacak faktörlerin miktarı hesaplanmalı ve önceden temin edilmelidir. Kanamanın kontrol altına alınamaması durumunda kullanılacak ES (eritrosit süspansiyonu) ve TS (trombosit süspansiyonu) kan merkezinde hazır bulunmalıdır.

Hastalarda anestezi için tercih edilecek yöntem genel anestezidir. Derin blok anestezi veya spinal-epidural anestezi yapılması tercih edilmez. Hemofiliklerde kas içi enjeksiyon ve arteriyel girişimlerden kaçınılmalıdır. Girişimlerde analjezik olarak asetaminofen kullanılmalıdır. Opioidler şiddetli ağrı durumunda tedaviye eklenebilir. Trombosit fonksiyonunu bozacak non-steroid antiinflatuar ilaçlardan kaçınılmalıdır.

2.2.2. Girişimlerin Sınıflandırılması

Cerrahi girişimler kanama risklerine göre majör ve minör olmak üzere 2 gruba ayrılır. Ameliyatı takip eden 5 gün içinde hemostatik destek gerektiren işlemler majör cerrahi işlemler olarak değerlendirilir. Hemofilik çocuklarda en sık gerek duyulan işlemler sünnet operasyonu, dental girişimler, santral venöz katater takılması ve tonsillektomi iken erişkinlerde ortopedik girişimlerdir. Majör ve minör cerrahi girişimler Tablo 2.3’de tanımlanmıştır.

Tablo 2.2. Hemofilik hastada majör ve minör cerrahi girişimler

Majör Cerrahi Girişimler
Ortopedik işlemler
Gastrointestinal girişimler
Kardiyovasküler girişimler
Santral sinir sistemi girişimleri
Göze yönelik işlemler
Genitoüriner işlemler
Diş kökü kırıklarının geliştiği çekimler, çoklu diş çekimleri, molar diş çekimleri
Tonsillektomi
Karaciğer biyopsisi
Sünnet
Minör Cerrahi Girişimler
Santral venöz kateter takılması
Yüzeyel dikiş işlemleri, dikiş alma
Lomber ponksiyon
Endoskopi
Bronkoskopi
Radyoaktif sinoviyektomi
Arteryel kan gazı alma
Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
Litotripsi
Diş çekimi
Artroskopi, Trakeostomi

2.2.3. Cerrahilerin yönetimi

2.2.3.1. İnhibitör saptanmayan olgular

Hemostaz için gerekli faktör düzeyine ulaştıktan sonra operasyona başlanır. Faktörün operasyondan 1-2 saat önce yavaş intravenöz bolus şeklinde (en az 5 dakikada) uygulanması önerilir. Verilme hızı erişkinde 3 ml/dk, çocuklarda 100 İÜ/dk'yı aşmamalıdır. Majör cerrahi girişimlerde operasyondan 10-14 gün sonrasına kadar hemostaz için yeterli faktör düzeyi sağlanmalıdır. Bazı ortopedik ve diğer majör cerrahi girişimlerde ve fizik tedavi rehabilitasyonun eklendiği durumlarda ise bu süre 6 haftaya kadar uzayabilir.

Operasyon öncesi, operasyon süreci ve sonrasında Hemofili A ve B hastaları için hedef faktör düzeyleri Tablo 2.4 ve Tablo 2.5'de belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Hemofilik hastalarda cerrahide hedeflenen faktör düzeyleri

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş sıklığı (saat)	Hedef düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş sıklığı (saat)
Operasyondan hemen önce	80-100			60-80		
Operasyon sonrası	80-100	1-3	8-12	40-60	1-3	12
	60-80	4-6	8-12	30-50	4-6	12
	40-60	7-14	12	20-40	7-14	24

Minör cerrahi işlemlerde genellikle aralıklı faktör tedavisi ile faktör düzeyinin %50'ye çıkarılması hedeflenir.

Tablo 2.4. Hemofilik hastalarda minör cerrahi girişimlerde hedeflenen faktör düzeyleri

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş sıklığı (saat)	Hedef düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş sıklığı (saat)
Operasyondan hemen önce	50			50		
Operasyondan sonra	40-50	1-3	12	40-50	1-3	24
	20-30	>4	12-24	20-30	4-6	24

Hastalara uygulanacak faktör replasman miktarı ve süresi hemofili derecesi kadar ameliyatın cinsine de bağlıdır.

2.2.3.1.1. Cerrahi tiplerine göre faktör replasmanı

a. Ortopedik girişimler

En fazla takip gerektiren operasyonlar ortopedik girişimlerdir. Majör ortopedik cerrahi girişimler öncesinde hemofili A hastalarına en az 30-50 İÜ/kg faktör bolus infüzyonu verilir, operasyon süreci 4 saatten uzun sürecekse, 10-20 İÜ/ kg'dan (% 20-40 faktör düzeyi) ek doz faktör replasmanı yapılması önerilir. Ameliyatı izleyen ilk 3 gün faktör düzeyi % 80-100; 4-14. gün arasında % 60-80, 14. günden sonra % 40-60 olmalıdır. Bazı ortopedik girişimlerde faktör replasmanı ameliyat sonrasında 42. güne kadar devam edebilir.

b. Karaciğer biyopsisi

İşlem öncesinde hedef faktör düzeyinin % 100 olarak belirlenmesi, ilk 24 saatte % 70-100, 24-48. Saatde % 50-70 ve 72. Saatden sonra % 50'nin üzerinde tutulması, toplam tedavi süresinin faktör düzeyi % 30 civarında olacak şekilde 5-7 gün devam edilmesi önerilmektedir (110).

c. Tonsillektomi/Adenoidektomi

Hemofilik çocuklarda sıkça uygulanan tonsillektomi-adenektomi ameliyatı sağlıklı popülasyonda bile % 2-7 oranında kanama komplikasyonu ile seyreder (111). Literatürde yayınlar preoperatif faktör düzeyinin % 100 olarak saptandıktan sonra ameliyat sonrası faktör düzeyi ilk 48 saat % 50'nin üzerinde olacak şekilde ortalama 5-12 gün boyunca antifibrinolitik tedavi ile kombine edilerek faktör replasmanına devam edilmesini önerir (112, 113).

d. Sünnet operasyonu

Sünnet operasyonunda 24 saat öncesinden başlanarak, 7-10 gün sonrasına kadar, oral traneksamik asit kullanımı önerilir. Sünnet işlemi bazı toplumlarda dini ve sosyal önemi nedeniyle hemofilik çocuklarda en sık yapılan cerrahi işlemdir. Sünnet işleminin zamanlaması toplumdan topluma değişir. Yahudilerde işlemin ilk 8 gün içinde yapılması gerekirken müslüman toplumlarda ergenlikten önce herhangi bir dönemde (genelde 6-8 yaş) yapılabilir. Önerilen faktör replasmanı değişmekle birlikte fibrin glue ve ankaferd kullanımı ile ihtiyaç duyulan faktör düzeylerinin azaldığı ortaya belirtilmektedir. Literatürde işlem sırasında fibrin glue uygulanması sonrası sadece ilk 48 saat boyunca devamlı faktör infüzyonu ile plazma faktör düzeyinin % 50 civarında

tutulduğu vakalarda iyi hemostaz sonuçları elde edilmiştir (114). Düşük doz faktör replasmanının uzun süre uygulandığı vakalarda da başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Yaşları 1.5 ile 25 arasında değişen 54 hastanın bildirildiği, operasyondan 2 saat önce 20-25 IU/kg/doz, sonrasında 8. ve 16. saatlerde 10-12,5 IU/kg/doz, 1-4. günler arasında 30-40 IU/kg/gün, 5-7. günler arasında 20-30 IU/kg/gün, 8-12. günler arasında 10-20 IU/kg/gün faktör replasmanının ameliyattan 12 saat önce başlanıp sonrasında 7. güne kadar devam eden antifibrinolitik tedavi ile kombine edildiği literatürde başarılı hemostaz sağlanmıştır (115). Yenidoğan sünneti genellikle bebeğin hastaneyi terk etmesinden önce, ilk 48 saat içinde uygulanır. Önerilen genel uygulama ameliyat başlamadan faktör düzeyini % 80'nin üzerinde tutacak faktör replasmanı yapılması ve sonrasında en azından 2-3 gün boyunca bu düzeyin % 50'nin üzerinde tutulmasıdır. Faktör replasmanı fibrin glue veya antifibrinolitik tedavi ile kombine edilebilir. Diyatermik bıçak kullanımı gibi diğer yöntemler ile de sünnet yapılabilir. İşlemi yapacak cerrahın bu konuda eğitim almış ya da deneyimli olması gereklidir. İleri yaşlarda sünnet ameliyatı yapıldığında penis ereksiyonu durumunda kanama olabileceğinden, sedasyon sağlayıcı uygun bir ilaç tedaviye bir gün önceden eklenmeli ve yara iyileşmesi sağlanana kadar da tedaviye devam edilmelidir.

e. Diş çekimi/çene cerrahisi

Kalıcı dişlerin çekimi için çoğu çalışma çekim öncesinde faktör düzeyinin % 50-70 arasında tutulması ve sonrasında 5-7 gün boyunca bu düzeyin % 50 civarında tutulmasını (116) önerirken kimi yayınlar % 30 düzeyinin de yeterli olacağını bildirmiştir (117). Küçük diş uygulamalarında faktör verilmesi gerekmez, bir gün önce traneksamik asit başlamak yeterlidir (20-25 mg/kg/doz, 8 saatte bir ağız yolu ile en az 7 gün kullanılmalıdır). Diş çekimlerinde 5- 10 mL % 5 traneksamik asitle günde 4 defa 5 dakika süreyle gargara yapıp sonra içeriğin yutulması önerilebilir. Ankaferd ve spongostan gibi lokal hemostatik ajanlar kanamayı azaltabilir. Diş taşları veya plakların temizlenmesinde, blok anestezi uygulamalarında faktör verilebilir.

f. Koroner anjiyografi ve diğer kardiyak girişimler

Hemofili tedavi merkeziyle birlikte gelişmiş kardiyooloji merkezleri de olan hastanelerde bu tür girişimler yapılmalıdır. Bölge olarak radyel arter tercih edilmelidir. Stent takılması işleminde hedef faktör düzeyi %80 olmalı ve terapötik düzeylerde heparin verilmelidir. Stent takılması ve perkütan koroner müdahale sonrası ikili

antitrombosit tedavi (asetil salisilik asit ve klopidoğrel) gerekiyorsa plazma faktör düzeyleri % 30'un üzerinde tutulmalıdır. Anti-trombosit tedavi sadece ASA (asetilsalisilik asit) ile yapılacaksa, faktör düzeyleri % 5'in üzerinde tutulmalıdır.

g. Katarakt cerrahisi

Katarakt ameliyatlarında lokal anesteziden kaynaklanana kanamaları engellemek için lens çıkarılmasından 1 saat önce tek doz faktör konsantreleri bolus olarak verilir.

h. Santral venöz kateter takılması

Girişim öncesi faktör düzeyi % 80'lerin üstünde tutulmalı ve girişim sonrası 1-3 gün faktör infüzyonu yapılmalıdır (110). İnhibitörlü hastalarda küçük cerrahi girişim önerileri geçerlidir.

2.2.3.1.2. Desmopresin kullanımı

Daha önceden Desmopresinin etkin olduğu kanıtlanmış hafif hemofili A olgularında minör girişimler Desmopresin ile yapılabilir. Desmopresin hemofili B'de etkili değildir. İki yaşından önce kullanımı önerilmez. Girişimden bir saat önce 0,3 µg/kg desmopresin (en fazla 20 µg) deri altı veya damar yolu ile (damar yolu ile verilecekse 30-50 cc serum fizyolojik içinde >30 dakika yavaş infüzyon) uygulanır. On iki veya 24 saatte bir doz tekrarlanabilir. Tekrarlarda % 30 oranında etkisi azalır. Üst üste 3 günden fazla uygulanmamalıdır. Desmopresin ile yanıt alınamıyor veya yara iyileşmesinin 3 günden uzun sürmesi bekleniyorsa faktör verilmelidir. Yan etki olarak sıvı retansiyonu ve hipotansiyon görülebilir. Üçüncü dozdan sonra taşiflaksi riski çok yüksektir. Desmopresinin nazal formu hafif hemofili A olan kişilerin minor cerrahi müdahalelerinde (<50 kg 150 µg, >50 kg 300 µg) kanamanın kontrolü ve proflaksisi için kullanılır.

2.2.3.1.3. Antifibrinolitik ilaç kullanımı

Cerrahi girişimlerde mukozal kanamaların görüldüğü her durumda hemofili derecesinden bağımsız olarak antifibrinolitik tedavi önerilir. Fakat hematüri, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) ve tromboembolik olay varlığında bu ilaç kontrendikedir. Aktive protrombin kompleks konsantreleri kullanan hastalarda ve rFVIIa kullanan santral venöz kateteri olan hastalarda da kullanımı önerilmez.

2.2.3.2. İnhibitör saptanan olgular

İnhibitörlü hastalarda cerrahi işlemler kanama açısından yüksek risk taşır fakat aynı zamanda bu hastalar yüksek morbidite nedeniyle daha çok cerrahi işleme ihtiyaç duyarlar. Çocuk hastaların büyük kısmı katater takılması veya sünnet gibi minör işlemlere gerek duyarken erişkinlerde daha çok ortopedik işlemlerin ağırlıkta olduğu majör operasyonlar yapılır. Cerrahların inhibitörlü hastanın ameliyatında kanama ve doku hasarına karşı hassas bir teknik veya yöntem kullanmaları oldukça önemlidir. Mümkünse haftanın ilk günü ilgili birimlerin komplikasyon oluşması durumunda müdahalesinin mümkün olabileceği mesai saatleri içinde operasyon planlanmalıdır. Tüm merkezlerde mümkün olmamakla birlikte by-pass edici ilaçlara cevabın ölçülmesi için TGT ve TET tetkiklerinin ameliyat öncesi hemostazın değerlendirilmesinde kullanılması önerilir. Düşük titreli inhibitörü olan hastalarda minör cerrahi işlemler yüksek doz FVIII veya FIX ile inhibitörün nötralizasyon ile yapılabilirken yüksek titreli inhibitörü olan hastalarda tıbbi girişimlerde ancak by-pass edici ilaçlar ile başarılı hemostaz sağlanabilir. Birçok ülkede aPCC'nin oluşturabileceği anamnestik cevaptan kaçınmak ve plazma kaynaklı ürün ile karşılaşmayı engellemek için inhibitörlü çocuk hastanın ameliyatında ilk seçenek olarak rFVIIa kullanılmaktadır. Erişkin hastalarda 2.7, çocuk hastalarda 1.3 saat gibi rFVIIa'nın kısa bir yarı ömrü vardır.

İnhibitörlü hastada operasyonda kullanılacak faktör cinsi ve miktarı merkezden merkeze değişmektedir. Genel olarak hemostaz için rFVIIa kullanılan hastalarda ameliyattan hemen önce 90-180 mcg/kg/doz faktör bolus olarak uygulandıktan sonra ameliyat boyunca aynı dozun 2 saat aralıklarla tekrarlanması, işlem minör bir cerrahi ise ilk 2 gün boyunca bu doz ve aralıkta sonrasında 2-6 saatlik aralıklarda yara iyileşmesi gerçekleşene kadar (1-5 gün) faktör desteğine devam edilmesi önerilir. Söz konusu işlem majör cerrahi girişim ise aynı dozdan ameliyat sonrası ilk 5 gün 2 saatde bir sonrasında yara iyileşmesi tamamlanana kadar (10-14 gün) 4 saat aralıklarla faktör desteğine devam edilmesi önerilir. Yüksek dozlarda verilmesini önerenler olmakla birlikte standart ve yüksek dozlar arasında farklılık bulunmamaktadır. Cerrahi işlemler için kesinleşmiş aPCC dozu yoktur. Fakat 50-100 İÜ/kg 8-12 saatte bir günlük en fazla 200 IU/kg olacak şekilde verilir. Tromboembolik yan etkisi nedeniyle günlük maksimum dozun 200 İÜ/kg'ün üzerine çıkılmaması önerilir. İlk 48 saatlik uygulamalar ile kanama kontrolü sağlandıysa dozun tedrici olarak azaltılması önerilir. Bazı yayınlar rFVIIa ve

aPCC'nin ardışık veya kombine kullanımını önerirken bu yayınlar birkaç vaka bildirimi ile kısıtlıdır ve kullanımı tartışmalıdır (118-121).

Ameliyat sırası kanamayı kontrol etmek için antifibrinolitik ilaç kullanımı Amerika' da dünyanın diğer ülkelerine göre daha azdır. İnhibitörü olmayan hastalarda minör cerrahi işlemler sırasında antifibrinolitik ilaçların faktör replasmanı ile kombine edildiği birkaç yayın mevcut (121, 122). İnhibitörü olan hastalarda antifibrinolitik ilaçlar kullanılacaksa ilk doz ameliyattan hemen önce yapılmalı sonrasında intravenöz infüzyon veya oral ilaç ile devam edilmelidir. Antifibrinolitik ilaçlar aPCC ile kombine veya uygulandıktan sonraki ilk 12 saat içinde verilmemelidir.

Karaciğer biyopsisi

Eğer rFVIIa kullanılacaksa, işlem öncesi 90 µg/kg dozunda rFVIIa yapılır. İşlem sonrası her iki saatte bir aynı dozda 3 doz daha yapılır (toplam 4 doz). Son dozdan 4 saat sonra 30 µg/kg dozunda yapılır aynı dozda 2 gün boyunca 8 saatte bir tekrarlanır. aPCC uygulanması ile de başarılı bir şekilde hem karaciğer biyopsisi hem de majör karaciğer operasyonu yapılabilmiştir. aPCC, 50-100 İÜ/kg bir veya iki kez/gün dozunda uygulama ile başarı cerrahi işlemler yapılabilmektedir.

2.2.4. Cerrahilerde Venöz tromboembolizm tedavisi

Majör ortopedik işlemlerin önemli komplikasyonlarından biri de VTE'dir. Profilaksi yapılmazsa normal hemostazı olan çocukların yaklaşık %60'ında ameliyat sonrası bu komplikasyon görülür. Her ne kadar inhibitörü olmayan hemofili hastalarda semptomatik venöz tromboz veya pulmoner emboli belirtilmiş olsa da bu komplikasyonların insidansı ve önlemek için yapılması gerekenler ile ilgili veriler kısıtlıdır (123-126). İnhibitörü olmayan hastalarda faktör seviyeleri istenilen düzeye getirildikten sonra standard VTE profilaksisi uygulanabilir. İnhibitörü olan hastalarda ise farmakolojik profilaksi rutin olarak önerilmez ancak bunun yerine mekanik tromboprofilaksi uygulanması önerilir.

2.2.5. Cerrahilerde Fizik Tedavi

Ortopedik işlemler sonrasındaki fizik tedavi eklem fonksiyonel kapasitesini arttıracığından son derece önemlidir. Ameliyat sonrasında fizyoterapist cerrah ve hematologla birlikte fizik tedavi için en uygun zamanı kararlaştırmalıdır. İyileşme zamanı, cerrahi alan ve ameliyatın cinsi bu kararı vermede etkili olan faktörlerdir.

Ameliyat sonrası en kısa zamanda uzun dönem devam edecek rehabilitasyon programına başlanmalıdır. Bu sayede ROM (eklem hareket açıklığı) iyileştirilip kaslar güçlendirilir ve eklem fonksiyonel kapasitesini artırır. Fakat hem aktif hem de pasif ROM'un cerrahi alanda kanamaya ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle özellikle inhibitör pozitif hastalarda iyi bir hemostazın sağlandığına emin olana kadar sonuç ROM'da azalma ile neticelense bile fizik tedavi ertelenebilir. Fizik tedavi başladıktan sonra da geç ameliyat sonrası kanamayı önlemek için hastalar her seans öncesinde by-pass edice ajanlarla tedavi edilmelidir (127).

