



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

**HEMOFİLİ HASTALARINDA PROFİLAKTİK
FAKTÖR UYGULAMA DOZLARI İLE YILLIK
KANAMA VE DEJENERATİF ARTROPATİ
GELİŞMESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HALİSE ZEYNEP GENÇ

**DANIŞMAN
PROF.DR.BÜLENT ZÜLFİKAR**

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Tezimin planlama ve yazma sürecinde bilgi ve deneyimlerini her zaman paylaşan, okuma ve bilgi üretme konusunda ufkumu genişletip motive eden, eğitimime katkıda bulunan danışman hocam sayın **Prof. Dr. Bülent Zülfikar'a**,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı sayın **Prof. Dr. Ahmet Arvas'a**,

Eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan tüm **Anabilim Dalı öğretim üyelerine**,

Tezimin tüm aşamalarında yanımda olup bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, destek olan sevgili **Uzm. Dr. Başak Koç Şenol'a**,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum **asistan arkadaşlarım, uzmanlarım ve kürsü çalışanlarına**,

Hayatım boyunca özveri ile bana destek olan, her daim yanımda olan sevgili **annem, babam ve kardeşime**,

Hayatta en büyük destekçim, bana duyduğu güven ve hissettirdiği sevgisi ile yanımda olan, sabırla ve anlayışla beni her daim destekleyen sevgili eşim **Dr. Özgür Genç'e**

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemofili	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Hemofili Genetiği	4
2.1.3. Prenatal Tanı ve Taşıyıcılık	6
2.1.4. Hemofili Tipleri	6
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.5.1. Hemartroz	8
2.1.5.2. Hematomlar	11
2.1.5.3. İliopsoas Kanaması	11
2.1.5.4. Psödotümörler (Kan Kistleri).....	11
2.1.5.5. Hematüri	12
2.1.5.6. Merkezi Sinir Sistemi Kanamaları.....	12
2.1.5.7. Ağız içi ve Diş Kanamaları.....	12
2.1.5.8. Cerrahi Girişimler	13
2.2. Laboratuvar Tanısı	14
2.3. Tedavi	14
2.3.1. Genel Yaklaşımlar	14
2.3.2. Kan Ürünleri	16
2.3.2.1. Taze Donmuş Plazma (TDP)	16
2.3.2.2. Kriyopresipitat	17
2.3.2.3. Faktör Konsantreleri	17
2.3.3. Sentetik İlaçlar	19

2.3.3.1. Desmopressin (DDAVP)	19
2.3.3.2. Antifibrinolitikler	19
2.3.3.3. Fibrin Tutkalı, Ankaferd ve Diğer Lokal Hemostatikler	20
2.3.4. Gen Tedavisi	20
2.4. Profilaksi	21
2.5. Komplikasyonlar	22
2.5.1. Hastalığa Bağlı Komplikasyonlar	22
2.5.2. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar	23
2.5.2.1. İnhibitör Oluşumu	23
2.6. Hemofilik Artropati	25
2.6.1. Eklem İçi İzotop Uygulaması (Radyoaktif Sinovektomi)	26
2.6.2. Son Dönem Eklem Hastalığında Protez	26
2.6.3. Önerilen Sportif Egzersizler	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	47
8. EK-1	55
9. EK-2	56
10. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Hemofili hastalarının hastanede yatarak tedavi edilmeleri gereken durumlar

Tablo 2.2. Hemofili komplikasyonları

Tablo 2.3. Bypass edici ilaçların özellikleri

Tablo 4.1. Hemofili hastalarının hastalık tipi ve ağırlığı açısından dağılımı

Tablo 4.2. Tüm hemofili hasta grubunun genel özellikleri

Tablo 4.3. Hemofili tiplerine göre hastaların özellikleri

Tablo 4.4. Hastalık derecesine göre hastaların özellikleri

Tablo 4.5. Hafif hemofili hastalarının hastalık tipine göre karşılaştırılması

Tablo 4.6. Orta hemofili hastalarının hastalık tipine göre karşılaştırılması

Tablo 4.7. Ağır hemofili hastalarının hastalık tipine göre karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Hemofili genetiği

Şekil 4.1. Tüm hastaların hemofili derecesine göre dağılımı

Şekil 4.2. Tüm hastaların profilaksi alma sürelerine göre dağılımı

Şekil 4.3. Hastalık tipine göre faktör düzeyi oranları

Şekil 4.4. Hastalık tipi ve ağırlığına göre hastaların dağılımı

Şekil 4.5. Hastalık tipine göre profilaksi alma oranları

Şekil 4.6. Hastalık derecesine göre profilaksi alma süreleri

Şekil 4.7. Artropatik hastaların hemofili tipine göre dağılımı

Şekil 4.8. RAS uygulanan hastaların hemofili ağırlığına göre dağılımı

KISALTMALAR LİSTESİ

ADH	: Antidiüretik Hormon
aPCC	: Aktif Protrombin Kompleks Konsantresi
APTZ	: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı
EACA	: Epsilon Amino Kaproik Asit
FVIII	: Faktör VIII
FIX	: Faktör IX
FXIII	: Faktör XIII
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PZ	: Protrombin Zamanı
RAS	: Radyoaktif Sinovektomi
rAAV-8	: Rekombinant Adenovirüs Vektörü-8
rFVIIA	: Rekombinant Aktif Faktör VII
rFVIII	: Rekombinant Faktör VIII
SD	: Standart Deviasyon
TDP	: Taze Donmuş Plazma
vWF	: Von Willebrand Faktör
WFH	: Dünya Hemofili Federasyonu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