2.2.6. Hemofili taşıyıcısı olan kadınların doğurtulması

Hemofili A taşıyıcısı olan kadınlarda gebelik boyunca plazma FVIII düzeyleri giderek artar ve son üç aylık zaman diliminde en yüksek düzeye ulaşır. Bu nedenle taşıyıcı olan kadınların birçoğunun FVIII düzeyleri doğum esnasında herhangi bir kanamaya neden olmayacak şekilde % 50 düzeyinin üzerindedir. Hemofili B taşıyıcısı kadınlarda FIX plazma düzeyleri gebelik süresince önemli bir değişiklik göstermez. Faktör düzeyleri %50'nin altında olanlarda doğum öncesi profilaksi tartışmalıdır. Bir cerrahi girişim yapılacaksa faktör replasmanı önerilir. Gebeliğin 24. ve 34. haftalarında faktör düzeylerine bakılması ve ona göre yaklaşımın belirlenmesi önerilir (128).

a. Doğum yönetimi; Hemofilik bebeğin doğumu sırasında muhtemel karşılaşılabileceği sorunlar saçlı deride kanama, subgaleal kanama, sefalhematom ve kafa içi kanamasıdır. Kafa içine kanama bu komplikasyondan en önemlisidir. Hemofili taşıyıcısı annenin doğacak bebeğinin cinsiyeti erkek ise bebeğin faktör düzeylerinin ölçülmesi ve diğer laboratuvar testlerinin yapılması, bebekte oluşacak kanama komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi amacı ile hemofili merkezi olan bir hastanede doğum yapması önerilir. Önerilen doğum yöntemi normal doğumdur (129). Vakum ve forseps gibi müdahaleli doğum yapılmasından kesinlikle kaçınılmalıdır. Eğer doğum uzayacak ise elektif sezeryan yapılmalıdır. Doğum sırasında amaç özellikle FIX taşıyıcısı olan gebelerde plazma faktör düzeyini %50'nin üstünde tutmaktır. Desmopresin hafif hemofili A hastalarında kullanılabilir. Ancak gebelerde kullanım kategorisinin B olduğu unutulmamalıdır. Hemofili B hastalarında bu ilaca cevap yoktur. Traneksamik asit normal dozlarda kullanılabilir. Doğumdan sonra kanama ile ilgili en küçük bir şüphe varsa görüntüleme yapılmalıdır.

b. Doğum sonrası izlem; Hemofili taşıyıcısı olan kadınlarda doğum sonrası kanama riski oldukça yüksektir. Plazma faktör düzeyleri % 50'nin altında olan hemofili taşıyıcısı olan kadınlarda vajinal doğum sonrasında en az 3 gün, sezaryen ile yapılacak doğumda ise en az 5 gün faktör düzeyleri % 50'nin üzerinde olacak şekilde faktör konsantreleri verilmelidir. Gebelik boyunca tedrici olarak artan FVIII düzeyi doğum sonrası 2. haftanın sonunda gebelik öncesi düzeyine geriler bu nedenle kanama açısından yakın gözlem ve dikkatli takip önerilir.

2.2.7. Hepatit virüsü ve HIV taşıyan hastaların cerrahisi

Cerrahi müdahaleler, HCV ile enfekte olan hastalarda karaciğer işlevlerinin tümü veya birkaçı bozulduğu için ek riskler oluşturur. Cerrahi girişimlerin orta derecede hepatitli hastalarda güvenle yapıldığı bildirilmiştir. Fakat şiddetli kronik hepatitli hastalarda karaciğerde kan akımı ve dolaşımında çeşitli değişiklikler olduğu için risk artmıştır. Cerrahi-anestezi birlikteliği ve kullanılan ilaçlar, ilaçların vücuttan atılımı, değişimi ve kanama kontrolündeki özellikleri nedeni ile dikkatle kullanılmalıdır. İmmünyetmezlik oluşturacağından HIV ile enfekte olan hastalarda bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından majör ameliyatlara risk taşır. Özellikle CD 4 değerinin 200 mm³ altında olduğu olgularda ameliyat sonrası enfeksiyon riski hayli yüksektir. En sık etkilenen eklem diz iken artroplasti işlemi diğer operasyonlara kıyasla 10 kat daha fazla enfeksiyon riski oluşturmaktadır .

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmamıza 1996-2013 yılları arasında toplam 18 yıl boyunca yaşları 0-72 arasında değişen, orta ve ağır hemofili A ve B tanılı planlanmış majör cerrahi girişim geçirmiş hastalar dahil edildi. Sünnet ve RAS operasyonları çalışmamıza katılmadı. Bu hastaların ameliyat bilgileri retrospektif olarak dosyalarından değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan onam formu ve çalışma protokolü için etik kurul onayı alındı.

3.1. Hasta grubu

Majör cerrahi girişim geçirmiş orta ve ağır Hemofilik hastalar çalışmamıza dahil edildi. Hasta grubumuzda az sayıda inhibitörlü hasta mevcuttu. Hastalar gerektiğinde veya profilaksi şeklinde faktör kullanıyorlardı. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi; hastaların varsa hemofili dışındaki kronik hastalıkları, geçirdikleri majör cerrahi girişimin cinsi, operasyondan önce, operasyon sırasında ve sonrasında verilen faktör konsantrelerinin miktarı, ameliyat sırasında veya sonrasında olan kanama miktarı, eşlik eden ek komplikasyonlar not edildi. Her hastanın kanama durumu ve ihtiyaç duyduğu faktör konsantresi miktarı kilogram başına ünite olarak ayrı ayrı belirlendi. Kliniğimizde ortopedi operasyonu geçirecek hastalara ameliyattan 2 hafta öncesinde kas güçlendirici fizik tedavi egzersizleri başlanıp sonrasında 4-6 hafta boyunca devam edilmektedir. Egzersiz sırasında oluşabilecek muhtemel kanamalar da dosyalardan retrospektif olarak tarandı.

3.2. Laboratuvar Çalışması

Hastalardan operasyondan en fazla 2 ay önce olacak şekilde FVIII ve FIX düzeyleri, inhibitör titreleri, ameliyat için yatışı sırasında hepatit testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hemogram tetkiki bakılmıştı. Hastalardan daha sonra bu çalışma ile ilgili herhangi bir laboratuvar tetkik çalışılmadı .

3.3. İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı

sıra 2x2 kategorili niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Test, daha fazla kategorili niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Chi Square Test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.4. Etik kurul onayı

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03 Eylül 2013 tarih ve 83045809/24752 sayı ile onay alındı

3.5. Operasyonlar

3.5.1. Operasyon kararı

Ortopedik operasyonların kararı hematolog, ortopedist, nükleer tıp uzmanı, hemofili hemşiresi, fizyoterapistin bulunduğu ve ilgili branştan uzman cerrahın davet edildiği hemofili konseyinde alındı. Hastalar ameliyattan 1 gün önce hastaneye yatırıldı ve rutin kan analizleri alındı. Tüm hastaların anestezi muayeneleri yapıldı, ihtiyaç duyulan hastalarda kardiyoloji konsültasyonu yapıldı ve tüm hastalar ilgili cerrahi birim ile görüşüldü.

3.5.2. Operasyonlarda uygulanan faktör replasmanı:

Ünitemizde standard olarak kullandığımız, kilogram başına uygulanacak faktör konsantrelerini içeren hemostaz planı her hasta için operasyondan önce düzenlendi. Operasyonların çoğunda faktör konsantreleri IV-bolus infüzyon (n:104), az bir kısmında ise devamlı infüzyon şeklinde uygulandı (n:10). Cerrahın ameliyat sırasında veya sonrasında beklenenden daha fazla kanama bildirmesi durumunda ise uygulanan faktör konsantresinin dozu arttırıldı veya ek doz uygulandı (Tablo 3.1 ve 3.2).

Tablo 3.1. Ünitemizde inhibitör (-) hastalara uygulanan hemostaz planı

	Ağır Hemofili A	Orta Hemofili A	Ağır Hemofili B	Orta Hemofili B
Ameliyattan 12 saat önce - ameliyattan 7-10 gün sonra	Traneksamik asid 25-40 mg/kg/gün: 3-4 dozda			
Ameliyattan 2 saat önce	40 IU/kg/doz		80 IU/kg/doz	
0-72. saat	60 IU/kg/gün		100 IU/kg/gün	
4-7. gün	40 IU/kg/gün	25 IU/kg/gün	70 IU/kg/gün	40 IU/kg/gün
8-14/21. Gün	25 IU/kg/gün	10 IU/kg/gün	40 IU/kg/gün	20 IU/kg/gün

Tablo 3.2. Ünitimizde inhibitör (+) hastalarda uygulanan hemostaz planı

	Operasyondan hemen önce	0-24.saat	24-72.saat	4-14. gün	14-21. gün
rFVIIa	90-120 µ/kg/doz	90-120 µ/kg/doz 2 saatde bir	90-120 µ/kg/doz 3 saatde bir	90 µ/kg/doz 4saatde bir	90 µ/kg/doz 6 saatde bir
	Traneksamik asid ameliyattan 12 saat öncesinden 7-10 gün sonrasına kadar 25-40 mg/kg/gün; 3-4 dozda				
aPCC	100 IU/kg/doz	150 IU/kg/gün; 8 saatde bir		100 /kg/gün; 12 saatde bir	

3.5.3. Operasyonlarda hemostazın değerlendirilmesi

Her hasta için ameliyat sonrasında hemostaz yeterlilik değerlendirilmesi yapıldı. Bu değerlendirmede ameliyattan önce planlanan hemostaz planına ek olarak faktör replasmanı veya kan bileşeni kullanımına bağlı olarak ameliyatlarda elde edilen hemostaz çok iyi, iyi, orta ve yetersiz olarak sınıflandırıldı (tablo 3.3). Bu sınıflandırma doğrultusunda orta ve kötü hemostaz cevabı olan hastalar ameliyat sırasında veya sonrasında ek faktör replasmanı veya kan bileşeni replasmanı tedavisi aldılar.

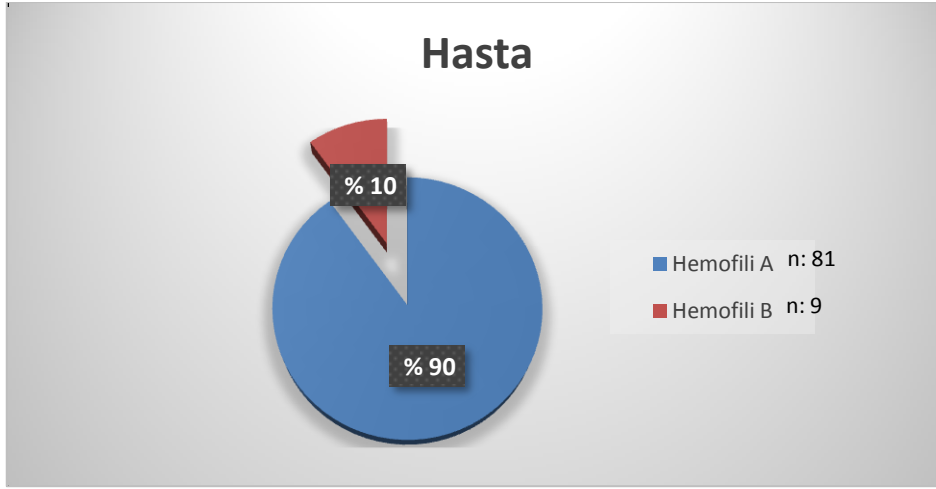
Tablo 3.3. Ortopedik cerrahilerde elde edilen hemostazın yeterliliği

İyi	Ameliyat sırasında ve sonrasında görülen kanama miktarı hemofilik olmayan hastanın kanama miktarı kadar veya bundan hafifçe fazla (% 25’inden az) fakat cerraha göre bu miktar anlamlı bir kanama değil - Planlanmış dozun dışında ekstra faktör replasmanına gerek yok - Kan bileşeni replasmanı hemofilik olmayan hastanın ihtiyacı kadar
Orta	Ameliyat sırasında ve sonrasında görülen kanama miktarı hemofilik olmayan hastanın kanama miktarından anlamlı oranda (% >25-50) fazla; - Planlanmış dozun dışında ekstra faktör replasmanı uygulanması veya - Kan bileşeni replasmanı hemofilik olmayan hastanın ihtiyacının en az 2 katı kadar
Kötü	Ameliyat sırasında ve sonrasında görülen kanama miktarı hemofilik olmayan hastanın kanama miktarı ile kıyaslandığında ciddi oranda (%>50) fazla; - Hastada hipotansiyon görülmesi veya yoğun bakım ünitesine sevk edilmesi veya - Kan bileşeni replasmanı hemofilik olmayan hastanın ihtiyacının en az 2 katı kadar ve planlanmış dozun dışında ekstra faktör replasmanı uygulandı

4. BULGULAR

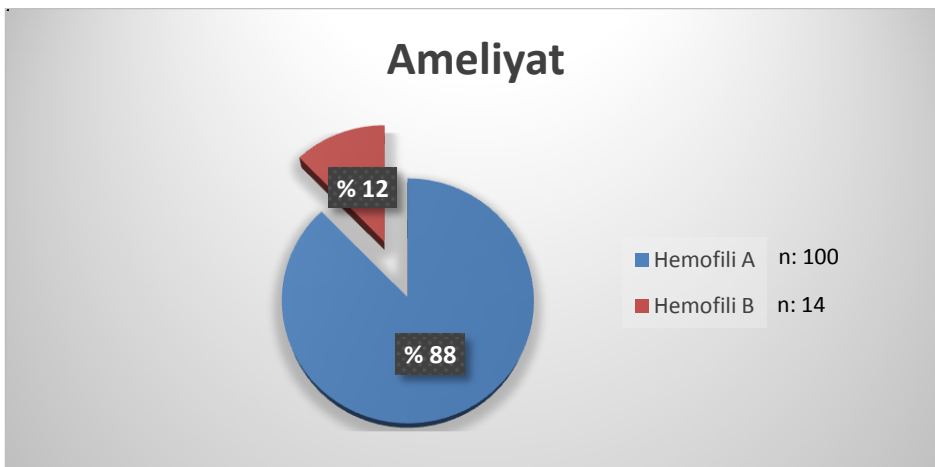
4.1. Hasta grubunun ve yapılan operasyonların özellikleri

Çalışmaya 81 orta ve ağır hemofilik hastaya uygulanan 114 planlı majör cerrahi operasyon dahil edildi. Hastaların 72'si hemofili A, 9'u hemofili B tanısı ile takip edilmekteydi (Grafik 4.1).



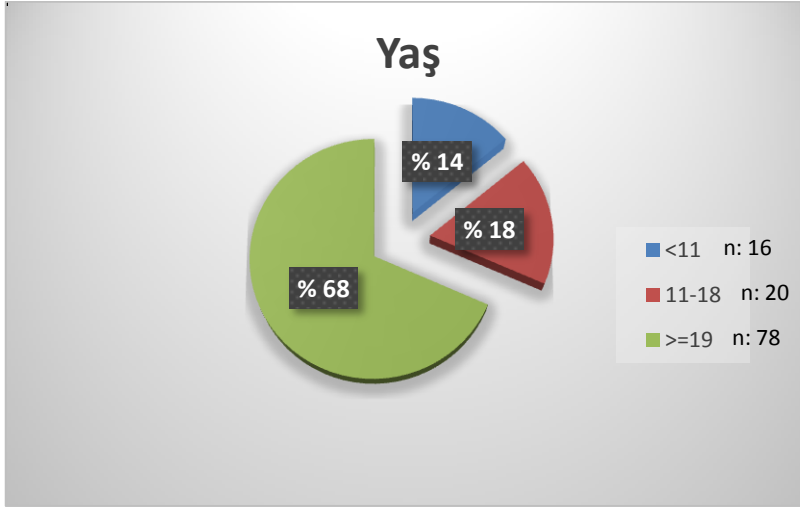
Grafik 4.1. Hemofili tipine göre hasta dağılımı

Hemofili A tanısı ile takipte olan orta-ağır hemofilik 72 hastaya toplamda 100 defa majör cerrahi girişim yapıldı. Orta ve ağır hemofili B tanısı ile takipte olan 9 hemofili hastasına toplamda 14 majör cerrahi girişim uygulandı (Grafik 4.2)



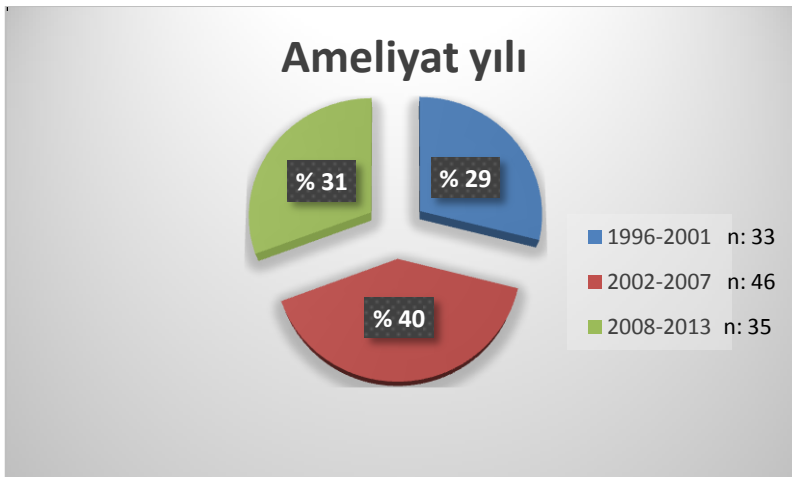
Grafik 4.2. Hemofili tipine göre ameliyat dağılımı

Hastaların operasyon yaşları 3 ay-72 yaş arasında idi. Hastaların ortalama yaşları 25.4 yıl, ortanca değeri 25 yıl idi. Hastalar hemofili seyri, ihtiyaç duyabilecekleri ameliyatlara cinsi ve faktör gereksinimleri göz önüne alınarak yaşa göre (<11, 12-18, >19) 3 farklı gruba ayrıldı (Grafik 4.3).



Grafik 4.3. Yaş grubuna göre yapılan ameliyatlara dağılımı

Hastaların profilaktik faktör temininde karşılaştıkları zorluklar ve ameliyat tekniklerindeki gelişmeler göz önüne alındığında yapılan ameliyatlara her biri 6 yıllık süreyi kapsayan 3 farklı zaman diliminde (1996-2001, 2002-2007, 2008-2013) incelendi (Grafik 4.4).



Grafik 4.4. Yıllara göre ameliyat sayısı dağılımı

Hemofili A tanısı ile takipte olan orta-ağır hemofilik 72 hastaya toplamda 100 defa majör cerrahi girişim yapıldı. Bu operasyonların 32 tanesi çocukluk döneminde, 68 tanesi ise erişkin dönemde idi. İnhibitör pozitif olan 4 hastanın 1'i erişkin dönemde 1 defa, 1'i çocukluk döneminde 1 defa, 2'si çocukluk döneminde 2 şer defa ameliyat edildi. Orta ve ağır hemofili B tanısı ile takipte olan 9 hemofili hastasına toplamda 14 majör cerrahi girişim uygulandı. Hastaların 4'ü çocukluk döneminde, 10'u erişkin dönemde opere edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hemofili tipi ve yaşlara göre operasyon sayıları

Hemofili Tipi	Yaş grupları	Hasta sayısı	Operasyon sayısı	Operasyon yüzdesi	Yaş ortalaması (yıl)
Hemofili A		72	100	% 88	25.1
	Çocukluk döneminde		32		10.6
	0-11 yaş		16	% 14	
	12-18 yaş		16	% 14	
	Erişkin dönemde		68	% 60	32
Hemofili B		9	14	% 12	27
	Çocukluk döneminde		4		15.5
	0-11 yaş		0		
	12-18 yaş		4	% 3	
	Erişkin dönemde		10	% 9	31.5
TOPLAM		81	114		25.3

Hemofili A hastalarının 15'i orta, 57'si ağır hemofilikti. Orta hemofilisi olan 15 hastaya toplamda 19 operasyon, ağır hemofili A hastası olan 57 hastaya ise toplamda 81 operasyon yapıldı. Ağır Hemofili A tanılı 3 inhibitör pozitif hastaya 5 operasyon, orta hemofili A tanılı 1 inhibitör pozitif hastaya 1 operasyon yapıldı. Ameliyatlarının 20'sinde hastalar uzun dönemdir sekonder profilaksi altında iken 6'sında ameliyattan kısa süre (3-6 hafta) önce profilaksi başlanmıştı. Ağır hemofili A hastalarında kişi başına ortalama ameliyat sayısı 1.42, orta hemofili A hastalarında ise 1.27 idi.