GENÇ H.ZEYNEP. Hemofili hastalarında profilaktik faktör uygulama dozları ile yıllık kanama ve dejeneratif artropati gelişmesi arasındaki ilişki. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2018

Hemofili kalıtsal kanama bozukluğu olup, başta eklem içi ve kas içi olmak üzere kanamalarla kendini gösteren bir hastalıktır. En sık görülen semptom kanama olup en sık ve en önemli komplikasyon dejeneratif artropatidir. Özellikle ağır hemofili hasta grubunda klinik bulgular ve komplikasyonlar daha sık gözükmemektedir. Günümüzde tedavinin temeli eksik olan faktörün yerine konmasıdır. Kanama olmadan korunma amacıyla düzenli aralıklarla faktör kullanılması profilaksi olarak adlandırılır. Hastalarda artropati gelişiminin önlenmesi için kas-eklem kanamalarının önlenmesi gerekmektedir. Bunun için de profilaksi uygulaması önem kazanmaktadır. Çalışmamızda kliniğimizde takipli olan 25 yaş altı hemofili A ve B hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, tanı yaşı, hastalık tipi, faktör düzeyi, hastalık ağırlığı, takip süresi, profilaksi dozu ve sıklığı, yıllık kanama sayısı, artropatik hasta sayısı, radyoaktif sinovektomi yapılan hasta sayısı, cerrahi uygulanan hasta sayısı kaydedildi. Ölçülen en düşük faktör düzeyi <1 olanlar ağır tip, 1-5 arasında olanlar orta tip, 6-40 arasında olanlar ise hafif tip hemofili olarak sınıflandırıldı. Hastaların verileri hemofili A ve B hastaları arasında ve hafif, orta, ağır hemofili grupları arasında karşılaştırıldı. Profilaksi alma oranı hemofili A hastalarında ve ağır tip hemofilide daha yüksek saptandı. Kanama sayısı arasında hemofili A ve B arasında anlamlı fark saptanmadı. Artropati gelişme oranı ve artroplastisi oranı hemofili A hastalarında ve yaşı daha büyük olan hastalarda daha yüksek saptandı. Hemofili A hastalarının hemofili B hastalarına göre daha erken yaşta semptom verip daha erken profilaksiye başladığı ve daha uzun süre profilaksi aldığı saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda profilaksiye erken başlamanın kanama sıklığını ve artropatiyi azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, profilaksi, artropati

ABSTRACT

GENC, H.ZEYNEP. The relationship between application doses of prophylactic factor and annual bleeding and development of degenerative arthropathy in hemophilia patients. İstanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Speciality Thesis on Medicine. İstanbul. 2018

Hemophilia is hereditary bleeding disorder mainly characterized with intraarticular and intramuscular hemorrhage. The most common symptom is bleeding and the most common and important complication is degenerative arthropathy. Clinical findings and complications are more prevalent especially in patients with severe hemophilia. Currently, the basis of treatment is to replace the missing factor. The use of factors at regular intervals for prevention without bleeding is called prophylaxis. Muscle-joint bleeding should be prevented in patients for development of arthropathy. In our study we retrospectively reviewed the data of people with hemophilia A and B patients under 25 years of age who were admitted to our center. Patients' age, age of diagnosis, type of disease, factor level, disease severity, duration of follow-up, prophylaxis dose and frequency, number of annual bleeding, number of arthropathic patients, number of patients undergoing radioactive synovectomy and number of patients undergoing surgery were recorded. The lowest measured factor level <1% was classified as severe, between 1-5% as moderate, and between 6% and 40% as mild hemophilia. Patients were compared between hemophilia A and B and between mild, moderate and severe hemophilia groups. The rate of prophylaxis was higher in people with hemophilia A and with severe type of hemophilia. There was no significant difference between hemophilia A and B among the number of bleeding. Arthropathy and arthroplasty rate were higher in people with hemophilia A and older patients. Hemophilia A patients were symptomatic at an earlier age than hemophilia B and were found to have earlier prophylaxis and prolonged prophylaxis. As a result, early onset of prophylaxis has been shown to reduce bleeding frequency and arthropathy in our study.

Key Words: Hemophilia, prophylaxis, arthropathy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili, faktör VIII (FVIII) veya faktör IX (FIX) eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, başta eklem içi (hemartoz) ve kas içi (hematom) olmak üzere kendini kanamalarla gösteren bir grup hastalıktır. Tüm hemofiliklerin %85'ini oluşturan Hemofili A'da faktör VIII, %15 kadarını oluşturan Hemofili B'de ise faktör IX eksikliği söz konusudur. Hastaların çoğunlukla erkek cinsiyette olduğu bu hastalıkta temel problem X kromozomu üzerinde bulunan pıhtılaşma faktörlerinden FVIII veya FIX genlerindeki mutasyon nedeniyle trombin oluşumundaki yetersizlikle birlikte sağlıklı pıhtı oluşamamasıdır [1, 2].