Hemofili B tanısı ile takipte olan 9 hastanın 6'sı ağır, 3'ü orta hemofilikti. Ağır hemofili B tanılı 6 hastaya 10, orta hemofili B tanılı 3 hastaya ise 4 defa planlı majör

cerrahi girişim yapıldı. Operasyonların 2'sinde hastalar uzun süredir profilaksi altında iken 1 olguda ameliyattan kısa süre (3-6 hafta) önce profilaksi başlanmış idi. Bu hastalarda inhibitör bulunmamaktaydı. Ağır Hemofili B hastalarında kişi başına ortalama operasyon sayısı 1.7 iken orta hemofili B hastalarında bu rakam 1.3 idi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hemofili derecesi ve inhibitör durumuna göre ameliyat sayıları

Hemofili Tipi	Hasta sayısı ve yüzdesi	Operasyonların sayısı ve yüzdesi
Hemofili A	72 (% 88,9)	100 (% 88)
Orta tip	15 (% 18,5)	19 (% 17)
İnhibitör negatif	14	18
İnhibitör pozitif	1	1
Ağır tip	57 (% 70,4)	81 (% 71)
İnhibitör negatif	54	76
İnhibitör pozitif	3	5
Hemofili B	9 (% 11,1)	14 (%12)
Orta tip	3 (% 3,7)	4 (% 4)
Ağır Tip	6 (% 7,4)	10 (% 9)
TOPLAM	81	114

Hastalara yapılan ameliyatların çoğunluğunu ortopedik girişimler (98 operasyon) oluşturmaktaydı. Ayrıca; 8 genel cerrahi, 3 kulak burun boğaz, 3 ürolojik ve 2 beyin cerrahisi ameliyatı uygulandı. Yapılan 114 majör cerrahi girişimin 6'sında, aynı işlem sırasında sünnet operasyonu veya katater takılması gibi minör bir başka cerrahi girişim uygulandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Ameliyatların cinsi

	Operasyon sayısı-yüzdesi	Hemofili A	Hemofili B
Ortopedik girişimler	98 (% 85.97)	85	13
Genel cerrahi girişim	8 (% 7.02)	8	
Kulak burun boğaz cerrahisi	3 (% 2.63)	2	1
Ürolojik Girişim	3 (% 2.63)	3	
Beyin Cerrahisi operasyonu	2 (% 1.75)	2	
TOPLAM	114 (% 100)	100	14

Ortopedik Girişimler

Toplamda 17 yıllık sürede 70 hastaya 98 majör ortopedik girişim uygulandı. Operasyonların 92 tanesi inhibitör negatif, kalan 6 tanesi inhibitör pozitif hastalara yapıldı. Yapılan ortopedik işlemlerin detayları tablo 4.4'te gösterilmektedir.

Hemofil A olan 62 kişiye 85 (51 ağır hemofili; 72, 11 orta hemofili; 13) majör ortopedik girişim uygulandı. Bu hastalardan inhibitör pozitif olan 4 tanesine 6 defa (3 ağır hemofili: 5, 1 orta hemofili: 1) ortopedik girişim yapıldı. Hasta başına yapılan ortalama ortopedik girişim sayısı: 1.37 idi. Hemofili B hastası 8 kişiye 13 defa (5 ağır hemofili B; 9, 3 orta hemofili B; 4) majör ortopedik girişim yapıldı. Hasta başına yapılan ortalama ortopedik girişim sayısı: 1.62 idi.

Operasyonların 6 tanesinde sünnet ve katater takılması gibi ek başka bir minör cerrahi işlem aynı ameliyatda yapıldı. Ağır hemofili A tanılı 4 hastanın (3 artroskopik sinoviektomi, 1 aşıloplasti, 1 miyotomi, aşıloplasti ve psödotümör operasyonunun aynı seansda uygulandığı operasyonda) ve orta hemofili A tanılı 1 hastanın (artroskopik sinoviektomi) operasyonunda eş zamanlı sünnet ameliyatı gerçekleştirildi. Ağır hemofili B nedeniyle takipte olan 1 hastanın osteotomi operasyonunda hastaya aynı işlem sırasında katater takıldı. Ameliyatlardan 13'ünde 2 farklı bölgeye ortopedik girişim, 6 operasyonda ise 3 farklı bölgeye ortopedik girişim uygulandı.

Tablo 4.4. Hastalarda yapılan ortopedik girişimler

Ameliyatın cinsi	Operasyon sayısı	Hemofili A	Hemofili B	Opere edilen bölge sayısı
Artroskobik sinoviektomi	28	28		30
Tek eklem	26	26		26
Çift eklem	2	2		4
Artroskobik sinoviektomi+Radius başı rezeksiyonu	1		1	2
Artroskobik sinoviektomi (bilateral)+Myotomi	1			3
Artroskobik Sinoviektomi+ Artrodez+ Revizyon	1	1		3
Total Endoprotez	25	24	1	34
Tek eklem	17	16	1	17
Çift eklem	7	7		14
Üç eklem	1	1		3
Total endoprotez+ Aşiloplasti (bilateral)	2	2		6
Total endoprotez+Revizyon	1	1		2
Total endoprotez+Kontraktür düzeltme	1	1		2
Aşiloplasti	4	2	2	4
Osteotomi	7	4	3	7
Kırık kemik internal fiksasyon	5	4	1	5
Radius başı rezeksiyonu	3	3		3
İlizarov atel takılması	4	3	1	4
Psödotümör çıkarılması operasyonu	2	2		2
Psödotümör çıkarılması+Osteotomi	1		1	2
Psödotümör çıkarılması+Aşiloplasti+Myotomi	1	1		3
Hemipelvektomi	2	2		2
Miyotomi	1		1	1
Artrodez	2	1	1	2
Kontraktür açma	1	1		1
Debridman	1		1	1
Cement uygulanması	1	1		1
Açık biyopsi	1	1		1
Bacak deformitesi operasyonu	1	1		1
Amputasyon	1	1		1
TOPLAM	98	85	13	123

Genel Cerrahi Girişimler

Toplamda 17 yıllık sürede 7 farklı hastaya 8 defa majör genel cerrahik girişim yapıldı. Hastaların tümü hemofili A nedeniyle takipteydi. Herhangi bir hastada inhibitör bulunmamaktaydı. İki çocuk hastanın ameliyatı çocuk cerrahisi, geri kalan 6 operasyon genel cerrahi tarafından gerçekleştirildi. Erişkin hastalardan 5'ine toplamda 6 defa majör genel cerrahi girişimi uygulandı. Orta hemofili A nedeniyle takipte olan bir hastaya 3 yıl ara ile iki farklı taraftan inguinal herni onarım operasyonu, 1 başka orta hemofili A nedeniyle takipte olan hastaya açık kolesistektomi operasyonu yapıldı. Ağır hemofili A nedeniyle takipte olan 2 hastaya 24 saatlik gözlem ve hemostaz planının hazırlanmasını da içeren tüm ameliyat öncesi hazırlıklar tamamlandıktan sonra apendektomi operasyonu yapıldı. Yine ağır hemofili A nedeniyle takipte olan 1 hastaya varikoselektomi, tek taraflı inmemiş testis çıkarılması ve eş zamanlı sünnet operasyonu yapıldı. Hastaların hiçbirinde ameliyat sırasında veya sonrasında izlemde komplikasyon görülmedi.

İki buçuk yaşındaki erkek hastaya iki taraflı orşiopeksi ve 3 aylık, serimizin en genç hastasına ise umblikal ve inguinal herni operasyonu yapıldı. Ameliyatların her ikisine de sünnet operasyonu eşlik ederken iki taraflı orşiopeksi ameliyatında eş zamanlı olarak intravenöz santral implant olan “port-a-cath” takıldı. Her iki hastada ağır hemofili A nedeniyle takipte idi. Ameliyat sırasında veya sonrasında herhangi bir komplikasyon görülmedi. Uzun süreli maruziyet nedeniyle iki buçuk yaşındaki hastaya ameliyat sonrasında FVIII konsantresi ile profilaksi başlandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalara uygulanan genel cerrahi girişimler

Ameliyatın Adı	Ameliyat sayısı	Çocuk Cerrahisi	Genel Cerrahi
Herni onarımı	3	1	2
İnguinal Herni	2		2
İnguinal ve Umblikal Herni+ sünnet	1	1	
Apendektomi	2		2
Orşiopeksi (bilateral)+ sünnet+ port-a cath takılması	1	1	
Varikoselektomi, inmemiş testis çıkarılması+ sünnet	1		1
Kolesistektomi	1		1
TOPLAM	8	2	6

Kulak Burun Boğaz operasyonları (KBB)

İzlemde toplamda 3 hastaya 3 kez kulak burun boğaz ameliyatı yapıldı. Hastaların üçü de 18 yaşın altında idi ve hiçbirinde inhibitör bulunmamaktaydı. Ağır hemofili B nedeniyle takipli olan 15 yaşındaki erkek hasta tonsillektomi, orta hemofili A nedeniyle takipte olan 9 yaşındaki erkek hasta adenoidektomi ve ağır hemofili A nedeniyle takipte olan 2.5 yaşındaki erkek hasta ise tonsillektomi ve adenoidektomi operasyonu geçirdi. Herhangi bir hastada ameliyat sırasında veya sonrasında komplikasyon görülmedi.

Ürolojik girişimler

İzlemde toplamda 3 hastaya 3 kez nefrolojik girişim yapıldı. Tümü hemofili A nedeniyle takipte olan erişkin hastalardı. Herhangibir hastada inhibitör bulunmamamktaydı. Biri ağır, biri orta hemofili A nedeniyle takipte olan ve kanadıkça faktör replasmanı alan 2 hasta nefrolitotomi, ağır hemofili A nedeniyle takipte olan ve sekonder proflaksi alan 1 hasta ventral kurvatur penil eğrilik düzeltme operasyonu geçirdi.

Nöroşürirjik girişimler

Hastalardan 2'sine kraniotomiye içeren nöroşürirjik operasyon yapıldı. Herhangi bir hastada inhibitör bulunmamamktaydı. Orta hemofili A nedeniyle takipte olan 31 yaşındaki erkek hasta sebep olduğu bası semptomları nedeniyle kraniotomi ve menengiom çıkarılması operasyonu geçirdi. Ağır hemofili A nedeniyle takipte olan ve olan 51 yaşındaki hastaya sağ frontoparietal kemikteki kitlenin eksizyonu ameliyatı yapıldı. Hastaların ameliyatlari sırasında veya sonrasında herhangibir komplikasyon görülmedi.

4.2. Hastalarda görülen komplikasyonlar ve özellikleri

Yapılan 114 operasyonun hiçbirinde ölüm veya hayatı tehdit eden komplikasyon görülmedi. Hemofili A hastalarının geçirdiği majör cerrahi girişimlerin 12 (%10.5)'sinde komplikasyon saptanırken Hemofili B hastalarının geçirdiği işlemlerde herhangi bir komplikasyonu görülmedi. Komplikasyonların 11'i ortopedik girişimler sonrasında görüldü (Tablo 4.6 ve 4.8). Diğer 1 komplikasyon ise ürolojik girişim sonrasında gelişti. Hastalara yapılan genel cerrahi, KBB, nöroşürirjik girişimlerde herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

4.2.1. Ortopedik girişimlerde saptanan komplikasyonlar

4.2.1.1. İnhibitör negatif olgularda

İnhibitör negatif olgulara toplamda 92 ortopedik girişim yapıldı. Bu işlemlerin 7'sinde komplikasyon görüldü. Toplamda 1 hastada kırık, 1 hastada izole kanama, 1 hastada kanama ve hemartroz, 1 hastada geçici inhibitör, kanama ve hematoma, 1 hastada izole enfeksiyon, 1 hastada geçici inhibitörün eşlik ettiği enfeksiyon ve 1 hastada kalıcı inhibitör gelişiminin eşlik ettiği kanama, hemartroz ve hematoma saptandı.

Kanama:

Hastaların 1'inde izole kanama komplikasyonu saptandı. Plazma kaynaklı faktör replasmanı ile sol diz TEP operasyonu geçiren orta hemofili A tanılı 40 yaşındaki hastanın 3. gününde dren yerinde beklenenden fazla miktarda olan kanama ek faktör replasmanı ile kontrol altına alındı. Hemoglobinde 3 g/dL düşüş nedeniyle hastaya ES verildi. Yedi yıl sonra hastanın ikinci operasyonu olan kolesistektomi sırasında böyle bir komplikasyon görülmedi.

Kanama ve hemartroz:

Ağır hemofili A nedeniyle takipli 20 yaşındaki erkek hastanın geçirdiği sağ diz TEP ve L diz kontraktür açma operasyonunun 20. gününde plazma kaynaklı faktör ile replasman tedavisine devam edilirken sağ dizinde dikiş yerinden yüzeysel kanama ve hemartroz gelişti. Ek faktör replasmanı, artroskopik ponksiyon ve ES verilmesi ile hemostaz sağlandı.

Kanama ve hematoma

Ağır hemofili A nedeniyle takipli 34 yaşındaki erkek hastanın plazma kaynaklı faktör replasmanı altında yapılan sağ kalça ve sol diz TEP operasyonunun post-op 8. gününde ciltte dikiş bölgesinden kanama ve kalça etrafında hematoma tesbit edildi. Ek faktör replasmanı ve ES replasmanı ile aynı 1 gün içinde hemostaz sağlandı. Hastada bu dönemde 20. günde kaybolan ve bir daha saptanmayan geçici inhibitör tesbit edildi.

Enfeksiyon

Ağır hemofili A tanısı ile takipli 36 yaşındaki hastaya, 9 yıl önce sol dizine takılan TEP'in enfekte olması nedeniyle, infüzyonla plazma kaynaklı faktör replasmanı ile yeni TEP takıldı. Bu işlem öncesinde uzun süre antibiyoterapi kullanılmasına rağmen yeni

takılan protezde de enfeksiyon devam etti. Faktör replasmanına rağmen operasyon bölgesinde nekroz ve defalarca ES ve TS verilmesini gerektiren kanamayla seyreden enfeksiyonu kontrol altına alınamadığından post-op 42. günde hastaya sağ bacak altından amputasyon yapıldı.

Ağır hemofili A tanılı, 72 yaşındaki erkek hastada, plazma kaynaklı faktör replasmanı desteği ile yapılan sağ ve sol diz TEP operasyonu sonrasında post-op 20. günde sağ diz protezinde enfeksiyon saptandı. Antibiyoterapi ile enfeksiyon kontrol alınamayınca eklem irrigasyonu ve ek faktör replasmanı yapıldı. Enfeksiyon kontrolü ancak eklem artrodezi ile sağlandı. Hastanın post-op 8. gününde saptanan geçici inhibitör 21. günde kayboldu ve bir daha görülmedi.

İnhibitör

Hastalarımızda 2'si geçici, 1'i kalıcı ve yüksek titreli olmak üzere toplamda 3 olguda inhibitör gelişimi saptadık.

Ağır hemofili A tanılı 28 yaşındaki hastanın rekombinant faktör ile yapılan sol diz TEP ameliyatı sonrasında 7. günde faktör replasmanına rağmen kanamanın devam etmesi üzerine bakılan inhibitör titresi 65 BU saptandı. Hastanın tedavisi aPCC ve rFVIIa'nın alterne kullanımı olarak değiştirildi. By-pass edici ajanlara rağmen uygun hemostaz sağlanamadığından ciltte kanama ve diz etrafında hematoma saptandı. Hastaya defalarca ES ve TS desteği verilmesi gerekti. Post op 21. günde sol diz post-op 26. gününde sağ dirseğinde hemartroz saptandı. By-pass edici ajanlarla kanama kontrolü sağlandı.

Kırık

Ağır hemofili A tanısıyla takipli sol ve sağ diz artroskobik sinoviektomi operasyonu geçiren ve plazma kaynaklı faktör replasmanı alan 10 yaşındaki hastada post-op 11. gününde düşme sonrasında sol ön kolda kırık saptandı. Hastaya ek faktör replasmanı ve kan bileşenleri verildi.

4.2.1.2. İnhibitör pozitif hastalarda görülen komplikasyonlar

İnhibitör pozitif olgularda 6 defa majör ortopedik girişim yapıldı. Bu operasyonların 4'ünde komplikasyon saptandı.

Kanama

Inhibitör pozitif hastalarda en sık görülen komplikasyon operasyonların 3'ünde görülen izole kanama idi.

Yüksek titreli inhibitör pozitifliği olan ağır hemofili A tanılı 14 yaşındaki erkek hastanın ilk cerrahi girişimi olan 3 majör ortopedik cerrahi (sağ pelvis psödotümör rezeksiyonu, sol diz hemstring serbestleştirme, sol aşıloplastisi) ve sünnet operasyonunun birlikte yapıldığı ameliyatda rFVIIa ile hemostaz sağlanırken operasyonun 3. 5. ve 19. günlerinde ek faktör replasmanına ihtiyaç duyacak şekilde pelvik bölgede sızıntı şeklinde kanaması oldu. Kanamalar ek faktör replasmanı ve kan bileşeni ile kontrol altına alındı.

Aynı hastanın yüksek titreli inhibitörünün sebat ettiği 3 yıl sonrasında geçirdiği sol psoas-abdomino-pelvic psödotümör operasyonu sırasında rFVIIa ile hemostaz sağlanmaya çalışılırken 24. saatde drenden masif kanaması saptandı. Hastada 4 gün içinde 20 ünite ES ve 24 ünite TS verilmesine neden olan bu kanama ek rFVIIa replasmanı ile kontrol altına alınamayınca iliak arter embolizasyonu yapıldı. Kanama ancak beşinci günden sonra kontrol altına alınabildi ve sonrasında rFVIIa ile faktör replasmanına devam edildi.

Ağır hemofili A nedeniyle takipli, 9 yıldır düşük titreli inhibitör pozitifliği olan ve haftada 2 gün 50 IU/kg/doz aPCC ile profilaksi alan 20 yaşındaki erkek hastanın ilk majör operasyonu olan 3 farklı eklemde 3 farklı ortopedik cerrahisini içeren sağ ayak artrodez, sol diz artroskopik sinoviektomi ve sol ayak başparmağı revizyonu ameliyatı sırasında aPCC ile hemostaz sağlanırken 48. saatde hemoglobin değerinde 2 gr/dL'lik bir düşüşe neden olan sol diz bölgesinde kanama tesbit edildi. Kanama, kan bileşeni transfüzyonu, rFVIIa ve aPCC'nin kombine kullanımı ile kontrol altına alındı. Hasta 7 gün boyunca kombine tedavi ile takip edildi. Sonrasında herhangi bir başka komplikasyon saptanmadı.

Kanama ve hemartroz

Orta hemofili A tanılı yüksek titreli inhibitörü bulunan 11 yaşındaki erkek hastanın aPCC ile yapılan sol ve sağ diz artroskopik sinoviektomi operasyonunu 3. gününde sağ diz dikiş bölgesinde kanama saptandı. Kombine by-pass edici ajan ile tedaviye rağmen hastanın sağ diz içi kanaması 5. ve 6. günlerde de sebat etmesi, şiddetli ağrı şikayetinin

düzelmemesi üzerine post op 9. ve 23. günlerde sağ dizine 2 defa artroskopik ponksiyon yapıldı. Sonrasında hastanın tedavisine 27 gün boyunca aPCC ve rFVIIa olarak devam edildi.

4.2.2. Ortopedi dışı ameliyatlarda saptanan komplikasyonlar

4.2.2.1. İnhibitör negatif olgularda

Ortopedik ameliyatlarda dışında komplikasyonun saptandığı tek cerrahi, ağır hemofili A nedeniyle takipli, kanadıkça faktör replasman tedavisi alan 34 yaşındaki erkek hastanın geçirdiği nefrolitotomi operasyonuydu. Hastanın ameliyat sonrası 4. saatde operasyon dreninde cerrahi olarak beklenenden fazla kanama saptandı. Cerrahi ekip tarafından bu kanama majör (beklenenden > % 50) olarak tarif edildi. Ek faktör replasmanına rağmen ilk 16 saatte Hb (hemogloblin) değerinde 3g/dL düşüşe neden olan ve ES transfüzyonu gerektiren kanama ancak 24. saatte kontrol altına alınabildi.