Günümüzde olguların yaklaşık yarısında aile öyküsü bulunmamakta ve hastalık spontan de-novo mutasyonlar ile ortaya çıkabilmektedir.

Hemofili hastalarında bazal faktör düzeyi çok önemlidir. Faktör düzeyine göre ağır, orta ve hafif olmak üzere üç farklı sınıf vardır. Özellikle ağır hemofili hastaları en fazla problem görülen ve en sık kanama tedavisi gerektiren hastalardır. Ağır olguların yanı sıra orta dereceli hemofili olgularında en önemli ve en sık komplikasyon kas iskelet sistemine ait kanamalar ile bu kanamaların zamanla eklem içinde yaptıkları dejeneratif değişiklikler sonucu gelişen hemofilik artropatidir [1, 2].

Hemofili erken yaşlarda tanı konulan ve hayat boyu süren bir hastalık olduğu için hastalarının kendileri ve ailelerince, hastalık, neden olabileceği sorunlar ve çözümüne ait bilgiler mutlaka bilinmelidir, Tedavide kullanılan ilaçların bir hemşire gibi kendileri tarafından uygulanması öğrenilmelidir. Hemofili hastalarının uzun süreli takibinde hemofili konusunda deneyimli hematoloji uzmanının yanı sıra ortopedi, fizik tedavi, nükleer tıp, genetik, diş hekimliği, psikoloji gibi uzmanlık alanları da oldukça önemlidir. Ayrıca hemofili hemşiresinin rolü de unutulmamalıdır.

Günümüzde hemofili tedavisinde temel unsur, hala eksik faktörün yerine konmasıdır. Uygun doz ve sürede faktör konsantreleri kullanılarak kanamaların durdurulması ve hatta önlenmesi yoluyla hemofilik artropati gelişiminin önlenmesi amaçlanmaktadır. Tedavide kanadıkça (epizodik) tedavi ve profilaksi olmak üzere iki ayrı uygulama şekli vardır. Eksik olan faktörün yerine konması, kanama sonrası yapıldığında kanadıkça tedavi (epizodik tedavi) adını alır. Başta ağır tip hemofililer olmak üzere, diğer sık kanayan hemofilileri kanamalardan korunmak amacıyla haftada 1-3 kez (kanama olmaksızın) faktör kullanılması ise profilaksi (koruma) olarak adlandırılır. Günümüzde ağır hemofili A ve B hastalarının koruma tedavisine alınması

standart bir yaklaşımdır. Bu sayede ağır hemofili hastası çocuklar da sağlıklı akranlarına yakın bir yaşam sürdürme imkanı yakalamışlardır [2, 3].

Çalışmamızın amacı, hemofili tanısı konmuş kişilerde koruma tedavisinde kullanılan faktör konsantrelerinin dozuna ve kullanma süresine bağlı olarak artropati riskinin değişimini belirlemek ve profilaksinin önemini vurgulamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofili

2.1.1. Tanım

Hemofili, faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, başta eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) olmak üzere kendini kanamalarla gösteren bir grup hastalıktır. Faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak adlandırılır. Hemofilinin ilk tanımlamasını Endülüs'lü Arap hekim Ebul Kasım El Zehravi milattan sonra 10.yüzyılda yazmış olduğu tıp ansiklopedisinde, bir ailenin erkek çocuklarında ufak yaralanmalardan sonra ortaya çıkan şiddetli kanamalar şeklinde yapmıştır [4]. 1803 yılında John Conrad Otto, bazı ailelerde gözüken kanamalı bir durum olarak hemofiliyi tanımlamıştır. 'Hemofili' kelimesi ilk olarak 1828 yılında Zürih Üniversitesi'nden Hopff tarafından kullanılmıştır. 1950'lerde hemofili B, hemofili A'ya göre daha çok gözükmekteydi ve sıklıkla bu hastalığın ilk tanımlandığı çocuğun soyadı olan 'Christmas hastalığı' olarak söylenmekteydi. Hemofili 'Kraliyet hastalığı' olarak da anılmaktadır. Çünkü Avrupa'daki kraliyet ailelerinin birçok üyesi bu hastalıktan etkilenmişti. İngiltere Kraliçesi olan Victoria (1837-1901) hemofili taşıyıcısı idi. Onun oğlu hemofili hastasıydı ve 31 yaşında beyin kanamasından ölmüştü, hemofili taşıyıcısı olan iki kızı ise evlilik yoluyla hastalık genini İspanyol, Alman, Rus ve Belçika kraliyet ailelerine aktarmışlardı. Hemofilideki kanamaların kan damarlarının hassasiyetinden dolayı olduğuna inanılmaktaydı. 1930'larda defektif trombositler suçlandı. 1937'de Harvard'dan Petek ve Taylor, koagülasyon defektinin plazma ile düzeltilebileceğini keşfettiler. 1944'de Pavlosky, bir hemofili hastasının koagülasyon defektinin, farklı bir protein eksikliği olan diğer hemofili hastasının kanı ile düzeltilebileceğini keşfetti. Bu buluşlarla modern tedavi ve profilaksi çağı başlamıştır [5-7].

Hemofili A yaklaşık 5000 erkek doğumunda bir olarak görülürken, hemofili B ise 5-6 kat daha az sıklıkta görülür. Hastalık coğrafi ve etnik farklılık göstermez. Tüm hemofiliklerin %85'ini hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık insidansı tüm coğrafyalarda aynı olup ırksal farklılık göstermez. Hemofili tanısı yaşla birlikte artar. Bebek özellikle emeklemeye ve yürümeye başladığında klinik

bulgular ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ağırlık derecesi arttıkça, tanı yaşı erkene kaymakta ve klinik bulgular daha şiddetli yaşanmaktadır. Hafif hemofili hastalarındaki kanamaların ise genellikle daha ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişmesi nedeniyle tanı daha ileri yaşlarda konulmaktadır. Hemofili hastalarının yaklaşık %50-65 kadarında ailenin önceki nesillerinde de hastalık bulunmakta, %35-50 kadarında ise yeni mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır [1, 8].

Hastalığın önemi, hayat boyu sürmesinden, kronik, komplike, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmesinden ve tedavisinin masraflı olmasından kaynaklanmaktadır. Hemofili erken yaşlarda tanı konulan ve hayat boyu süren bir hastalık olduğundan sadece takip eden hekimler değil, anne-baba ve hemofili hastalarının kendileri de hastalıklarını iyi bilmelidir. Hemofili konusunda deneyimli hematoloji uzmanlarının yanı sıra, ortopedi, fizik tedavi, nükleer tıp, genetik, diş hekimliği, psikoloji ve özellikle hemşirelik gibi uzmanlık alanları hemofili takibinde oldukça önemlidir. Son verilere göre ülkemizde yaklaşık 9000 kayıtlı hasta bulunmaktadır. Ülkemizdeki sayının beklenenden biraz aşağıda olmasının nedeni modern tedavi olanaklarının olmadığı yıllarda kaybedilenlerin ve henüz kayıtlara girmemiş bazı hafif – orta dereceli hastaların olmasındandır [2, 8].

2.1.2. Hemofili Genetiği

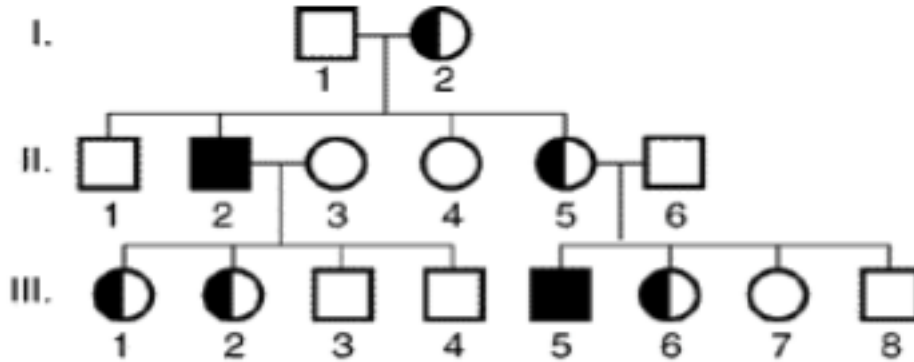
Hemofili, X'e bağlı resesif geçiş gösteren doğumsal bir kanama bozukluğudur. Genetik geçiş X'e bağlı resesif olduğundan hastanın anne tarafındaki erkek bireyler arasında hastalık bulunması tipiktir. Hemofili taşıyıcısı olan kadınların, sağlıklı bir erkek ile evlenmeleri halinde erkek çocukları %50 ihtimalle hasta olurken, kız çocuklarına da %50 ihtimalle taşıyıcılığı geçmektedir. Hastalık çok nadiren kız çocuklarında da görülebilir. Örneğin taşıyıcı bir kadın ile hasta bir erkeğin birlikteliğinde veya Turner Sendromu gibi tek X kromozumu varlığında hastalık kız çocuklarda da olabilir. Yeni mutasyonlarla hastalığın ortaya çıkması da oldukça sıktır. Hastaların üçte ikisi kadarında ailede hastalık bulunmakta ve bunlara "*familyal tip hemofili*" denmektedir. Yeni gelişen mutasyonlarla hastalığın ortaya çıktığı kişilere de "*sporadik tip hemofili*" denmektedir [1, 2, 9, 10]