Tablo 4.6. Komplikeasyonların özellikleri

Operasyon no	Hasta yaşı	Hemofili tipi	Ameliyat tipi	Ameliyat yılı	Faktör infüzyonu	Komplikasyon	Kaçıncı gün	Tedavi
1.	10	A-ağır, inh (-)	L ve R diz ART	1997	Bolus, FVIII	Kırık	Post-op 11. gün	ES, TS ve ekstra FVIII
2.	11	A-orta, inh(+) yüksek titreli	L ve R diz ART	2001	Bolus rFVIIa	Kanama ve L diz hemartroz	Post op 3.,5.,6. günlerde	Eklem içi aspirasyon, artroskopik ponksiyon ES ve TS ekstra rFVIIa ve aPCC
3.	14	A-ağır, inh (+) yüksek titreli	Psödotümör, Aşiloplasti, myotomi	2002	Bolus rFVIIa	Kanama	Post-op 3. ve 5. Gün	Ekstra rFVIIA, ES ve TS
4.	36	A-ağır, inh (-)	L diz TEP	2003	İnfüzyon, FVIII	Diz üstü amputasyona neden olan enfeksiyon	Post-op 42. gün	Eklem irrigasyonu ve antibiyotik, ekstra FVIII, ES ve TS
5.	72	A-ağır, inh (-)	L ve R diz TEP	2004	Bolus FVIII	Artrodezle sonlanan enfeksiyon, geçici inhibitör	Post-op 20. gün	Eklem irrigasyonu, antibiyotik, ES, ekstra FVIII
6.	28	A-ağır, inh(-)	L diz TEP	2005	Bolus FVIII	İnhibitör gelişimi, hemartroz ve hematoma neden olan kanama	Post-op 7. gün	Ekstra FVIII, ES ve TS, rFVIIa ve aPCC
7.	17	A-ağır, inh (+) yüksek titreli	Psödotümör çıkarılması	2005	Bolus rFVIIa	Kanama	Post-op 1.,2.,3.,4. gün	Ekstra rFVIIa, ES
8.	40	A-orta, inh (-)	L diz TEP	2006	Bolus FVIII	Kanama	Post-op 3. gün	Ekstra FVIII, ES
9.	34	A-ağır, inh(-)	R kalça ve L diz TEP	2009	Bolus FVIII	Kanama, hematoma, geçici inhibitör	Post-op 20. gün	Ekstra FVIII, ES
10.	20	A-ağır, inh (+) yüksek titreli	Artrodez, ART, Revizyon	2010	Bolus rFVIIa	Kanama	Post-op 2. gün	Ekstra rFVIIa aPCC,ES
11.	20	A-ağır, inh (-)	R diz TEP, L diz kontraktür açma	2013	Bolus, FVIII	Kanama, hemartroz	Post-op 20. gün	Ekstra FVIII, artroskopik ponksiyon, ES
12.	34	A-ağır, inh (-)	Nefrolitotomi	2013	Bolus, FVIII	Kanama	Post-op 1. gün	Ekstra FVIII, ES

Hemofili B tanılı hiçbir hastada komplikasyon görülmedi fakat komplikasyon ve hemofili tipi arasındaki bu ilişki, hemofili B olan hastaların sayısı az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,190$). (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Hemofili tipi ve ameliyat sırasında komplikasyon görülme durumu ilişkisi

Hemofili tipi	Komplikasyon		P
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
Hemofili A	88 88,0%	12 12,0%	0,190
Hemofili B	14 100,0%	0 ,0%	
Total	102 89,5%	12 10,5%	

Ağır hemofili A hastalarında operasyonlarda % 11, orta hemofili A hastalarında ise operasyonlarda % 8.7 oranında komplikasyon saptandı (Tablo 4.8). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,549$).

Tablo 4.8. Hemofili düzeyi ve ameliyat sırasında komplikasyon görülme durumu ilişkisi

Hemofili Düzeyi	Komplikasyon		P
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
Ağır	81 89,0%	10 11,0%	0,549
Orta	21 91,3%	2 8,7%	
Total	102 89,5%	12 10,5%	

Proflaksi almayan hastalarda yapılan ameliyatlarda % 11,3 oranında komplikasyon gözlemlenirken, proflaksi alan hastalarda yapılan ameliyatlarda % 9,3 oranında komplikasyon saptandı (Tablo 4.9). Yapılan Fisher's Exact Test sonucuna göre farklılaşma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,502$).

Tablo 4.9. Proflaksi alma durumu ve ameliyat sırasında komplikasyon görülme ilişkisi

Proflaksi alıyor mu	Komplikasyon		P
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
Hayır	63 88,7%	8 11,3%	0,740
Evet	39 90,7%	4 9,3%	
Total	102 89,5%	12 10,5%	

Hastaların ihtiyaç duyduğu profilaktik faktör düzeyi ve ameliyatların cinsi açısından hastalar 3 farklı yaş grubunda incelendiğinde yaşları < 11 olan hastalarda komplikasyon oranı % 6.3, yaşları 11-18 olan hastalarda komplikasyon oranı % 15, 19 yaşın üstündeki grupta ise komplikasyon oranı % 10.3 oranında görülmüştür (Tablo 4.10). Yaş grupları arasındaki bu farklılaşma istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,690$)

Tablo 4.10. Yaş (<11, 12-18, >19) grupları ile komplikasyon görülme ilişkisi

Yaş	Komplikasyon		P
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
<11	15 93,8%	1 6,3%	0,690
11-18	17 85,0%	3 15,0%	
>19	70 89,7%	8 10,3%	
Total	102 89,5%	12 10,5%	

Hastaların profilaktik faktör temininde karşılaştıkları zorluklar ve ameliyat tekniklerindeki gelişmeler göz önüne alındığında yapılan ameliyatlar 3 farklı zaman diliminde incelenmiştir. Buna göre operasyonlarda görülen komplikasyon oranı 1996-2001 tarihleri arasında yapılan ameliyatlarda % 6.1, 2002-2007 tarihleri arasındaki ameliyatlarda %13, 2008-2013 arasında olan ameliyatlarda ise % 11.4 oranında saptanmıştır (Tablo 4.11). Ameliyat yılı grupları arasındaki farklılaşma istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,595$)

Tablo 4.11. Ameliyat tarihi (96-01, 02-07, 08-13 olarak üç grupta incelenecek) ve komplikasyon görülme ilişkisi

Ameliyat yılı	Komplikasyon		
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
1996-2001	31 93,9%	2 6,1%	0,595
2002-2007	40 87,0%	6 13,0%	
2008-2013	31 88,6%	4 11,4%	
Total	102 89,5%	12 10,5%	

Faktör konsantrisini bolus şeklinde alan hastaların ameliyatlarında % 10,6 oranında komplikasyon gözlenirken faktör konsantrisini devamlı infüzyon olarak alan hastalarda ise % 10 oranında komplikasyon gözlenmiştir (Tablo 4.12). Yapılan Fisher's Exact Test sonucuna göre farklılaşma istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,955$)

Tablo 4.12. Faktör verilmiş şekli ile komplikasyon görülme ilişki

Faktör verilmiş şekli	Komplikasyon		
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
iv bolus	93 89,4%	11 10,6%	0,955
devamlı infüzyon	9 90,0%	1 10,0%	
Total	102 89,5%	12 10,5%	

Hastalarda saptanan 12 komplikasyonların 11 tanesi ortopedik girişim 1 tanesi ise ürolojik girişimden sonra gerçekleşti. Ortopedi ameliyatlarında % 11,2 diğer ameliyatlarda ise % 6.3 oranında komplikasyon saptandı (Tablo 4.13). Fakat yapılan Fisher's Exact Test sonucuna göre farklılaşma istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,472).

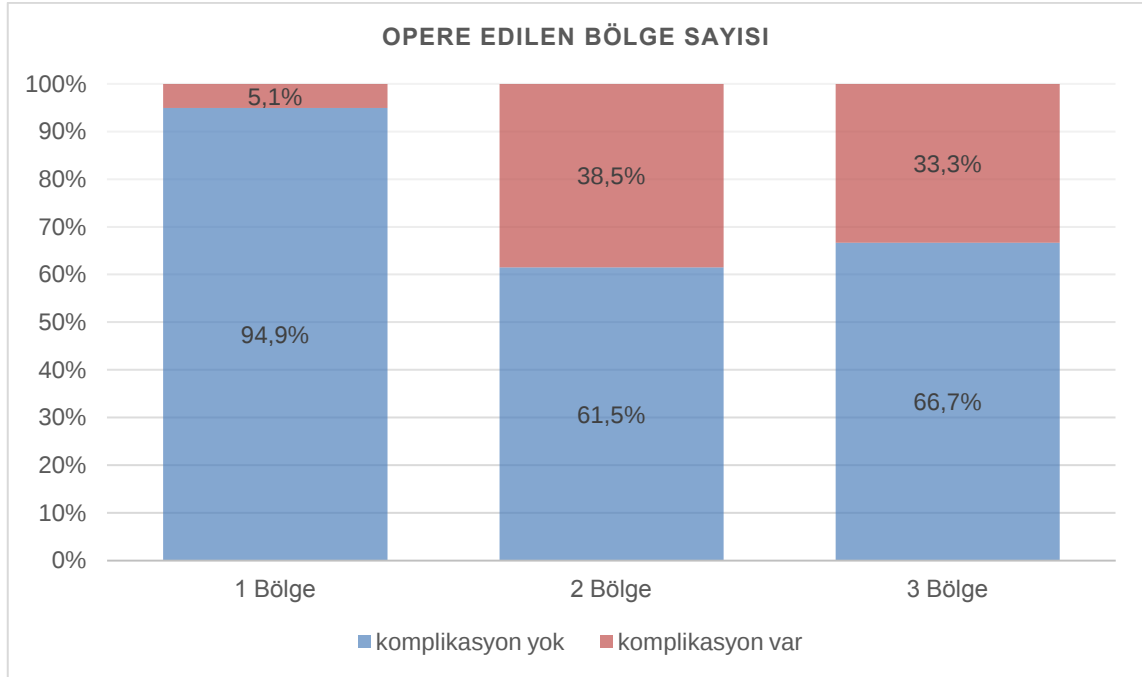
Tablo 4.13. Operasyon cinsi (ortopedi veya diğer) ile komplikasyon görülme ilişkisi

Operasyonun Cinsi	Komplikasyon		P
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
Ortopedi	87 88,8%	11 11,2%	0,472
Diğer	15 93,8%	1 6,3%	
Total	102 89,5%	12 10,5%	

Ortopedi ameliyatlarında tek bölgenin opere edildiği cerrahilerde % 5.1, 2 bölgenin opere edildiği ameliyatlarda % 38.5, 3 bölgenin opere edildiği ameliyatlarda ise % 33,3 oranında komplikasyon gözlenmiştir (Tablo 4.14). Yapılan Chi Square Test sonucuna göre birden fazla bölgenin opere edilen cerrahilerde komplikasyon görülme oranındaki farklılaşma istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). (Grafik 4.5)

Tablo 4.14. Ortopedi operasyonu geçiren hastalarda opere edilen bölge sayısı ile komplikasyon görülme ilişkisi

Opere edilen bölge sayısı	Komplikasyon		P
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
1	75 94,9%	4 5,1%	,000
2	8 61,5%	5 38,5%	
3	4 66,7%	2 33,3%	
Total	87 88,8%	11 11,2%	



Grafik 4.5. Ortopedik ameliyatlarda bölge sayısının komplikasyon gelişim üzerine etkisi

Sadece ortopedik girişimin yapıldığı operasyonlarda komplikasyon oranı % 10,9 iken ortopedi ile birlikte minör bir genel cerrahi operasyonunun yapıldığı hastalarda komplikasyon oranı % 16,7 saptanmıştır (tablo 4.15). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

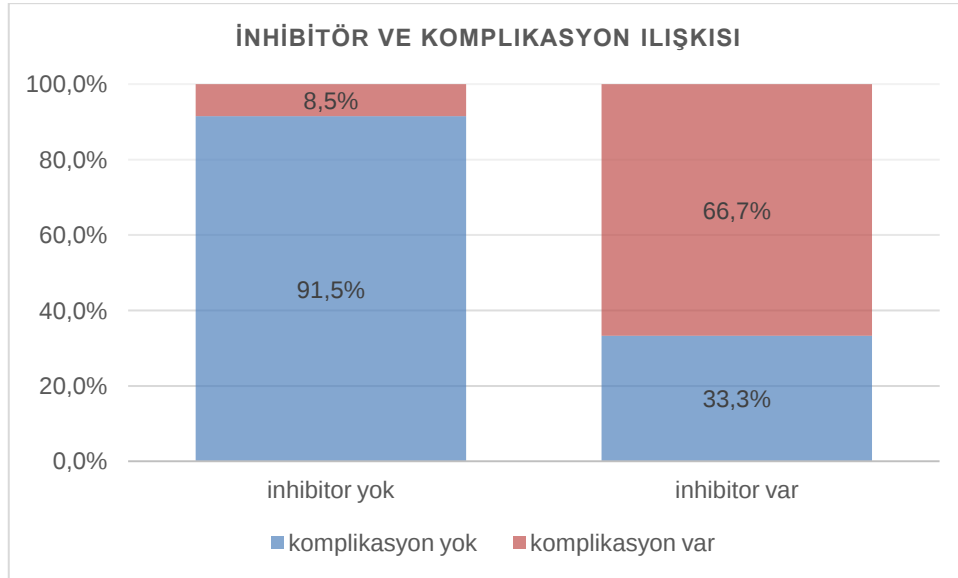
Tablo 4.15. Ortopedi ameliyatı /minör genel cerrahi girişimin birlikte yapıldığı ortopedi ameliyatı arasında komplikasyon görülme ilişkisi

Operasyon cinsi	Komplikasyon		p
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
Ortopedi	82 89,1%	10 10,9%	0,520
Ortopedi + Diğer	5 83,3%	1 16,7%	
Total	87 88,8%	11 11,2%	

İnhibitorsüz hemofili A hastalarında komplikasyon oranı % 8,5 iken bu oran inhibitör pozitif hemofili A hastalarında % 66,7 olarak saptanmıştır (Tablo 4.16 ve Grafik 4.6). Yapılan Fisher's Exact Test sonucuna göre farklılaşma istatistiksel olarak anlamlıdır. (p=0,002)

Tablo 4.16. Hemofili A tanılı hastalarda inhibitör varlığı ile komplikasyon görülme ilişkisi

İnhibitör	Komplikasyon		p
	komplikasyon yok	komplikasyon var	
yok	86 91,5%	8 8,5%	0,002
var	2 33,3%	4 66,7%	
Total	88 88,0%	12 12,0%	



Grafik 4.6. İnhibitör pozitifliği ile komplikasyon gelişme ilişkisi

Çok değişkenli İstatistiksel Analiz

İnhibitör varlığı, opere edilen bölge sayısının 2 ve üzerinde oluşu, hastanın profilaksi alması, ameliyat yılı, hasta yaş grubu, hemofili derecesi (ağır veya orta), operasyonun cinsi (ortopedik, ürolojik, KBB, genel cerrahi ve nöroşirürjik) değişkenleri aynı ortamda komplikasyon durumu üzerinde etkili olup olmadığı araştırıldığında (tablo 4.17).

Tablo 4.17. Çok değişkenli istatistiksel analiz

Eşitlikte değişkenler		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a	inhibitör varlığı	3,875	1,309	8,768	1	,003	48,186
	bölge sayısı (≥ 2)	1,234	,537	5,273	1	,022	3,435
	proflaksi alması	,265	,910	,085	1	,771	1,303
	ameliyat yıl grubu	-,318	,593	,288	1	,592	,727
	yas grubu	,054	,032	2,920	1	,087	1,056
	hemofili düzey	-,053	,416	,016	1	,899	,948
	operasyonun cinsi	-5,262	1,584	11,033	1	,001	,005

İnhibitör varlığı, bölge sayısı (≥ 2) ve operasyonun cinsi değişkenleri komplikasyon çıkma durumu üzerine etkili çıkmıştır.

Oluşturulan bu model bağımlı değişkenin %78,4'ünü açıklayabilmektedir. Oran oldukça yüksektir.

Tablo 4.18. İnhibitör varlığı, bölge sayısı >2 , operasyon cinsi komplikasyon gelişme üzerine etkisi

Eşitlikte değişkenler		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1a	İnhibitör varlığı	2,858	1,035	7,621	1	,006	17,425
	Bölge sayısı ≥ 2	1,179	,503	5,488	1	,019	3,252
	Operasyonun cinsi	-4,121	,881	21,862	1	,000	,016

Sadece inhibitör durumu, opere edilen bölge sayısı ve operasyon cinsi olan bir ortamda yine bu üç değişken komplikasyon durumu üzerinde etkili çıkmıştır. Parametrelerdeki bir birimlik değişim komplikasyon durumunda exp (B) kadar etkili olur. Yani en büyük etkiyi inhibitör varlığı yapmaktadır, hemen arkasından opere edilen bölge sayısı ve operasyon cinsi gelmektedir (Tablo 4.18).