Hemofili A hastalarında bozukluk görülen FVIII geni X kromozomu uzun kolunda (Xq28) yerleşik olup 186 kb büyüklüğünde olup 26 ekzon ve 25 introndan

oluşmaktadır. En büyük intron, 32.3 kb uzunluğunda olan intron 22'dir. Bu intronda F8A geni bulunur. F8A homologları arasındaki intrakromozomal rekombinasyon ağır hemofiliye yol açar [11]. Hemofili hastalarının %5'inde delesyon, %95'inde nokta mutasyonu bulunmaktadır. Hemofili A'da ağır hastalarda (FVIII<%1) en sık karşılaşılan mutasyon intron 22 inversiyonudur, hastaların yaklaşık %40'ında bulunur. Daha sonra %1-5 sıklıkta görülen intron 1 inversiyonu gelir. Diğer mutasyonlar ise nonsense ve missense mutasyonlardır. FVIII veya FIX'a karşı inhibitör gelişen hastalarda da büyük delesyon ve nonsense mutasyonlar daha sık görülmektedir [1, 2, 12]. Ağır hemofili A hastalarındaki mutasyonların büyük çoğunluğu tam uzunluğa sahip bir faktör VIII üretilmesini önleyen inversiyonlar, büyük delesyonlar, nonsense veya frameshift mutasyonlardır. Hafif-orta dereceli hemofili A hastalarında ise genellikle tam uzunlukta, fakat stabilitesi ya da işlevi bozulmuş bir proteinin üretilmesine neden olan missense mutasyonlar bulunmaktadır [9].

Hemofili B hastalarında bozukluk görülen FIX geni yaklaşık 34 kb uzunluğunda olup 8 ekzonik bölgeden oluşur. Hemofili B hastalarında en sık görülen mutasyonlar missense tipi mutasyonlardır, hastaların yaklaşık %90'ında görülür. İnsersiyonlar oldukça nadir görülürken, en yaygın ikinci gen defekti delesyonlardır, hastaların yaklaşık %5-10'unda görülür[13].

Şekil 2.1. Hemofili Genetiği



2.1.3. Prenatal Tanı ve Taşıyıcılık

Hemofilide hastalığa neden olan mutasyonun saptanması, taşıyıcı belirlenmesi ve doğum öncesi tanı olanağını sağlamaktadır. İnversiyon mutasyonlarının analizi ağır hemofilide %40 kesin tanı olanağı sağlamaktadır.

DNA eldesi için fetal örnekler 10-20 haftalar arasında amniyosentez ve 10-14 haftalar arasında koryonik villus biyopsisi ile alınabilmektedir. Prenatal tanı için alınan koryonik villus örneklemesinin %1 civarında fetal kayba neden olduğu ayrıca 10.haftadan önce yapıldığında ekstremitte defektine neden olabileceği bilinmektedir. İşlem öncesi annede bakılacak faktör düzeylerinin %50 altında olması durumunda profilaktik replasman yapılarak hedef %80-100 arasında tutulmaya çalışılmalıdır [14, 15].

2.1.4.Hemofili Tipleri

Hemofili, eksik olan faktörün cinsine ve miktarına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği Hemofili B olarak adlandırılır. Sağlıklı kişilerde faktör düzeyi %50-150 ünite arasında değişmektedir (%1'lik değer; 0,01 İÜ/ml'ye karşılık gelmektedir). Faktör düzeyi <%1 olan hastalar "**ağır hemofili**", %1-5 arasında olanlar "**orta hemofili**", >%5 olanlar "**hafif hemofili**" olarak sınıflandırılır[3, 16]

- 1. Ağır tip hemofili:** Kanda faktör düzeyi %1'in altındadır. Yaşamın erken dönemlerinden itibaren spontan ve tekrarlayıcı kanamalar ortaya çıkar. Minör travmalar sonrası deri altında geniş kanamalar ve derin kas içi hematomları gelişebilir. Enjeksiyon ve sünnet sonrası aşırı kanamalar görülebilir. Hastaların %90'ına 3-4 yaşlarına kadar tanı konmuş olur.
- 2. Orta tip hemofili:** Kanda faktör düzeyi %1-5 arasındadır. Spontan kanamalar nadiren görülür. Minör travmalardan sonra önemli kanamalar görülebilir. Belirgin sakatlığa neden olan hemartrozlar ağır hemofili hastalarına göre daha az görülür. Çocukluk döneminde tanı konur.

3. Hafif tip hemofili: Kanda faktör düzeyi %5-40 arasındadır. Ağır travmaları ve cerrahi girişimleri takiben kanamalar görülmektedir. Spontan kanama çoğunlukla görülmez. Tanı yaşı gecikmekte, sıklıkla 10'lu yaşlarda cerrahi girişimlere bağlı olarak (sünnet, diş çekimi gibi) gelişen kanamalarla konulmaktadır [1, 2, 9]

2.1.5.Klinik Bulgular

Hemofilik hastalarda klinik tabloyu kanamalar ve buna bağlı gelişen geç komplikasyonlar oluşturur. Eklem boşluğuna kanama (hemartroz) ve kas içine kanama (hematom) hastalığın sık görülen en tipik özelliğidir. Hastalığın ağırlık derecesi ve karşılaşılan travmayla ilişkili olarak yenidoğan döneminde vakum uygulamasına bağlı kafa içi, subdural veya periostal kanamalar olabilir. Kanamalar gastrointestinal, genitouriner, intrakraniyal, yumuşak doku, kas ya da eklem içine kanamalar şeklinde ve değişen oranlarda gözlenir. Bu hastalarda primer hemostaz normal olduğu için kanama travmadan saatler hatta günler sonra başlar ve tedavi edilmezse günler, haftalar boyu sürebilir [17]. Sıyrıklar ve kesikler nispeten hafif geçerken, eklemler başta olmak üzere doku içi kanamalar ağır tablolarla sonuçlanır [3, 18]. Genellikle kanama kliniğinin ortaya çıkması ve tanının konulması 1-6 yaşları arasına kadar uzayabilir. Hasta bebeklerde göbek kordonu kanaması genellikle görülmez. Bebeklik aşılarının yapılması sonrasında hematom gelişmesi, aşılama işlemi travmatik olarak yapılmadığı takdirde nadir görülmektedir [1, 2].

En sık tanı yaşı 1-2 yaş arasındadır. Ağır tiplerde ise ilk ciddi kanamalar 8 aylık iken görülmektedir [3]. Bu dönemde bebek artık yürümeye ve koşmaya başlar, dolayısıyla kas-iskelet sistemine olan travmalara açık hale gelir. İlk kanama bulguları genellikle yürümeye başlamayla olan travmalar sonucu ekimoz ve derialtı veya kas içi hematomları şeklinde başlar. Derideki ekimozlar uzun süre kaybolmaz ve yenileri çıkar. Aileler sıklıkla bu aşamada doktora başvurur [1, 2, 16].

2.1.5.1. Hemartoz

Hemartroz (eklem içi kanama) hemofili hastalarında en sık görülen ve en karakteristik kanama şeklidir. Hemartrozun ağır hemofili hastalarında görülme sıklığı %75-90 civarındadır. Zaman zaman travma olmadan da ortaya çıkabilmektedir. En sık büyük eklemler kanar. En sık etkilenen yer diz eklemidir. Alt ekstremitede üst ekstremiteye göre daha fazla kanama olur. En sık görülen diğer yerler sırtık sırasına göre dirsek, ayak bileği, omuz, el bileği ve kalçadır. İlk 3 sırayı menteşe tipi eklemlerin almasının nedeni diğer küresel eklemlere (kalça, omuz) göre daha fazla sinovyal doku içermeleri ile açıklanmaktadır [19]. Birçok hastada bu eklemlerden sadece biri ön planda etkilenir. Eğer aynı eklemden son 6 ay içinde 3 ve daha fazla kanama oluyorsa “*hedef eklem*” tanısı konmaktadır [2].

Tekrarlayan hemartrozların nedeni olduğu artropatide inflamatuvar sinovit ve eklem hasarı karakteristik patolojik lezyonlardır. Eklem içine dolan kanın eklem kıkırdığı üzerine direkt olumsuz etkisi olduğu ve proteoglikan sentezini baskıladığı görülmüştür.

Eklemde kanama, eklem kapsülünün içini döşeyen ve sinovya adı verilen dokudan kaynaklanır. Hem kanayan, hem de kanı tekrar geri emen bu sinovya dokusudur. Fakat eklem içindeki kan miktarı sinovyanın geri emebilme kapasitesini aştığında başta demir olmak üzere kan yıkım ürünleri birikmeye başlar. Demir, sinovyal proliferasyona neden olmakla beraber inflamatuvar sitokinlerden interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekrozis faktör salınımını uyarmaktadır. Sinovyal dokuda demir absorpsiyon kapasitesi aşıldığı zaman bu hücreler parçalanır ve lizozomal enzimler açığa çıkar. Katepsin ve asit fosfataz gibi proteolitik enzimler kıkırdak hasarına neden olur. Kronik hipertrofik sinovit geliştiğinde sinovyumda gelişen fibrozis sonucu kalıcı şişlik oluşur ve palpe edilebilir. Kalınlaşmış sinovyum ve kıkırdak dejenerasyonu kemikte erozyona ve kronik ağrıya neden olur. Böylece eklem hareket açıklığı ileri derece sınırlanarak eklem sertliğine yol açar. Sonuçta kronik dejeneratif hemofilik artropati yerleşmiş olur [20].

Özellikle hedef eklemlerde bu olumsuz gelişmeler çok daha hızlı yaşanır ve “kronik hemofilik artropati” denilen ve hemofilinin en sık rastlanan kronik komplikasyonu gelişir. Eğer zamanında gerekli önlemler alınmazsa eklem hareket açıklığının tamamen kaybolması (ankiloz) ile kalıcı sakatlıklar gelişir [1].

Hemartrozlar; akut, subakut ve kronik olarak üç klinik şekilde tanımlanmıştır. Akut hemartrozda kanama, eklemde uyuşma, sıcaklık hissi, sızı, karıncalanma, yanma, gerginlik hissi gibi hislerle kendini belli eder, buna aura dönemi denir. Normalde daha fazla bükülebilen bir eklemde aniden hareket kısıtlanması olması kanama lehine değerlendirilebilir. Eklem kanamasının en erken bulgusu cilt üzerindeki sıcaklık artışı ve özellikle eklemdeki hareket açıklığının sonunda hissedilen rahatsızlık hissidir. Zamanla bulgular ilerler; istirahatte ağrı, şişlik, hassasiyet ve hareket kaybı ortaya çıkar. Şiddetli ağrı ile birlikte eklem hareketi ciddi olarak kısıtlanır, kanamalı eklemi hasta ağrıyı en az hissettiği pozisyon olan fleksiyon halinde tutmaya çalışır. Bu bükülü pozisyonu koruyabilmek için eklem çevresindeki kaslarda ikincil bir spazm dahi gelişebilir. Kanama ile eklem içi basınç giderek artar ve artan basınç sonunda kanamanın durmasına neden olur. Bunu 5-7 gün sürecek rezorpsiyon dönemi izler. İlk kanamadan sonra eklem 10-14 gün içinde eski haline dönüp normal fonksiyonuna dönüşebilirse de genellikle eklem içindeki kanın rezorpsiyonu tam anlamıyla gerçekleşmez ve geri kalan artıklar kronik iltihabi bir reaksiyonun başlamasına neden olurlar. Bu dönemde sadece sinoviyal proliferasyon olduğu için faktör replasman tedavisine hasta iyi yanıt verir [21].