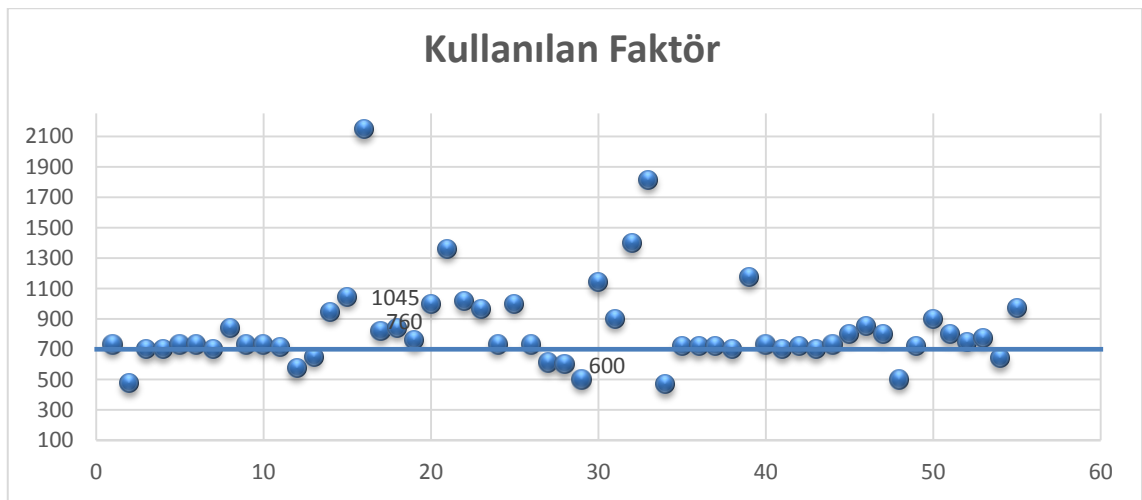
Oluşturulan bu model bağımlı değişkenin %76,7'sini açıklayabilmektedir. Oran oldukça yüksektir. Diğer parametrelerin açıklama oranında hemen hemen hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

4.3. Hastalarda ameliyatta kullanılan faktör miktarı

Her hasta için ameliyat öncesinde, hemofili tipi (A veya B), derecesi (orta/ağır), inhibitör varlığı ve geçireceği ameliyat doğrultusunda hemostaz planı düzenlendi (Tablo

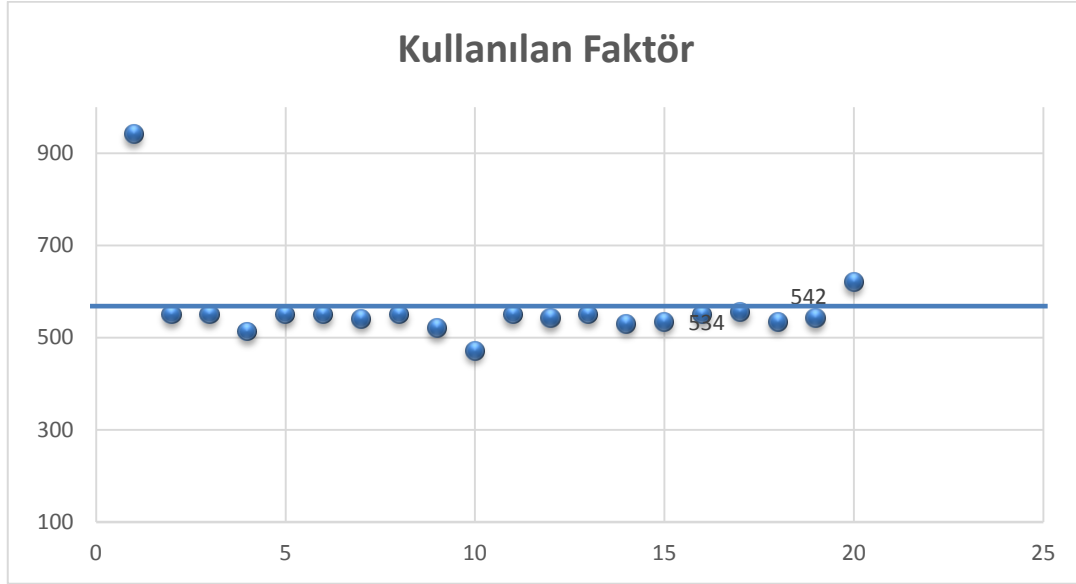
3.1 ve 3.2). Hastaların post-op rutin faktör kullanım süreleri deneyimlerimiz doğrultusunda artroskopik debridman ve artroskopik sinoviektomi ameliyatı geçirecek hastalar için 14 gün, geri kalan tüm hastalar için 21 gün olarak belirlendi. Ameliyat sırasında ve sonrasında cerrahın saptadığı kanama miktarına göre (tablo 3.3) hastalar ek faktör replasmanı ve/ya kan transfüzyonu aldılar. Buna göre hemostaz planına iyi cevap veren hastalar herhangi bir ek faktör veya kan bileşeni replasmanı almaz iken orta cevaplı olan hastalara ek faktör replasmanı, kötü cevaplı olan hastalara ise ek faktör ve kan bileşeni replasmanı verildi. Yapılan 114 majör cerrahi girişimin 69 (% 60,5)'unda hastalarda hemostaz planına iyi cevap alındı. Operasyonların 36'sında (% 31,6) hemostaza cevap orta düzeyde idi ve cerrahın tesbit ettiği normal hemostazlı bir hastaya göre hafif miktarda fazla olan kanama ameliyat sırasında veya sonrasında uygulanan ek faktör replasmanı ile kontrol altına alındı. Bu ameliyatların herhangi birinde hastaya kan bileşeni transfüzyonu yapılmasına gerek olmadı. Hastaların 9'unda (%7,9) hemostaza cevap kötü idi; faktör replasmanı ve kan bileşeni replasmanına neden olan bazı olgularda hematoma veya hemartrozun eşlik ettiği ciddi kanama komplikasyonu saptandı.

Ağır hemofili A olan hastaların geçirecekleri 56 operasyonda post-op 21. güne kadar toplamda 730 IU/kg olacak şekilde faktör replasman tedavisine devam edilmesi planlanmış ve bu operasyonların 26'sında bu dozun üzerinde faktör replasmanı (Grafik 4.7) verilmiştir (% 46,4)



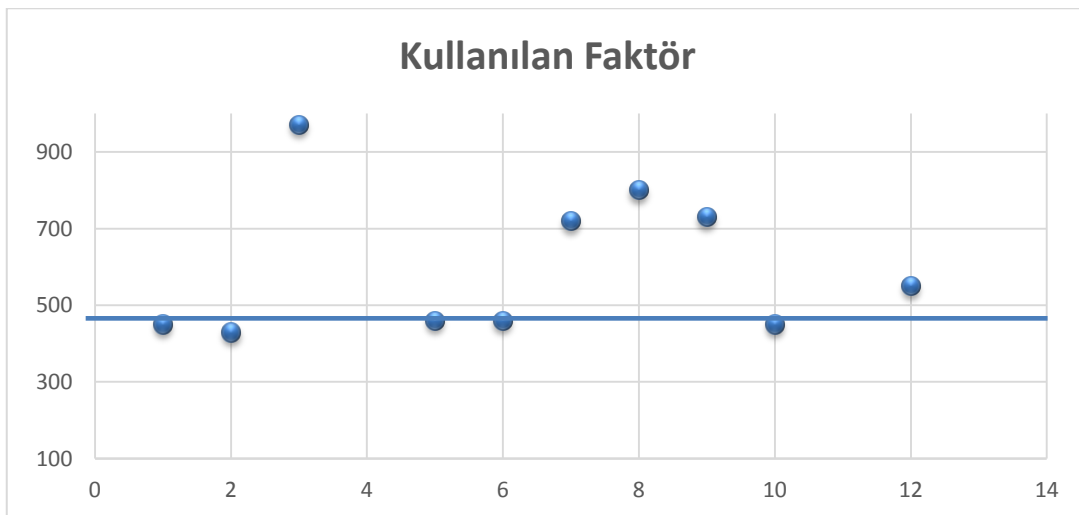
Grafik 4.7. Ağır hemofili A, 21 gün replasman alması planlanan hastaların faktör kullanımı

Ağır hemofili A olan hastaların geçirecekleri 20 operasyonda post-op 14. güne kadar faktör replasman tedavisine devam edilmesi ve toplamda 555 IU/kg faktör verilmesi planlanmış fakat 2 ameliyatta (% 10) planlanan faktör dozunun üzerinde replasman verilmiştir (Grafik 4.8).



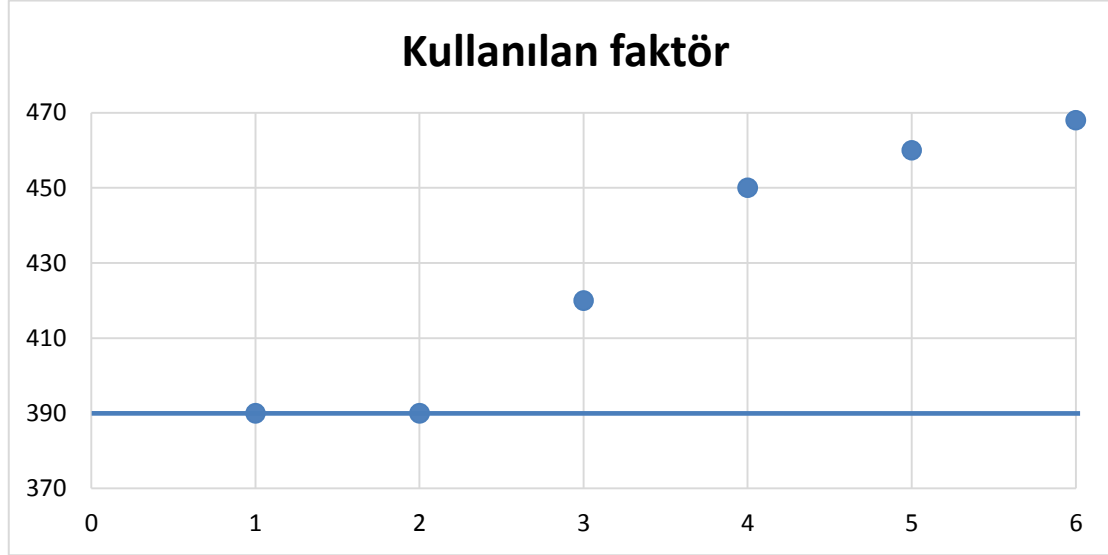
Grafik 4.8. Ağır hemofili A tanılı, 14 gün faktör replasman alması planlanmış hastaların faktör kullanımı

Orta hemofili A olan hastaların geçirdiği 12 operasyonda hastalara post-op 21. Güne kadar toplamda 460 IU/kg faktör verilmesi planlanmış fakat 7 adet ameliyatta (% 58.3) planlanan faktör büyüklüğünün üzerine çıkılmıştır (Grafik 4.9).



Grafik 4.9. Orta hemofili A tanılı, 21 gün replasman alması planlanmış hastaların faktör kullanımı

Orta hemofili A tanılı hastaların geçirecekleri 6 operasyonda 14 gün boyunca; toplamda 390 IU/kg faktör replasmanı almaları planlandı fakat hastaların 4'ünde (% 66,7) bu değerin üzerine çıkıldı (Grafik 4.10).



Grafik 4.10. Orta hemofili A tanılı 14 gün replasman alması planlanmış hastaların faktör kullanımı

Ağır hemofili B tanılı hastaların geçirecekleri 8 operasyon sonrasında post-op 21. güne kadar; toplamda 1220 IU/kg, ağır hemofili B nedeniyle takipte hastaların geçirecekleri 2 operasyonda post-op 14. güne kadar; toplamda 940 IU/kg, orta hemofili B tanısı ile takipte hastaların geçirecekleri 4 operasyonda ise post-op 4. güne kadar; toplamda 820 IU/kg faktör replasman tedavisi verilmesi planlandı ve tüm hastalarda bu replasman ile iyi hemostaz sağlandı.

İnhibitör pozitif 4 hastanın geçirdiği 6 operasyonun hiç birinde planlanan düzeyde faktör konsantresi ile uygun hemostaz sağlanamadı; 4 hastaya ek faktör replasmanına ek olarak kan bileşeni replasmanı, 2 hastaya ise sadece ek faktör replasmanı verildi.

Hemostaz kontrolü orta ve kötü olan operasyonlardaki faktör tüketim artışı, planlanan dozun % 30 ve altında ise bu artış makul sınırlar içinde kabul edildi. Ameliyat sırasında ve sonrasında faktör tüketimi planlanan düzeyin % 30'unun üzerinde saptanan operasyonlar ise faktör ihtiyacının anlamlı olarak arttığı girişimler olarak değerlendirildi.

Hastaların geçirdikleri operasyonların yıllara göre dağılımı ve özellikle son yıllarda kombine cerrahilerin birlikte yapılması göz önüne alındığında faktör tüketimi

6 yıllık periyotlarda 3 farklı grupta değerlendirildi. Kullanılan faktör miktarı yıllar içinde artış göstermekte, özellikle son 6 yıllık zaman diliminde anlamlı faktör tüketimi % 31.6 değerine yükselmektedir (Tablo 4.19). Fakat yıllar içinde faktör ihtiyacındaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0.077)

Tablo 4.19. Faktör kullanımında anlamlı artışın yıllara göre değerlendirilmesi

Ameliyat yılı	Faktör kullanımı		P
	Normal-Makul	Anlamlı artmış	
1996-2001	30 90,9%	3 9,1%	0,077
2002-2007	35 76,1%	11 23,9%	
2008-2013	24 68,6%	11 31,4%	
Total	89 78,1%	25 21,9%	

Kullanılan faktör miktarı ortopedi ve diğer ameliyatlar olarak değerlendirildiğinde de operasyonlar arasında faktör tüketimi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Operasyonların cinsinin faktör kullanımında artış ile ilişkisi

Operasyonların Cinsi	Faktör kullanımı		P
	Normal-Makul	Anlamlı artmış	
Ortopedi	77 78,6%	21 21,4%	0,484
Diğer	12 75,0%	4 25,0%	
Total	89 78,1%	25 21,9%	

Ortopedi ameliyatları kendi içinde tek bölge veya birden fazla bölgenin operasyonunun yapıldığı cerrahiler olarak değerlendirildiğinde birden fazla bölgenin

etkilendiği operasyonlarda faktör tüketiminde tek bölgeye göre 2 kat artış saptandı (Tablo 4.21) fakat bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,07).

Tablo 4.21. Ortopedi ameliyatlarının opere edilen bölge sayısı ile faktör kullanımında artış ilişkisi

Opere edilen bölge	Faktör kullanımı		p
	Normal-Makul	Anlamlı artmış	
1 bölge	65 82,3%	14 17,7%	0,070
1'den fazla bölge	12 63,2%	7 36,8%	
Total	77 78,6%	21 21,4%	

Ortopedi ameliyatları kendi içinde ameliyat cinsine göre (artroskobik sinoviektomi, total endoprotez, psödotümör çıkarılması, osteotomi, ilizarov atel takılması ve kırık kemik internal fiksasyonu) incelendiklerinde istatistiksel olarak faktör tüketiminde anlamlı artış operasyonların herhangi birinde saptanmadı (Tablo 4.22, Tablo 4.23, Tablo 4.24, Tablo 4.25) Total endoprotez ve Psödotümör çıkarılması operasyonunda faktör tüketiminde diğer ortopedik girişimlere göre artış saptansa da bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.054 ve p: 0,2).

Tablo 4.22. TEP operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi

Operasyon adı	Faktör tüketimi		P
	Normal-Makul	Anlamlı artmış	
TEP	19 65,5%	10 34,5%	0,054
Diğer	70 82,4%	15 17,6%	
Total	89 78,1%	25 21,9%	

Tablo 4.23. Pseudotümör çıkarılması operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi

Operasyon adı	Faktör tüketimi		P
	Normal-Makul	Anlamli artmiş	
PSUEDO	2 50,0%	2 50,0%	0,202
Diğer	87 79,1%	23 20,9%	
Total	89 78,1%	25 21,9%	

Tablo 4.24. Osteotomi operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi

Operasyon adı	Faktör tüketimi		p
	Normal-Makul	Anlamli artmiş	
OSTEO	6 85,7%	1 14,3%	0,521
Diğer	83 77,6%	24 22,4%	
Total	89 78,1%	25 21,9%	

İlizarov atel takılması ve internal fiksasyon ameliyatının herhangi birinde faktör tüketiminde anlamli artış saptanmadı fakat bu değer istatistiksel olarak anlamli değildi (p: 0.128).

Tablo 4.25. İlizarov atel takılması ve internal kemik fiksasyonu operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi

Operasyon adı	Faktör tüketimi		p
	Normal-Makul	Anlamli artmiş	
ILIZAROV+FIX	8 100,0%	0 ,0%	0,128
Diğer	81 76,4%	25 23,6%	
Total	89 78,1%	25 21,9%	

Artroskopik sinoviektomi operasyonlarında planlanan miktarın %30'undan fazla faktör kullanımı ameliyatların sadece % 6. 5'inde saptandı (Tablo 4.26). Bu değer, diğer ortopedik operasyonlarla kıyaslandığında düşüktür ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.01).

Tablo 4.26. Artroskopik Sinoviektomi operasyonlarının faktör kullanımında artış ile ilişkisi

Operasyon adı	Faktör tüketimi		p
	Normal-Makul	Anlamlı artmış	
ART	29 93,5%	2 6,5%	0,010
Diğer	60 72,3%	23 27,7%	
Total	89 78,1%	25 21,9%	

5. TARTIŞMA

Hemofilik hastalarda birçok girişimsel ve cerrahi işlem güvenli olarak gerçekleştirilse de faktör konsantresi ile replasman tedavisinin uygun seviyesi ve süresi kesin bir şekilde saptanmamıştır. Faktörün bolus veya devamlı infüzyonla verilmesi, hastaların yatarak veya ayaktan tedavi edilmesi, ameliyat sırasında ve sonrasında hastaların takibinin klinik kanama veya plazma faktör düzeyi ile yapılması protokolden protokole değişmektedir. Merkezler, kendine özel öneriler ve faktör replasman protokolleri yayınlamasına rağmen kanama komplikasyonunu tamamen engelleyecek bir protokol henüz belirlenememiştir.

Kendi merkezimizde hemofilik hastaların operasyonlarında kullandığımız hemostaz planını değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak 18 yılda yapılan majör cerrahi girişimleri inceledik. İnhibitör negatif hemofiliklerde gerçekleştirilen 108 operasyonda hastalara, pre-op faktör düzeyi % 80, ilk 3 gün boyunca % 80-120, 4-7. günler arasında ağır hemofiliklerde % 70-80, orta hemofiliklerde % 40-50, sonrasında 2 veya 3 hafta boyunca ağır hemofiliklerde % 40-50, orta hemofiliklerde % 10-20 olmasını hedefleyecek şekilde faktör replasmanı verilmişti. Tüm hastalarda ameliyat öncesi faktör düzeyi bakılmış ve inhibitör varlığı tetkik edilmişti. Fakat ameliyat sırasında veya sonraki günlerde rutin olarak faktör düzeyine bakılmadığından hastaların plazma faktör düzeylerini belirleyemedik. İnhibitör pozitif 2 hastanın 4 operasyonunda, ilk 24 saat 2 saatde bir, 2. ve 3. gün 3 saatde bir, 4-14. günler arasında 4 saatde bir ve 14-21. günler arasında 6 saatde bir 90-120 µg/kgdoz rFVIIa ve inhibitör pozitif 2 hastanın geçirdiği 2 operasyonda ilk 3 gün 150 IU/kg/gün (3 dozda), 4-21 günler arasında 100 IU/kg/gün (2 dozda) aPCC ile hemostaz planlanmıştı. Hastalarımızda faktör replasmanından sonra trombin jenerasyon testi veya tromboelastografi yapılmadığından faktör etkinliğini tam olarak değerlendiremedik.

Hastalarımızda yapılan 114 operasyonda 12 adet komplikasyon saptadık (% 10.5). Komplikasyon varlığının, hemofili tipi, ameliyat tarihi, hastaların yaşları, operasyon cinsi, aynı operasyonda bir veya daha fazla cerrahi işlemin birlikte yapılması, inhibitör varlığı ve faktör verilmiş şekli ile ilişkisini araştırdık ve literatürdeki verilerle karşılaştırdık.

Çalışmamızda hastalara 18 yıl boyunca yapılan operasyonları, yıllar içinde muhtemel faktör tüketiminde artış ve ameliyat tetkiklerindeki gelişmeler göz önüne alındığında 3 farklı zaman diliminde inceledik. Literatürde Lofqvist ve arkadaşları 20 yıllık sürede, 66 hemofilik hastada yapılan 98 ortopedik cerrahiye kendi içinde 10 yıllık 2 farklı zaman diliminde incelemiş, ilk 10 yıllık periyotta diz sinoviektomi ve aşıloplasti ameliyatı, ikinci 10 yıllık dönemde ise radius başı diseksiyonu ile birlikte dirsek sinoviektomisi ve total kalça protezi ameliyatının ağırlıkla yapılan ameliyat olduğunu, ayrıca ikinci 10 yıllık dönemde cerrahiye duyulan ihtiyacın azaldığını ve operasyon geçiren hastaların yaş ortalamasının arttığını ortaya koymuştur (130). Bu durumu, faktör replasmanı tedavisi ile hemofilik artropatinin ve dolayısıyla ameliyat ihtiyacının engellendiği görüşü ile açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda yıllar arasında ameliyat sayısında ve tipinde anlamlı bir fark saptanmadı. Ameliyat yılı grupları arasındaki farklılaşma istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p=0,595$)

Hemofili tipinin operasyon başarısı üzerine etkisi tartışmalıdır. Hemofili B tanılı hasta sayısı az olduğundan genelde çalışmalar hemofili A hastalarının çoğunlukta olduğu geniş seriler şeklindedir. Hemofili B hastalarının geçirdiği cerrahileri inceleyen nadir çalışmaların ilkinde plazma kaynaklı faktör konsantresi ile yapılan 13 majör girişimin herhangi birinde yan etki veya kanama komplikasyonu saptanmamıştır (131). Schulman ve arkadaşlarının plazma kaynaklı FIX konsantresi ile 10 hemofili B tanılı hasta üzerinde yaptıkları operasyonda sadece 1 hastada tromboflebit saptanmış, Hoots ve arkadaşlarının prospektif çalışmalarında ise devamlı infüzyonla plazma kaynaklı faktör ile opere olan 25 hastanın sadece 1'inde kanama saptanmıştır (132, 133). Retrospektif başka bir çalışmada 20 hemofili B hastasının plazma kaynaklı FIX konsantresi ile geçirdiği 29 ameliyat sonrasında 2 olguda kan replasmanının gerektirecek kanama (% 6.9), 2 olguda da enfeksiyon (% 6.9) komplikasyonu saptanmıştır (134). Çalışmamızda 9 hastada yapılan 14 majör cerrahi girişimde herhangi bir komplikasyon saptanmadı. Bu veri literatür ile uyumludur. Hemofili tipi ile komplikasyon görülmesi arasında, hemofili B hasta sayısı A ile kıyaslandığında çok düşük olduğundan istatistiksel olarak bir ilişki kurulamadı ($p: 0.190$).

Hastalarımızın az bir kısmında devamlı infüzyon ile faktör replasman tedavisi verdik. Bolus infüzyonun mu yoksa devamlı infüzyonun mu etkili ve güvenli olduğu tartışma konusudur. Operasyonlarda plazma faktör düzeyini optimal seviyede tutacak

güvenli ve etkili faktör replasman şeklini belirlemek için Batorova ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çalışmada sürekli infüzyon ile gerçekleştirilen operasyonlarda bolus infüzyonla kıyaslandığında kan transfüzyon ihtiyacının azaldığı, nadir plazma düzeylerinin daha yüksek olduğu ve daha az faktör tüketimi olduğu gösterilmiştir (135). Hemofili A tanılı 40 hastada yapılan 33'ü ortopedik, toplamda 43 operasyonun değerlendirildiği prospektif çalışmada 18 adet devamlı infüzyonla faktör replasmanı verilen operasyonda herhangi bir kanama saptanmazken bolus infüzyon ile gerçekleştirilen 25 operasyonun 3'ünde kanama komplikasyonu saptanmış fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Yine Batorova ve arkadaşlarının, 13 hemofili tedavi merkezinde 1993-2008 yılları arasında 742 hastada devamlı infüzyonla faktör replasman tedavisinin yapıldığı 1079 operasyonu değerlendirdikleri derlemelerinde hastaların tümünde ameliyat sırasında hemostaz iyi veya mükemmel olarak belirtilmiş, ameliyat sonrası kanama oranı % 1.8 ve hastalarda inhibitör gelişme oranı % 1.2 olarak saptanmıştır (136).

Bizim çalışmamızda 114 operasyonun sadece 10 tanesinde devamlı infüzyonla faktör replasmanı sağlanırken kalan 104 tanesinde bolus infüzyon ile replasman sağlandı. İnfüzyonla replasman alan 1 olgumuzda kanama komplikasyonu (%10) saptanırken bolus infüzyonla replasman alan 11 olgumuzda (%11, 6) komplikasyon saptandı. Yapılan multivariate analizde komplikasyon açısından bu iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.955).

Hemofilik hastalarda özellikle erişkin dönemde kuşkusuz en sık yapılan operasyon ortopedik girişimlerdir. Kanama bozukluğu olmayan hastalarda bile bu ameliyatlarda % 5.4 oranında kanama komplikasyonu taşıdığı göz önüne alındığında bu hastaların cerrahileri diğer operasyonlara göre daha dikkatli takip edilmelidir (137). Literatürde operasyonlardaki komplikasyon oranları zaman içinde değişmektedir. Hemofili A tanılı 163 hastada yapılan 194'ü ortopedik toplam 350 operasyonun değerlendirildiği, 1985 yılında yayınlanan makalede hastaların % 23'ünde, diz ameliyatlarının ise % 40'ında kanama komplikasyonu saptanmıştır (138). Bu yayından 2 sene sonra literatürde yerini alan ve retrospektif 24 senelik operasyonun değerlendirildiği bir başka çalışmada, 147 hastada yapılan 54'ü ortopedik 196 operasyonda, hemofili A'lı hastaların % 23'ünde, hemofili B tanılı hastaların ise % 12.5'inde kanama komplikasyonu saptanmıştır (139). Bushan ve arkadaşlarının 1994

yılında yayınladıkları retrospektif bir başka çalışmada 14'ü ortopedik 26 operasyonda kanama oranı %26.9 saptanmış ve 1 hasta (% 3.8) muhtemel kalp krizi nedeniyle hayatını kaybetmiştir (140). Dingli ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları 28 hemofili A tanılı hastada yapılan 25'i ortopedik 35 operasyonda ameliyatların % 14'ünde, Stieltjes ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları 16 hemofilik hastada yapılan 20 cerrahi girişimin % 20'sinde kanama komplikasyonu (141, 142) saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları 9 hastada yapılan eksternal fiksasyonun bildirildiği çalışmada 1 hasta (% 11.1) post-op inhibitör gelişimi sonrasında kanama ve enfeksiyonun eşlik ettiği komplikasyon nedeniyle kaybedilmiştir (143). Miles ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları 34 total kalça artroplastisini içeren çalışmalarında ise hastalarda per-operatuvar herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır (144). Hermans ve arkadaşlarının 27 yıllık hemofilik hastalarda yapılan cerrahi girişimleri değerlendirdikleri review'da 1114 hemofilik hastada yapılan 707'si ortopedik toplamda 1328 girişimde kanama komplikasyonu 131 (% 9.9) olarak tesbit edilmiştir (110). Hastalarımızda görülen komplikasyon sayısı literatür verileri ile uyumludur. Saptanan 12 komplikasyonun 11'i ortopedik girişimlerden sonra görüldü. Komplikasyonların ortopedik operasyonlardan sonra görülme oranı yüksek olarak (% 91.7) gözükse de komplikasyon-cerrahi cinsi ilişkisinin değerlendirildiği bivariate analizde bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p:0.472). Komplikasyonların 4'ü inhibitör pozitif hastaların operasyonu sırasında saptandı. İnhibitör negatif 108 operasyonda 8 adet komplikasyon saptandı. İnhibitör negatif hastalarda komplikasyon oranı % 7.4 olarak belirlendi. Bu oran literatür ile uyumludur. Hastalarımızın bir kısmında aynı anda birden fazla ortopedik girişim, bir kısmında ise ortopedik girişim ile eş zamanlı bir başka minör cerrahi girişim (katater takılması, sünnet operasyonu) yapılmıştı. Aynı anda minör cerrahi girişim yapılanlarda komplikasyon riskinde herhangi bir artış saptanmaz iken (p: 0.52), birden fazla ortopedik cerrahi girişim ile komplikasyon gelişmesi ilişkisi yapılan bivariate analizde istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0.000).

Tablo 5.1. Ortopedi operasyonu geçiren hastalarda opere edilen bölge sayısı ile komplikasyon görülme ilişkisi

		Komplikasyon		P
		komplikasyon yok	komplikasyon var	
Opere edilen bölge sayısı	1 Bölge	75 94,9%	4 5,1%	,000
	2 Bölge	8 61,5%	5 38,5%	
	3 Bölge	4 66,7%	2 33,3%	
Total		87 88,8%	11 11,2%	

Hastalarımızda operasyon cinsinin komplikasyon üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla operasyonlar, vaka sayısı arasındaki fark nedeniyle ortopedik ve ortopedi dışı (genel cerrahi, KBB operasyonu, ürolojik girişim, nöroşirürjik girişim) olarak 2 gruba ayrıldı.

Genel cerrahi girişimleri ortopedik işlemten sonra hemofilik erişkinde en sık yapılan operasyondur. Çalışmamızda da 114 operasyonun 8'i (%7) genel cerrahi işlemleri idi. Bu işlemin 2'si çocukluk döneminde yapılmıştı. Operasyonların herhangi birinde kanama komplikasyonu saptamadık. Literatürde Brown ve arkadaşlarının, 22 erişkin hemofilik hasta üzerinde yapılan 23 genel cerrahi işlemi bildirdikleri makalelerinde 2 hastada masif kanamaya bağlı ölüm (%9), 4 hastada kanama (%18) komplikasyonu (145), Bastonius ve arkadaşlarının 43 hemofilik çocuk ve erişkin hastada yapılan 68 operasyonu bildirdikleri çalışmada hastaların 3'ünde kanama (% 4,4), 1'inde ise (% 1,47) inhibitör gelişimini saptanmıştır (146). Goldmann ve arkadaşlarının 55 hemofilik hasta ile aynı yaş ve cinsiyete sahip, aynı genel cerrahi operasyonunu geçirmiş sağlıklı popülasyonu karşılaştırdığı retrospektif çalışmada ameliyat süresi, kan transfüzyonu ihtiyacı ve ameliyat sonrası başarı açısından her iki grup arasında herhangi bir fark tesbit edilmemiştir (147). Her iki grupta da majör bir komplikasyon görülmezken 3 hemofilik hastada (% 5.5) ve kontrol grubundan 1 hastada sekonder minör kanama saptanmıştır fakat bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sadece apendektomi, inguinal herni tamiri ve hemoroidektomi

operasyonu geçiren hemofilik hastaların kontrol grubuna göre hastanede yatış süreleri uzun saptanmıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısı az olduğundan genel cerrahi operasyonları ortopedi dışı operasyonlar şeklinde grup içinde değerlendirildi; bu grubun komplikasyon gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0.472).

Hastalarımızda 3 KBB operasyonun yapıldı; bunların hepsi çocuk hastalarda gerçekleştirildi. Kanama bozukluğu olmayan çocukların % 2-7'sinde tonsillektomi ve/ya adenoidektomi operasyonu sonrasında kanama olacağı göz önünde bulundurulduğunda (148) bu ameliyatların hemofilik hastalar için kanama açısından dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Hemofilik çocuk hastalarda tonsillektomiye içeren 3 farklı tek merkezli retrospektif çalışmada sırasıyla 24 operasyonun sadece 1'inde, 10 operasyonun hiçbirinde ve 10 operasyonun 1'inde post-op kanama tesbit edilmiştir (149, 150, 112). Serimizde 114 operasyon sırasında sadece 3 çocuk hastada (% 2.63) tonsillektomi/adenoidektomi operasyonu gerçekleştirildi. Hastaların herhangi birinde komplikasyon görülmedi. Bu oranın hemofilik olmayan hastalarla kıyaslandığında bile düşük olmasına rağmen hasta sayımız az olduğundan böyle bir sonucun çıkarılması doğru olmayacaktır. Vaka sayımız az olduğundan tonsillektomi/adenoidektomi operasyonları ortopedi dışı operasyonlar şeklinde grup içinde değerlendirildi. Yapılan bivariate analizde ortopedi dışı operasyonlar ve komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0.472).

Çalışmamızda 114 operasyonun sadece 3 tanesi ürolojik girişimdi. Hastalardan 2'sine (%2.63) nefrolitotomi ve 1 tanesine ventral penil kurvatur düzeltme operasyonu yapılmıştı. Literatürde de ürolojik operasyonların sayısı kısıtlıdır; çoğunlukla vaka sunumları yer almaktadır. Literatürde en geniş hasta sayısına sahip çalışma Rogenhafur ve arkadaşlarının 26 yıllık, 37 hemofilik hasta ve aynı yaş, cinsiyet, altta yatan hastalığa sahip kontrol grubunun geçirdiği transüretal prostat cerrahisi (TURP), transüretal mesane cerrahisi (TURB) ve transrektal prostat biyopsisi ameliyatlarını komplikasyon, kanama, ameliyat süresi ve hastanede yatış süresi açısından karşılaştırıldığı retrospektif çalışmadır (151). Hemofiliklerde hastanede kalış süresi TURP ve TURB operasyonlarında anlamlı oranda uzun bulunmuştur. Hemofili tanılı hasta grubunda 3 operasyonda kanama (% 8.1) ve 2 operasyonda (% 5.4) pıhtı oluşumu saptanmış fakat bu komplikasyonlar kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kural ve arkadaşları, hemofili A nedeniyle takipte olan 2 taraflı renal

kalkül nedeniyle sıkça hematüri atağı geçiren ve böbrek fonksiyon testleri bozulmaya başlayan 50 yaşındaki hemofili A tanılı erkek hastaya 2 yıl ara ile yaptıkları sağlı ve sollu perkütan nefrolitotomi operasyonunun ilkinde herhangi bir komplikasyon saptanmazken 2 yıl sonra diğer böbreğe yapılan işlemde kanama post-op subkapsüler kanamaya komplikasyonu saptanmıştır (152). Çalışmamızda 114 operasyonun 3'ü ürolojik girişimdi. Bir orta ve 1 ağır hemofili A nedeniyle takipli 2 hastaya perkütan nefrolitotomi, 1 ağır hemofili A nedeniyle takipli hastaya ventral penil kurvatur eğrilik düzeltme operasyonu yapılmıştı. Nefrolitotomi operasyonlarının 1'inde (% 3.3) kanama komplikasyonu saptandı. Ağır hemofilik hastanın operasyonunun post-op 1. gününde nefrostomi kataterinde saptanan aşırı miktarda kanama ek faktör replasmanı ile kontrol altına alındı ve hemoglobinde 3 g/dL düşüş nedeniyle hastaya ES verildi. Çalışmamızdaki hasta sayısı az olduğundan ürolojik girişimler ortopedi dışı operasyonlar şeklinde grup içinde değerlendirildi. Yapılan bivariate analizde ortopedi dışı operasyonlar ve komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0.472).

Çalışmamızda en az sayıda yapılan operasyon sadece 2 olguda uygulanan nöroşirürjik girişimdi. Az sayıda veri olması literatürle de uyumlu idi. Hemofilik hastalarda nöroşirürjik girişimler neredeyse tamamen spontan veya travma sonrası oluşan subdural hematoma, parankim içi kanamalar ve kanama sonrası oluşan psödotümörlerle ilgilidir. Literatürde hemofili komplikasyonu dışında altta yatan başka bir hastalık nedeniyle nöroşirürjik girişim geçiren hastalarla ilgili geniş hasta sayısı olan herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Veriler merkezlerin yayınladığı vaka sunumları ile sınırlıdır. Saito ve arkadaşları hemofili A nedeniyle takipli aynı zamanda AVM bulunan ve beyin parankimine kanama ile başvuran hastalarına yaptıkları hemikraniotomi ve serebroventriküler drenaj sonrasında herhangi bir komplikasyon saptanmamış (153). Hemofili A nedeniyle takipli, inhibitörü negatif 1 orta ve 1 ağır hastamızın geçirdiği kraniotomi operasyonu sırasında herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Çalışmamızdaki hasta sayısı az olduğundan nöroşirürjik girişimler ortopedi dışı operasyonlar grubu içinde değerlendirildi. Yapılan bivariate analizde ortopedi dışı operasyonlar ve komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0.472).

Yapılan operasyonları yaşa göre hastaların ihtiyaç duyacağı faktör miktarı veya operasyonun cinsi değişebileceğinden 3 farklı grupta (<11 yaş, 11-18 yaş, >18 yaş) inceledik ve verilerimizi literatür ile karşılaştırdık. Çocuk hemofilik hastalarda ameliyatların büyük kısmını ortodontik işlemler, sünnet operasyonları, katater takılması ve adeno-tonsililektomi işlemleri oluşturur (154). Bizim çalışmamızda sünnet operasyonları, katater takılması gibi minör cerrahi işlemler dahil edilmedi. Ortopedik cerrahiler çocuk hastalarda nadiren yapılır ve eldeki veriler bu yüzden vaka sunumlarından ibarettir. Literatürdeki nadir geniş serili çalışmalarda; Journeycare ve arkadaşları 20 pediatrik hemofilik hastada yaptıkları 28 artroskopik sinoviektomi operasyonda sadece 1 hastada (% 5) kanama komplikasyonu, Dunn ve arkadaşlarının, 44 hemofilik peditarik hastada uyguladıkları 69 artroskopik sinoviektomi operasyonunda ise 2 adet psödoanevrizma ve pulsasyon veren kitle oluşumunu içeren komplikasyon (%2.9) saptamıştır (155, 156).

Çocuk hastalarımıza yapılan 36 cerrahi işlemin 30'u (%83) ortopedik girişimlerdi. Otopedik işlemlerin operasyonların büyük kısmını oluşturmalarının nedenleri;

- 1.) Çalışmamıza sadece yapılan majör cerrahi girişimleri dahil edildi. Katater takılması, diş çekimi, RAS gibi minör işlemler ve sünnet operasyonu dahil edilmediğinden majör ortopedik girişimlerin oranı yüksek saptandı.
- 2.) Merkezimiz hemofili tedavi merkezi olduğundan diğer merkezlerde yapılamayan majör cerrahi girişimler ünitemize refere edilmektedir. Bu yüzden ortopedik girişimin ön planda olduğu majör cerrahi girişimlerin sayısı daha yüksek olarak saptandı.

Operasyonların 5'i inhibitör pozitif hastalarda yapılmıştı. Çocuk hastalardaki komplikasyonlar sadece inhibitör pozitif 3 ameliyatda saptanan kanama ve hemartrozdu. Çocuk hastalarda ortopedik operasyonlardaki % 10, tüm operasyonlarda % 8.3 gibi yüksek olan oranın nedeni inhibitör pozitifliği idi. İnhibitör negatif olan 31 operasyonun sadece 1'inde komplikasyon saptandı. Hasta yaş grupları ile komplikasyon gelişiminin karşılaştırıldığı multivariate analizde istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı (p=0.549).

Hemofili A tanılı hastaların %20-30, hemofili B hastaların % 1-3'ünde FVIII ve FIX'a karşı inhibitör gelişir. İnhibitör pozitif olan hastalar, kanama kontrollerinin daha zor yapılması nedeniyle daha çok eklem hasarı nedeniyle daha çok ortopedik işleme ihtiyaç duyarlar. Çalışmamızda 81 hastanın sadece 4'ü inhibitör pozitifdi. Bu rakamın normal popülasyonun altında olmasının nedeni inhibitör pozitif hastaların majör cerrahi girişimin yapılmasındaki çekinmeleri nedeniyle olabilir. Uzun yıllar inhibitör pozitif hastalarda majör cerrahi girişimler endişe yaratmış olsa da 1988 yılında inhibitör pozitif bir olguda rFVIIa ile artroskopik sinoviektomi operasyonunun (157), 6 yıl sonrasında diz ve dirsek artroskopik sinoviektomisi ve 1 kompleks ortopedik cerrahinin (158,159) aynı by-pass edici ajanla (90 µg/kg/doz rFVIIa; ilk 2 gün boyunca 2 saatde 1) başarıyla yapılması, güvenli hemostazın sağlandığını ortaya koymuştur. Bu yıldan sonra çeşitli merkezler farklı protokoller ile inhibitör pozitif hastalarda ortopedik başta olmak üzere majör cerrahi işlemleri gerçekleştirmişlerdir. Shapiro ve arkadaşlarının 29 hasta üzerinde, 90µg/kg klasik doz rFVIIa ile 35µ/kg dozu karşılaştırdıkları çalışmalarında düşük dozda 3, klasik dozda 1, toplamda 4 kanama komplikasyonu (% 13,8) saptanmış ve klasik dozun daha güvenli olduğu sonucuna varılmışdır (160). İnhibitör pozitif 4 hastanın klasik doz rFVIIa ile geçirdiği 11 ortopedik cerrahide 4 olguda kanama (% 36) saptandı (161). Çok merkezli, kullanılan rFVIIa dozunun 90-200µg/kg olduğu, 6 diz TEP operasyonunu bildiren çalışmada 2 hastada (%33.3) ameliyat sonrası kanama bildirildi (162). Faktör relasmanının ilk dozdan sonra infüzonla verildiği ve 9 hastaya diz TEP operasyonu yapılan makalede hastaların sadece 1'inde kanama komplikasyonu saptandı (163). Dize yönelik 6 TEP operasyonunun bildirildiği çalışmada 1 hastada kanama (% 16,7), 1 hastada enfeksiyon (%16,7) saptandı (164). İnhibitör pozitif 25 hastada yapılan 27 diz TEP operasyonunun 5'inde (%18.5) post-op kanama saptandı (165). Caviglia ve arkadaşlarının (166) rFVIIA ile yapılan 15 majör ortopedik girişimi bildirdiği çalışmalarında 5 hastada (% 33) kanama komplikasyonu saptandı ve 2 hasta (1 hasta sepsise giden enfeksiyon ve 1 hasta travma sonrası operasyon sonrasında kanamanın nedeniyle) kaybedildi (% 13). By-pass edici ajanlardan bir diğeri olan aPCC'nin ilk dozu 50-100IU/kg, 8-12 saatlik intervallerle günlük maksimum doz 200 IU/kg olacak şekilde kullanımı önerilir (167). Daha önce plazma kaynaklı faktör konsantresi kullanmış hastalarda tercih edildiğinden rFVIIa'ya göre kullanımı daha kısıtlıdır. Sağ diz amputasyonu, iki taraflı artroskopik sinoviektomi operasyonu, iki taraflı el bileği RAS operasyonu aPCC kullanımı ile başarılı şekilde yönetilmiştir (168).