Akut hemartrozda tedavinin amacı kanamayı mümkün olan en kısa sürede durdurmaktır. İdeal olan, hasta eklem içi kanama olacağını (aurasını) hissettiğinde şişlik, ağrı gibi bulguların ortaya çıkmasına fırsat tanımadan derhal müdahale edilmesidir. En kısa sürede eksik olan pıhtılaşma faktörü uygun dozda hastaya verilerek eksiklik giderilmelidir. Diğer tedavi yöntemleri hiçbir şekilde bunun yerini tutamaz, ancak destekleyici olarak uygulanabilir. Analjezik tedavi, ortezleme, soğuk uygulama yapılabilir. Faktör tedavisine yanıt olarak en erken gerileyen bulgu ağrıdır. Şişlik ve hareket kısıtlılığının gerilemesi zaman alır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ilk infüzyondan (faktör verilmesinden) sonraki sekiz saat içinde ağrı ve diğer kanama bulgularının azalmasına bakılır. Kendiliğinden oluşan kanamaların çoğu ilk faktör konsantrasyonunun uygulanmasının sağladığı %30-40'luk faktör düzeyine ulaşılmasına yanıt verir. Uygun eğitimi almış, bilinçli hastalar ya da aileleri bu faktör infüzyonunu evlerinde kendileri yapabilirler. Hastanın yakınmaları üç günden daha uzun sürerse yeni bir kanama olmuş ya da eşlik eden başka sorunların olabileceği düşünülmelidir. Eşlik eden sorun olarak inhibitör gelişmiş olabileceği, eklemde septik artrit adı verilen mikrobik iltihaplanması ya da darbelere bağlı kırık olabileceği akılda

bulundurulmalıdır. Ağrı geriledikten sonra rehabilitasyon programına olabildiğince çabuk başlanmalıdır. İzometrik egzersizler hastada kanamaya yol açmadan uygulanabilir ve kas gruplarının dayanıklılığını %40'dan %70'e kadar artırabilirler [2, 22].

Akut hemartroz uygun biçimde tedavi edilmez ise subakut hemartroz gelişmektedir (kronik sinovit). Genelde iki veya daha fazla kanamadan sonra gelişir. Kronik inflamasyon, sinoviyumda progresif olarak kalınlaşmaya ve eklem içi efüzyon gelişimine neden olur. Eklem kanama olmadan şiş, geniş ve hassastır, hareketleri kısıtlanmıştır. Kaslardaki güçsüzlüğün eklenmesiyle instabilite eşlik edebilir, ancak ağrı akut durumdaki gibi şiddetli bir bulgu değildir.

Subakut hemartrozdan 6 ay veya daha fazla zaman geçtikten sonra kronik hemartroz gelişmeye başlar. Tekrarlayan hemartroz atakları uygun şekilde tedavi edilmediğinde geri dönüşümsüz değişikliklere yol açar. Kanamalar eklemden nonspesifik inflamatuvar cevabı provoke eder, sinoviyanın yapısı değişir, kalınlaşır. Damar içeriği bakımından daha zengin hale gelen bu sinoviya dokusu boyut olarak büyür ve aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin de göçüne uğrar. Eklem yüzleri arasında sıkışmış bu yeni sinoviya dokusu yeni kanamalara daha da yatkınlaşır. Kanamanın artışı ve daha kalın-daha çok kanayan sinoviya dokusu artışı şeklinde kısır bir döngü oluşur. Eklem içine salınan yangısal maddeler ve kan yıkım ürünleri de eklemin en hassas, en zor tedavi edilebilen kıkırdak yüzeylerinin harabiyetine yol açar ve bu süreç eklem tamamen bozulana kadar devam eder [2]. Kemik uçlarında nekrozlar, kist veya osteofit gelişimi olur. Eklem fonksiyonları bozulur, subluksasyon ve instabilite gözlenir. Eklemlere yük binince ağrı olur, eklem etrafındaki kaslarda atrofi gelişir. Ağır hemofilik artropatilerde en son durum tam hareket kaybı ve kemiksel veya fibröz ankilozdur [23].