Kanama kontrolü tek bir ajanla sağlanamadığında 2 by-pass edici ajanın kombine veya ardışık kullanımı sözkonusudur; her ne kadar destekleyen verilerin sayısı kısıtlı olsa da (119, 120). İnhibitör pozitif 3 hastamızda kanamayı kombine faktör replasmanı ile kontrol altına alabildik. Hastaların herhangi birinde tromboz komplikasyonu görülmedi.

Gerçekleştirilen 114 operasyonda tespit edilen 12 komplikasyonun 4'ü (% 33.3) inhibitör pozitif olgularda saptandı. Toplamda inhibitör pozitif 6 operasyonun 4'ünde (%75) kanama komplikasyonu gözlemlendi. Komplikasyon ve inhibitör varlığı arasındaki ilişki bivariante analizde ($p=0.002$) ve “inhibitör varlığı, opere edilen bölge sayısı, ameliyatı türü” karşılaştırılmasının yapıldığı multivariate analizde anlamlı bulundu.

Tablo 5.2. Hemofili A tanılı hastalarda inhibitör varlığı ile komplikasyon görülme ilişkisi

		Komplikasyon		P
		komplikasyon yok	komplikasyon var	
İnhibitor	Yok	86 91,5%	8 8,5%	0,002
	Var	2 33,3%	4 66,7%	
Total		88 88,0%	12 12,0%	

Bu % 75'lik oran literatürdeki değerlerin üzerindedir. Yayınlarında belirtilen faktör replasman ile benzer hemostaz planı uygulamamıza rağmen hastalarımızda daha çok kanama saptadık. Bunun muhtemel nedenleri;

1. Kanama komplikasyonu saptanan 4 hastanın 3'ü çocuk idi. Plazma yarılanma ömrü rFVIIa'nın erişkine göre çocuklarda daha kısa olduğundan (2.7 saat/1.3 saat) optimal doz ayarlaması sıkıntılıdır (169).
2. Komplikasyon saptanan hastaların 1'inde 2 farklı ve 2'sinde 3 farklı ortopedik işlem aynı seansda uygulanmıştı. Yaptığımız bivariante analizde birden fazla ortopedik girişimin komplikasyon riskini arttırdığını gösterdik. Bu durum hastanın faktör tüketimini artırıp verdiğimiz standard dozun yetersiz kalması ile açıklanabilir. Literatürde nadiren aynı anda 2 ortopedik girişim birlikte yapılırken inhibitörlü olgularda 3 farklı girişim beraber bildirilmemiştir.
3. By-pass edici ajanlara hemostatik cevap trombin jenerasyon testi veya tromboelastografi ile inhibitör pozitif hastalarda ameliyattan önce

değerlendirilip hemostaz planının bu şekilde yapılması önerilir. Bu testlerin yapılamadığı merkezlerde ise by-pass edici ajandan 1 saat sonra PT'nin kısılması, uygun ajan ve dozu planlamada kullanılabilir (170). Hastalarımızda bu çalışmaları yapmadığımızdan daha fazla kanama komplikasyonu görmüş olabiliriz.

Hemofilik hastalarda en sık korkulan komplikasyonlardan biri kuşkusuz hastada inhibitör gelişimidir. İnhibitör gelişimi birçok genetik ve çevresel faktörün (inflamasyon, enfeksiyon, aşılama) birbirini etkileyerek rol aldığı kompleks bir süreçtir (171-173). Cerrahinin inhibitör gelişimi üzerine etkisinin incelendiği araştırmalarda, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda (PUP) faktöre ilk maruziyetin, yoğun tedavinin uygulandığı cerrahi ile olması durumunda proflaksi veya kanama nedeniyle faktör alanlara oranla daha fazla inhibitör geliştiği, önceden faktör maruziyeti olan hastalarda ise özellikle ilk 50 maruziyet günü içinde cerrahi işlem yapıldığında inhibitör gelişim oranının arttığı (174-178) bildirilmiştir. Ayrıca devamlı infüzyonla yapılan operasyonların bolus infüzyonla kıyaslandığında daha fazla oranda inhibitör geliştirdiği ortaya konulmuştur (179, 180). Fakat yakın zamanda yayınlanan ağır hemofili ve vWD tanılı 46 hastanın prospektif incelendiği makalede devamlı faktör infüzyonu ile opere olmasına rağmen hastaların herhangi bir inhibitör gelişimi saptanmamıştır (181). Bu nedenle faktör infüzyonu ve inhibitör gelişimi arasındaki ilişki tartışmaya açıktır. Kullanılan faktör konsantresi tipinin inhibitör gelişim üzerine etkisi uzun yıllardır araştırılan bir konudur (97, 182). Yüksek saflıkta, rekombinant ürünlerin plazma kaynaklı faktör konsantrelerine göre daha antiijenik olduğu ve inhibitör gelişimini arttırdığı düşünülse de (183-186) direk karşılaştırmalı çalışmaların yokluğu nedeniyle bu konu tartışmaya açıktır (187). İnhibitör negatif 77 hastamıza yapılan 108 operasyonun sadece 1'inde kalıcı, 2'sinde geçici inhibitör gelişimi saptadık. Geçici inhibitör saptanan 2 olgumuzda plazma kaynaklı faktör konsantresi ile, kalıcı inhibitör saptanan 1 olgumuzda ise rekombinant faktör ile ameliyat sırasında hemostaz sağlanmıştı. Bu olgumuzda yüksek titreli inhibitör hala sebat etmektedir. Sayı yetersiz olduğu için inhibitör oluşumu ve faktör konsantresi cinsi arasında bir ilişki bildiremiyoruz. İnhibitör gelişme oranımız literatürde bildirilen rakamın altındadır (174-180). Ameliyatlardaki düşük inhibitör oranımızın nedeni;

- 1.) Hastalarımızın çoğunluğunun bolus infüzyonla faktör replasmanı alması
 - 2.) Ameliyatların çoğunluğunun uzun süredir takipte olan ve 50'den fazla faktör maruziyeti olan hastalarda ortopedik sekelleri düzeltmek için yapılması
 - 3.) Operasyonlarımızın planlı ve elektif şartlarda yapıldığından hastalarda eşlik eden immün reaksiyonu başlatacak enfeksiyonun olmaması
- ile ilişkilendirdik.

Hastalarımızın ameliyat sırasında ve sonrasında ihtiyaç duyduğu faktör konsantrisinde son yıllarda artış gözlemlendi. Biz bu durumu son yıllarda özellikle ortopedik işlemler sırasında birden fazla girişimin birlikte yapılması ile ilişkilendirdik. İlk 6 yıllık dönemde 31 ameliyattan ortopedik girişimin yapıldığı 5 işlemde (% 16.1), ikinci 6 yıllık dönemde 46 ameliyattan ortopedik girişimin yapıldığı 3 operasyonda (% 6.5) ve üçüncü 6 yıllık dönemde 35 ameliyattan ortopedik girişimin yapıldığı 11 operasyonda (% 31.4) birden fazla bölgeye ortopedik girişim yapılmıştı. Hastaların faktör kullanımında anlamlı değer olarak kabul ettiğimiz % 30'un üstündeki tüketim de yıllar içinde artmaktaydı (ilk 6 yıl: % 9.1 ikinci 6 yıl: % 23.9, üçüncü 6 yıl: 31.4). Fakat faktör tüketiminde yıllar içinde görülen bu artış istatistiksel olarak yıllar arasında faktör tüketimi açısından anlamlı bulunmadı (p:0.077). Benzer şekilde ortopedi operasyonları ortopedi dışı operasyonlarla kıyaslandığında (p: 0.484), ortopedi ameliyatlarından birden fazla bölgenin operasyonunun aynı anda yapıldığı girişimler tek bir girişimin yapıldığı diğer operasyonlarla kıyaslandığında (p:0.07) ve kendi içinde ortopedik işlemler ameliyat türüne göre ayrıldığında da faktör tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu nedenle faktör tüketiminin herhangi bir operasyonda veya yıllar içinde arttığını bildirecek istatistiksel veriye sahip değiliz.

Majör ortopedik girişimlerde DMAH gibi antikoagülan tedavinin kullanımı standart yaklaşım olsa da hemofilik hastalardaki kullanımı tartışmalıdır. Protrombin kompleks konsantrisinin hemofili tedavisinde kullanıldığı dönemlerde tromboembolizm operasyon tipinden bağımsız olarak sıkça görülen bir komplikasyondur. Protrombin kompleks konsantrisi yerine hemofili B hastalarında saf FIX preparatlarının tedaviye girmesi ile tromboz komplikasyonu % 28'den % 4'e gerilemiş (131) ve 74 hastada yapılan 81 majör ve minör ortopedik girişimde saf FIX kullanımı ile herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır (188). Yine saf faktör replasmanı ile hemofili A tanılı 16 hastada yapılan 18 majör ortopedik girişimde antifibrinolitik tedavi kullanımına rağmen

hastaların 1'inde yüzeysel tromboflebit saptanmış fakat bu olay ilaç yan etkisi olarak değerlendirilmiştir (141). Aynı tarihte yayınlanan 9 majör ortopedik cerrahiyi içeren çalışmada antifibrinolitik kullanılmamasına rağmen herhangi bir tromboembolik olay bildirilmemiştir (142). Porth-a-cath'leri olan çocuk hemofilik hastaların uzun süreli izlemlerinde üst ekstremitelerde tromboz oranlarının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (142, 189, 190). Erişkinlerde ise özellikle trombofili açısından genetik yatkınlık, kanser olma, kemoterapi alma ve pelvik cerrahi işlem geçirme durumunda ihtimalin arttığı bilinse de (124) risk faktörü olmayan kişilerde cerrahiden bağımsız olarak da görülebilmektedir (125, 191). Girolami ve arkadaşlarının 2006 yılında, literatürde bildirilen kataterle ilişkisiz trombozları derledikleri çalışmalarında saptanan 10 DVT, 8 pulmoner emboli, 5 yüzeysel ven trombozu, 2 portal ven trombozu, 1 retinal sentral ven trombozu ve 1 çoklu tromboz olgusunda aPCC veya Feiba ile tedavi almanın, geçirilen cerrahilerde ise protrombin kompleks konsantresi ile tedavi almanın risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (126). Amerika Birleşik Devletlerinde klinisyenlerin % 50'si, hemofilik hastaların cerrahilerinden sonra FVIII düzeyi normale çıkarıldığında hastalarına tromboproflaksi uygulamaktadır (192). Literatürdeki farklı yaklaşımların yanında biz majör cerrahi girişim geçiren hastalarımızın herhangi birine tromboproflaksi uvermedik. Yapılan 114 majör cerrahi girişimin hiç birinde tromboz komplikasyonu görülmedi. Ortopedik girişimlerin sayılarının fazlalığına rağmen tromboz görmememizin muhtemel nedenleri;

- 1.) Hastalarımıza ilk 48 saat içinde fizyoterapi başladık ve en kısa sürede hastalar mobilize edildiler.
- 2.) Ameliyatların tümünde saf faktör konsantreleri kullanıldı. İlk yıllarda yapılan ameliyatlarda bile protrombin kompleks konsantresi kullanılmadı.
- 3.) İnhibitör pozitif hasta sayımız düşük ve aPCC uyguladığımız hastalara eş zamanlı traneksamik asid vermedik.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1.) Hemofili A ve B tanılı hastalarda yaptığımız majör cerrahi girişimlerde saptadığımız komplikasyon oranımız inhibitör negatif hastalarda literatür verileri ile uyumlu hatta bazı yayınlara göre daha düşük idi, bu nedenle hastalarımızda iyi hemostaz sağladığımızı söyleyebiliriz.
- 2.) İnhibitör pozitif az sayıda hastamızda gördüğümüz komplikasyon oranı literatürdeki verilerin üzerinde bu yüzden bu hastalarda kullanacağımız by-pass edici ajana karar vermek için TGTve TEG yapmayı düşünmeliyiz; bu sayede etkili ilaç cinsi ve dozunu saptayabiliriz.
- 3.) İnhibitör pozitif ve negatif hastalarımızda aynı zamanda birden fazla ortopedik girişim yapılması durumunda komplikasyon oranının arttığını saptadık, bu oranda ortopedik girişim ile eş zamanlı başka minör cerrahi girişim yapıldığında artış olmadı. Ortopedik işlemlerin farklı seanslarda yapılmasını veya birden fazla bölgeye girişimin yapıldığı operasyonlarda daha yoğun bir hemostaz planı uygulanmasının komplikasyon oranını azaltacağı kanaatindeyiz.
- 4.) İnhibitör negatif hastalarda uyguladığımız standart faktör replasman tedavisi ile her ne kadar komplikasyon oranımız düşük saptansa da ameliyattan önce yapılacak recovery testi ve/ya sonrasında plazma faktör düzeyinin günlük takibi ile daha sağlıklı hemostaz kontrolü sağlayabiliriz.
- 5.) Hastalarımızın hiçbirinde, yaşlı hasta popülasyonuna rağmen, uyguladığımız bilateral TEP operasyonlarında bile, tromboz için profilaksi vermememize rağmen VTE saptamadık. Bu bulgu, tromboprofilaksi olmadan hemofilik hastalarda güvenli ortopedik cerrahi yapılabileceği fikrimizi destekledi.

7. KAYNAKLAR

1. Zülfikar B. Hemofili (Bölüm I). İçinde: Zülfikar B. Hemofili El Kitabı. İstanbul: Türkiye Hemofili Derneği Yayınları 1997: 1-43.
2. Rosendaal FR, Smit C, and Briet E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol* 1991; 62: 5-15.
3. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Med Repos* 1803; 6: 1-4.
4. Ingram GIC. The history of haemophilia. *J Clin Pathol* 1976; 29: 469-79.
5. Bulloch W, Fildes P. Treasury of human inheritance, parts V & VI, section XIVa, Haemophilia, 1911.
6. Müftüoğlu M. Klinik Hematoloji. 4. Baskı. Şahin Yayıncılık ve Dağıtım Diyarbakır 1995: 495-573.
7. Patton LL. Bleeding and Clotting (Chapter 17). Greenberg MS, Glick M. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment. 10th ed. Hamilton: BC DeckerInc. 2003: 454-78.
8. www.wfh.org
9. www.turkhemoder.org
10. Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sulzman LA, Buecker JL, Pittman DD, et al. Molecular cloning of a c DNA encoding human antihaemophilic factor. *Nature* 1984; 31: 342-7.
11. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984; 312: 326-30.
12. Lenting PJ, vanMourik JA, Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. *Blood* 1998; 92: 3983-96.
13. Becker J, Schwaab R, Möller-Taube A, Schwaab U, Schmidt W, Brackmann HH, et al. Characterization of the factor VIII defect in 147 patients with sporadic hemophilia A: family studies indicate a mutation type dependent sex ratio of mutation frequencies. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 657-70.

14. Marco Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, Ludwig M, Fregin A, Eigel A, et al. Somatic Mosaicism in Hemophilia A: A Fairly Common Event. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 75-87.
15. El-Maarri O, Kavakli K, Çağlayan SH. Intron 22 inversions in the Turkish haemophilia A patients: prevalence and haplotype analysis. *Haemophilia* 1999; 3: 169-73.
16. Schneppenheim R, Budde U, Obser T, Brassard J, Mainusch K, Ruggeri ZM, et al. Expression and characterization of von Willebrand factor dimerization defects in different types of von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97: 2059-66.
17. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets; thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 61-5.
18. Goodnight SH, Hathaway WE. Mechanisms of hemostasis and thrombosis. In: Seils A, McCullough K, Edmonson K, editors. *Disorders of hemostasis & thrombosis: a clinical guide* 2nd edition. Lancaster (PA): McGraw-Hill; 2001. p. 3– 19.
19. Meijers JCM. Regulation of coagulation: the role of TAFI. *International Society on Thrombosis and Haemostasis XIX kongrede sunum*. Birmingham, UK, July 12–18, 2003.
20. Giannelli F, Green PM, Sommer SS, Poon M, Ludwig M, Schwaab R, et al. Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 103-18.
21. Çilingir O, Müslümanoğlu MH, Özdemir M, Kavaklı K, Solak M, Artan S. Türk hemofili B hastalarında faktör IX geni mutasyonları. *The Medical Journal of Kocatepe* 2005; 6: 1-6.
22. Smit C, Rosendaal FR, Vreke I, Brocker-Vriends A, Van Dijk H, Suurmeijer TP, Briet E. Physical condition, longevity, and social performance of Dutch haemophiliacs, 1972-1985. *BMJ* 1989; 28: 235-8.

23. Pietri MM, Frontera WR, Pratts IS, Suárez EL. Skeletal muscle function in patients with hemophilia A and unilateral hemarthrosis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 22-8.
24. Onwuzurike N, Warriar I, Lusher JM. Types of bleeding seen during the first 30 months of life in children with severe haemophilia A and B. *Haemophilia* 1996; 2: 137-40.
25. 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.
26. Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, Platokouki H, Aronis S. Comparative magnetic resonance imaging scores in study of clinical x-ray evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia* 2006; 12: 241-7.
27. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg. Am* 1977; 59: 287–305.
28. DePalma AF. Hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1967; 52: 145-65.
29. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev* 2004; 18: 101-13.
30. Hoots WK. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Semin Hematol* 2006; 43: 18-22.
31. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-10.
32. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia* 2011; 17: 12-21.

33. Hoots WK, Rodriguez N, Boggio L, Valentino LA. Pathogenesis of haemophilic synovitis: clinical aspects. *Haemophilia* 2007; 13: 4-9.
34. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1895-902.
35. Valentino LA, Hakobyan N, Rodriguez N, Hoots WK. Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. *Haemophilia* 2007; 13: 10-3.
36. Mulder K, Llinás A. The target joint. *Haemophilia* 2004; 10: 152-6.
37. Roosendaal G, Jansen NW, Schutgens R, Lafeber FP. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia* 2008; 14: 4-10.
38. Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP, De Kleijn P et al. Synovium in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 1998; 4: 502-5.
39. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 540-45.
40. Paleolog EM, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. *Angiogenesis* 1998; 2: 295-307.
41. Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17: 571-8.
42. Parsons JR, Zingler BM, McKeon JJ. Mechanical and histological studies of acute joint hemorrhage. *Orthopedics* 1987; 10: 1019-26.
43. Hoskinson J, Duthie RB. Management of musculoskeletal problems in the hemophilias. *Orthop Clin North Am* 1978; 9: 455-80.
44. Heim M, Luboshitz J, Amit Y, Martinowitz U. The management of giant haemophilic pseudotumours. In: Rodrigues Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA (eds.) *Musculoskeletal aspects of Haemophilia*. Oxford: Blackwell Science, 2000: 105-11.

45. Visconti EB, Hilgartner MW, Recognition and management of central nervous hemorrhage in hemophilia. *Pediatrician* 1980; 9: 127-37.
46. Federici A, Minetti D, Grande C, Gatti L, Mannucci PM, Intracranial bleeding in haemophilia: A study of eleven cases. *Haematologica* 1982; 67: 747-53.
47. Nuss R, Soucie JM, Evatt B, and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators, Changes in the Occurrence of and Risk Factors for Hemophilia-Associated Intracranial Hemorrhage. *Am J Hematol* 2001; 68: 37-42.
48. Ak G. Hemofili hastalarında ağız ve diş sağlığı. *Dişhekimliği Dergisi* 2003; 52: 241-5.
49. Bolton-Maggs PHB and Pasl RJ. Hemophilias A and B. *Lancet*, 2003; 361: 1801-8.
50. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 166–70.
51. Briet E, Bertina RM, van Tilburg NH, Veltkamp JJ. Hemophilia B Leyden: a sex-linked hereditary disorder that improves after puberty. *N Engl J Med* 1982; 306: 788–90.
52. Tabor A, Alfievic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 1-7.
53. Ljung RC. Prenatal diagnosis of haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 84-7.
54. Lee CA, Chi C, Pavord SR et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders- review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006; 12: 301–36.
55. Honda H, Miهارu N, Ohashi Y et al. Fetal gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum. *Hum Genet* 2002; 110: 75–9.
56. Rijnders RJ, Van Der Lijst RB, Peters ED et al. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003; 23: 1042-4.

57. Chi C, Hyett JA, Finning KM, CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach for prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006; 113: 239-42.
58. Peake IR, Lillicrap DP, Boulyjenkov V, Briet E, Chan V, Ginter EK et al. Report of a joint WHO/WFH meeting on the control of haemophilia: carrier detection and prenatal diagnosis. *Blood Coag Fibrinol* 1993; 4: 313-44.
59. Pool JG, Hershtald EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin in precipitate. *Nature* 1964; 203: 312.
60. Franchini M, Coppola A, Molinari AC, et al. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009; 15: 578-86.
61. Nathwani AC, Edward GD, Tuddenham EGD, Rangarajan S et al. Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer in Hemophilia B. *N Engl J Med* 2011; 365:2357-65.
62. Rawle FE, Lillicrap D. Preclinical animal models for hemophilia gene therapy: predictive value and limitations. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 205-13.
63. Lepatan LMP, Hernandez FG, Montoya MM, Ong JB, Rodriguez EV, Chua MN. Cryoprecipitate-removed plasma “cryo-removed plasma” as a source of factor IX in the treatment of hemophilia B. *Haemophilia* 2004; 10: 254-8.
64. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): A serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sanguinis* 2005; 89: 1-10.
65. Larsson Sa. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol* 1985; 59: 593-602.
66. Brettler DB, Levine PH. Factor concentrates for treatment of hemophilia: which one to choose? *Blood* 1989; 73: 2067-73.
67. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, et al. Sucrose formulated recombinant antihemophilia factor FVIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 811–6.

68. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzios AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM; RAHF-PFM Clinical Study Group. Clinical evaluation of a new generation recombinant FVIII, plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 428-37.
69. White GC, Courter S, Bray GL, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77: 660-7.
70. Lee C. Recombinant clotting factors in the treatment of hemophilia. *Thromb Haemost* 1999; 82: 516-24.
71. Rossbach HC. Review of antihemophilic factor injection for the routine prophylaxis of bleeding episodes and risk of joint damage in severe hemophilia A. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 59-68.
72. White G, Beeba A, Nielsen B. Recombinant factor IX. *Thromb Haemost* 2000;78: 261-5.
73. Powell JS, Ragni MV, White II GC, Lusher JM, Hillman-Wiserman C, Moon TE, et al. Phase I trial of FVIII gene transfer for severe hemophilia A using a retroviral construct administered by peripheral intravenous infusion. *Blood* 2003; 102: 2038-45.
74. Manno CS, Chew AJ, Hutchinson S, LAW, Arruda VR, et al. AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood* 2003; 101: 2963-72.
75. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealent in surgery of patients with hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995;74: 486-92.
76. Cipil HS, Kosar A, Kaya A, et al. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. *Clin Appl Thromb Hem* 2009; 15: 270-6.

77. Kosar A, Cipil HS, Kaya A, et al. The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antitrombotic drug induced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat bleeding model. *Blood Coagul Fibrin* 2009; 20: 185-90.
78. Hakkı Oğuz Kazancıoğlu, Onur Çakır, Gülsüm Ak, Bülent Zülfikar. The Effectiveness of a New Hemostatic Agent (Ankaferd Blood Stopper) for the Control of Bleeding following Tooth Extraction in Hemophilia: A Controlled Clinical Trial. *Turk J Hematol* 2013; 30: 19-24.
79. Zulfikar OB, Emiroglu HH, Kebudi R. Nasogastric application of topical Ankaferd Blood Stopper for bleeding from primary esophageal adenocarcinoma in a child with disseminated intravascular coagulation. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 247-8.
80. CR Rizza. Inhibitors of fibrinolysis in the treatment of haemophilia. *J Clin Pathol Suppl*; 1980; 14: 50-4.
81. Ramgren O. Haemophilia in Sweden. III. Symptomatology, with special reference to differences between haemophilia A and B. *Acta Med Scand* 1962; 171: 237-42.
82. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculoskeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl* 1965; 77: 3-132.
83. Blomback M, Nilsson IM. Treatment of haemophilia A with human antihemophilic globulin. *Acta Med Scand* 1958; 161: 301-21.
84. Nilsson IM. Management of haemophilia in Sweden. *Thromb Haemost* 1976; 35: 510-21.
85. Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 561–5.
86. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med* 1998; 244: 515–22.

87. Bollard CM, Teague LR, Berry EW, Ockelford PA. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 66–70.
88. Gilchirs GS, Piepgras DG, Roskos RR: Neurologic complications in hemophilia. In: *Hemophilia in the Child and Adult*. Ed: MW Hilgartner, C, Pochedly. Raven Press, New York 1989: 56-65.
89. Limentani SA: Will recent innovations in therapy save perceived deficiencies in self-sufficiency policies. *Blood Coag Fibrinol* 1994; 5: 81-4.
90. Shih JW: A new transfusion associated hepatitis virus: HGV. *Int J Hematol* 1996; 64: 54.
91. Mannucci PM, Capitanio A, Del Ninno E, Colombo M, Pareti F, Ruggeri ZM. Asymptomatic liver disease in haemophiliacs. *J Clin Pathol* 1975; 28: 620-4.
92. Craske J, Dilling N, Stern D. An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. *Lancet* 1975; 2: 221-3.
93. Evatt BL, Farrugia A, Shapiro AD, Wilde JT. Haemophilia 2002: emerging risks of treatment. *Haemophilia* 2002; 8: 221-9.
94. Rizza CR, Spooner RJ, Giangrande PL. Treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981–1996. *Haemophilia* 2001; 7: 349-59.
95. Farrugia A. Risk of variant Creutzfeldt-Jacob disease from factor concentrates; current perspectives. *Haemophilia* 2002, 8: 230-5.
96. Hay CR: Factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 1995, 1: 14-21.
97. Ehrenforth S, Kreuz W, Sharrer I, Linde R, Funk M, G ng r T, Krackhardt B, Kornhuber B: Incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339: 594-8.
98. Kasper CK: Treatment of factor VIII inhibitors. *Prog Hemost Thromb* 1989, 9: 57-86.
99. Shapiro A. Inhibitor treatment: State of the art. *Dis Mon* 2003, 49: 22-38.
100. Hemofili tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. Temmuz 2011.

101. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C et al. Haemophilia A: Mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1402-6.
102. Scharrer I, Ehrlich HJ. Lack of evidence for increased inhibitor incidence in patients switched from plasma-derived to recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2001; 7: 346-8.
103. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systemic review. *Haemophilia*. 2003; 9: 418-35.
104. Lusher J, Abilgaard C, Arkin S, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost*. 2004; 24: 574-83.
105. Nilsson IM, Berntorp E, Zetterval O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988, 318: 947-50.
106. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113: 11-7.
107. Schneiderman J, Nugent DJ, Young G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2004; 10: 347-51.
108. Di Michele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry; practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 52-57.
109. Krueze W. Immune tolerance and choice of concentrates. In: Lee C, ed. *Inhibitors in patients with hemophilia*. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2002; 55-6.
110. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature

- review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009; 15: 639-58.
111. Krishna P, Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2011; 111: 1358-61.
 112. Conlon B, Daly N, Temperely I, McShane D. ENT surgery in children with inherited bleeding disorders. *Journal of Laryngology and Otology* 1996; 110: 947-9.
 113. Prinsley P, Wood M, Lee CA. Adenotonsillectomy in patients with inherited bleeding disorders. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1993; 18: 206-8.
 114. Avanoglu A, Celik A, Ulman I, Ozcan C, Kavakli K, Nisli G, Gokdemir A. Safer circumcision in patients with haemophilia: the use of fibrin glue for local haemostasis. *BJU Int* 1999; 83: 91-4.
 115. Zulfikar B, Karaman MI, Ovali F. Circumcision in Hemophilia. An overview. *WFH The Treatment of Hemophilia Series*. No 30, 2003.
 116. Ublansky JH. Comprehensive dental care for children with bleeding disorders—a dentist's perspective. *J Can Dent Assoc* 1992; 58: 111-4.
 117. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case–control study with good results. *Haemophilia* 2000; 6: 533-6.
 118. Martinowitz U, Livnat T, Zivelin A, Kenet G. Concomitant infusion of low doses of rFVIIa and FEIBA in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 904-10.
 119. Economou M, Teli A, Tzantzaroudi A, Tsatra I, Zavitsanakis A, thanassiou-Metaxa M. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) and recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A, inhibitor presence and refractory bleeding. *Haemophilia* 2008; 14: 390-1.
 120. Miranda GG, Rodgers GM. Treatment of an acquired factor VIII inhibitor with sequential recombinant factor VIIa and FEIBA. *Haemophilia* 2009; 15: 383-5.

- 121.NovoSeven RT [package insert]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc., 2010.
- 122.Villar A, Jimenez-Yuste V, Quintana M, Hernandez-Navarro F. The use of haemostatic drugs in haemophilia: desmopressin and antifibrinolytic agents. *Haemophilia* 2002; 8: 189-93.
- 123.Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381-453.
- 124.Butcher JH, Pasi KJ. Fatal postoperative pulmonary embolism in mild haemophilia. *Haemophilia* 2006; 12: 179-82.
- 125.Dargaud Y, Cruchaudet BB, Lienhart A, Coppere B, Ninet J, Negrier C. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 407-9.
- 126.Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 279-84.
- 127.Konkle BA, Nelson C, Forsyth A, Hume E. Approaches to successful total knee arthroplasty in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2002; 8: 706–10.
- 128.Maclean PE, Fijnvandraat K, Beijlvelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 560-64.
- 129.Ljung R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery. *Haemophilia*. 2010 May;16(3):415-9.
- 130.Lofqvist T, Nilsson IM, Petersson C. Orthopaedic surgery in hemophilia. 20 Years' experience in Sweden. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 00: 232–41.
- 131.Goldsmith JC, Kasper CK, Blatt PM et al. Coagulation factor IX: Successful surgical experience with a purified factor IX concentrate. *Am J Hematol* 1992; 40: 210–5.
- 132.Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous

infusion in haemophilia patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 1999; 5: 96-100.

- 133.Hoots WK, Leissinger C, Stabler S, Schwartz BA, White G, Dasani H, Massion C, Negrier C, Schindel F, Schulman S. Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. *Haemophilia*. 2003; 2: 164-72
- 134.Quon DVK, Logan L. Safety and efficacy of plasma-derived coagulation factor IX concentrate (AlphaNine SD) in patients with haemophilia B undergoing surgical intervention: a single institution retrospective analysis. *Haemophilia* 2011; 17: 196-201.
- 135.Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Altisent C, Lopez-Fernández M, Fijnvandraat K; European Haemophilia Treatment Standardisation Board. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia* 2012; 18: 753-9.
- 136.Batorova A, Holme P, Gringeri A, Richards M, Hermans C, Altisent C, Lopez-Fernández M, Fijnvandraat K; European Haemophilia Treatment Standardisation Board. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia* 2012;18: 753-9.
- 137.Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Guo Y. Thrombotic and Bleeding Complications After Orthopedic Surgery. *Am Heart J*. 2013;165:427-33.
- 138.Kasper CK, Boylen AL, Ewing NP, Luck JV Jr, Dietrich SL. Hematologic management of hemophilia A for surgery. *JAMA* 1985; 253: 1279–83.
- 139.WJ Rudowski, R Scharf, JM Ziemski. Is major surgery in hemophiliac patients safe? *World J Surg* 1987; 11: 378-85.
- 140.Bhushan V, Chandy M, Khanduri U, Dennison D, Srivastava A, Apte S. Surgery in patients with congenital coagulation disorders. *Natl Med J India*. 1994; 7: 8-12.
- 141.Dingli D, Gastineau DA, Gilchrist GS, Nichols WL, Wilke JL. Continuous factor VIII infusion therapy in patients with haemophilia A undergoing

surgical procedures with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates. *Haemophilia* 2002; 8: 629–34.

142. Stieltjes N, Altisent C, Auerswald G et al. Continuous infusion of B-domain deleted recombinant factor VIII (ReFacto) in patients with haemophilia A undergoing surgery: clinical experience. *Haemophilia* 2004; 10: 452–8.
143. Lee V, Srivastava A, PalaniKumar C et al. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 52–7.
144. Miles J, Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ. The impact of haemophilia on the success of total hip arthroplasty. *Haemophilia* 2008; 14: 81–4.
145. Brown B, Steed DL, Webster MW, Makaroun MS, Spero JA, Bontempo FA, Ragni MV, Lewis JH. General surgery in adult hemophiliacs. *Surgery*. 1986; 99: 154-9.
146. Bastounis E, Pikoulis E, Leppäniemi A, Alexiou D, Tsigris C, Tsetis A. General surgery in haemophiliac patients. *Postgrad Med J* 2000;76: 494–5.
147. Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J, Schaefer N, Hoeller T, Standop J, Kalff JC, Hirner A, Overhaus M. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. *Am J Surgery* 2010; 199: 702–7.
148. Krishna P & Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2001; 111: 1358–1361.
149. Thach T, Gazengel C, Francois M, Torchet MF, Dautzenberg MD, Roulleau P. Adenoidectomy and tonsillectomy in children with hemophilia and von Willebrand disease. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-fac* 1985;102: 449–56.
150. Prinsley P, Wood M, Lee CA. Adenotonsillectomy in patients with inherited bleeding disorders. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1993;18: 206–8.
151. Rogenhofer S, Hauser S, Breuer A, Fechner G, Mueller SC, Oldenburg J, Goldmann G. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: a retrospective study with matched pairs analysis. *World J Urol* 2013; 31: 703-7.

- 152.Kural AR, Demirkesen O, Alici B, Obek C, Tunc B, Ozkan B. Bilateral Percutaneous Nephrolithotomy in a Patient with Hemophilia A Disorder. *Urol Int* 2007;78: 370-3.
- 153.Saito N, Yamazaki M, Kobayashi S, Teramotot A. Resection of Arteriovenous Malformation in a Patient With Hemophilia Type A. *Neurol Med Chir* 2006, 46.191-3.
- 154.Rolf C, Ljung R, Knobe K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. *B Jour Haematol* 2012; 157: 519-28.
- 155.Journeycake JM, Miller KL, Anderson AM, Buchanan GR & Finnegan M. Arthroscopic synovectomy in children and adolescents with hemophilia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2003; 25: 726–31.
- 156.Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, Sullivan KM, Abshire TC. Arthroscopic synovectomy for hemophilic joint disease in a pediatric population. *Journal of Pediatric Orthopedics* 2004; 24: 414-26.
- 157.Hedner U, Glaze S, Pingel K, Alberts KA, Blombäck M, Schulman S, Johnsson H. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia a during synovectomy. *Lancet* 1988; 19: 1193.
- 158.Schulman S, Lindstedt M, Alberts KA, Agren PH. Recombinant factor VIIa in a multiple surgery (letter). *Thromb Haemost* 1994; 41: 154.
- 159.O'Marcaigh AS, Schmalz BJ, Shaughnessy WJ, Gilchrist GS. Successful hemostasis during a major orthopedic operation by using recombinant activated factor VII in a patient with severe hemophilia A and a potent inhibitor. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 641–4.
- 160.Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80: 773–8.
- 161.Hvid I, Soballe K, Ingerslev J. Elective orthopaedic surgery in haemophilia patients with high responding inhibitors. In: Rodriguez-Merchan EC, Lee CA,

eds. *Inhibitors in Patients with Haemophilia*. Oxford: Blackwell Science Ltd, in press.

162. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD, Wallny T, et al. Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. *Haemophilia* 2003; 9: 625–31.
163. Ludlam CA, Smith MP, Morfini M, Gringeri A, Santagostino E, Savidge GF. A prospective study of recombinant activated factor VII administered by continuous infusion to inhibitor patients undergoing elective major orthopaedic surgery: a pharmacokinetic and efficacy evaluation. *Br J Haematol* 2003; 120:808–13.
164. Solimeno LP, Perfetto OS, Pasta G, Santagostino E. Total joint replacement in patients with inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12: 113–6.
165. Laurian YD, Tagariello G, Jimenez Yuste V et al. Primary knee arthroplasty using recombinant factor VIIa (rFVIIa) as first-line therapy in haemophilia patients with high responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5: P-M-140.
166. Caviglia H, Candela M, Galatro G, Neme D, Moretti N, Bianco RP. Elective orthopaedic surgery for haemophilia patients with inhibitors: single centre experience of 40 procedures and review of the literature. *Haemophilia* 2011; 17: 910–919.
167. Kulkarni R. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. *Haemophilia* 2013; 19: 2–10.
168. Kraut EH, Aledort LM, Arkin S, Stine KC, Wong WY. Surgical interventions in a cohort of patients with haemophilia A and inhibitors: an experiential retrospective chart review. *Haemophilia*. 2007;13: 508-17.
169. Lopez-Vilchez I, Hedner U, Altisent C, Diaz-Ricart M, Escolar G, Galan AM. Redistribution and hemostatic action of recombinant activated factor VII associated with platelets. *Am J Pathol* 2011; 178: 2938–48.
170. Balkan C, Karapinar D, Aydogdu S, Ozcan C, Ay Y, Akin M, Kavakli K. Surgery in patients with haemophilia and high responding inhibitors: Izmir experience. *Haemophilia*. 2010;16: 902-9.

171. Dasgupta S, Navarrete AM, Delignat S, Wootla B, Andre S, Nagaraja V, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV. Immune response against therapeutic factor VIII in hemophilia A patients-a survey of probable risk factors. *Immunol Lett* 2007; 110: 23–8.
172. Gouw SC, van den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 723–34.
173. Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, Franchini M, Di Minno G. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia* 2010; 16: 13–9.
174. Maclean PS, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, Keeling DM, Yee T, Will AM, Young D, Chalmers EA. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17: 282–7.
175. Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1383–90.
176. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg MH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648–54.
177. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, Messina M, Mannucci PM. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case–control study. *Br J Haematol* 2005; 130: 422–7.
178. Eckhardt CL, van der Bom JG, van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW, Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1948–58.
179. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, Kern M, Leggo J, Stain AM, Brooker L, Carcao MD. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for

inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1228-36.

180. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, van der Lee JH, Geskus RB, Kamphuisen PW, Peters M, Fijnvandraat K. Intensive perioperative use of factor VIII and the Arg593 -> Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *JThromb Haemost* 2009; 7: 930-7.
181. Auerswald G, Bade A, Haubold K, Overberg D, Masurat S, Moorthi C. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: a prospective study. *Haemophilia* 2013;19: 438-44.
182. Yee TT, Pasi KJ, Lilley PA, Lee CA. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years, 1964-97. *Br J Haematol* 1999; 104: 909-14.
183. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V et al. Influence of the type of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 46-51.
184. Gringeri A, Monzini M, Tagliarello G, Scaraggi FA, Mannucci PM, and the Emoclot 15 Study Members. Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia* 2006; 12: 126-31.
185. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2576-81.
186. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109:4693-7.
187. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, Karafoulidou A, Lopez-Fernández MF, Reipert BM, Rocino A, Schiavoni M,

von Depka M, Windyga J, Fijnvandraat K; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia*. 2010;16: 747-66.

188. Shapiro AD, White GCII, Kim HC, Lusher JM, Bergman GE, the Mononine Study Group. Efficacy and safety of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in haemophilia B patients undergoing surgical procedures. *Haemophilia* 1997; 3: 247-53.
189. Carcao MD, Connolly BL, Chait P et al. Central venous catheter-related thrombosis presenting as superior vena cava syndrome in a haemophilic patient with inhibitors. *Haemophilia* 2003; 9: 578–83.
190. Price VE, Carcao M, Connolly B et al. A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 737–42.
191. Kashyap R, Sharma LM, Gupta S, Saxena R, Srivastava DN. Deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2006; 12: 87–9.
192. Zakarija A, Aledort L. How we treat: venous thromboembolism prevention in haemophilia patients undergoing major orthopaedic surgery. *Haemophilia* 2009; 15: 1308–10.