Hemartroz tablosu, akut dönem tedavide aktivite kısıtlamasına gidilmesini gerektirir, ancak olabildiğince erken dönemde uygun egzersizlerle aktiviteye dönülmesi gerekmektedir. Eklem hareketinin azalması, aktiviteye dönüşü daha da zorlaştırır. Kas-iskelet sistemi sorunlarına rehabilitasyon yaklaşımı hastalığın şiddetine ve döneminde göre özellikler gösterir. Profilaktik faktör tedavisi altında tedavi ekibi ve ailenin katılımı ile yapılan fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları ileride gelişebilecek dejeneratif artropati önlenmesinde en önemli basamaktır [24-27].

2.1.5.2. Hematomlar

Çocuk emekleme veya yürümeye başladıktan sonra travmatik olarak özellikle büyük kas gruplarında hematomlar oluşmaktadır. Görülme sıklığı yaklaşık %10-20 civarındadır. Kasta şişlik, ısı artışı, ağrı, kızarıklık olması hematoma oluşumunu düşündürür. Kasın katıldığı eklem hareketleri sınırlanmış ve ağrılıdır. Kanama durması ile beraber hematomlar kendiliğinden rezorbe olur. Ciddi kanamalarda kanama yerine bağlı olarak komşu organlara, damar ve sinirlere bası yaparak fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Örneğin retroperitonda olan bir kanama üretere bası yapıp böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir, hava yollarındaki kanamalar hayatı tehdit edici olabilir. Kas içi olan kanamalar kas atrofisine kadar giden kas kontraktürüne ve sinir felcine neden olabilir.

El, el bileği, ön kol, anterior veya posterior tibial kompartmanlar gibi kapalı boşluğa olan kanamalarda kompartman sendromuna neden olarak sinir ve kan damarlarını basıya uğratabilir. Ağrı ve ödem gibi başlangıç belirtileri sonrasında uyuşma, güç kaybı ve distal nabızların kaybolması görülebilir.

2.1.5.3. İliopsoas Kanaması

İliopsoas kaslarının içine olan kanamalar, kanama miktarının fazla olabilmesi ve atlanma olasılığı bakımından hemofilideki ciddi kanamalardan biridir. Hastada karın ağrısı, dik yürüyememe, kalçada fleksiyona eğilim hali mevcuttur. Kalça ve dizin pasif ekstansiyonu çok ağrılıdır ve kısıtlanmıştır. Femoral sinir basısı nedeniyle bacakta uyuşma, karıncalanma ve duyu kaybı olabilir. En hızlı tanı yöntemi ultrasonografidir, MR ile daha ayrıntılı bilgi edinilir. Erken tedavi edilmezse yaşamı tehdit edici kanamalar ve kalıcı hareket kısıtlılığına varan sonuçları olabilir. Erkenden yeterli doz ve sürede tedavi çok önemlidir.

2.1.5.4. Psödötümörler (Kan kistleri)

Yumuşak doku veya kemiklerde oluşan kan kistlerine psödötümör denilmektedir. Yumuşak doku veya subperiostal alana tekrarlayan kanamalar olması ve damar dışına olan kanamaların yetersiz geri emilimi sonucunda gelişirler. Psödötümör

gelişimi nadirdir, ancak yıllar içinde büyüyerek tehlikeli boyutlara ulaşabilir. Ağır hemofili hastalarında %1-2 oranında görülmektedir. Kist genişleyerek çevre doku ve organlara zarar verebilir. Genelde femur ve pelvis gibi organlarda daha sık görülme eğilimindedir. Enfeksiyon ve kanama riski nedeniyle iğne biyopsisinden kaçınılmalıdır. En uygun yaklaşım cerrahi olarak psödotümörün çıkarılmasıdır. Tamamı çıkarılmayan psödotümörün tekrarlama riski yüksektir [28].

2.1.5.5. Hematüri

Özellikle ağır hemofili hastalarında nadir görülen bir kanama şeklidir. Öncelikle yapılması gereken yapısal bir sorunu ekarte etmek için intravenöz piyelografi, renal ultrasonografi gibi uygun olan tetkiklerle bakılmasıdır. Piyelografide pıhtılar nedeniyle dolma defekti görülebilir. Pıhtılar obstrüksiyona neden olarak renal kolik yapabilirler. Hastalarda yapısal bir sorun tespit edilmez ise hidrasyon ile takip edilip faktör VIII replasmanı yapılabilir. Kısa süreli steroid kullanımı da önerilmektedir [29].

2.1.5.6. Merkezi Sinir Sistemi Kanamaları

Hemofili hastalarında en tehlikeli ve fatal komplikasyon intrakraniyal kanamadır. Genellikle travma sonucunda gelişmektedir. Daha önce olmayan ve çok şiddetli tariflenen baş ağrısı hemofili hastalarında intrakraniyal kanamaları düşündürür. Bu durumdan şüphelenildiğinde tanıya yönelik girişimsel işlemler öncesi mutlaka acil olarak yüksek dozda faktör VIII replasmanı yapılarak faktör aktivitesi %100 düzeyine yükseltilmelidir. Geç kanama bulguları bazen travmadan 3-4 hafta sonra da ortaya çıkabileceğinden hasta yeterli bir süre dikkatle izlenmeli, şüpheli durumlarda görüntüleme yöntemleri ile ilerleme olup olmadığı takip edilmelidir.

2.1.5.7. Ağız içi ve Diş Kanamaları

Ağız-diş bölgesi ve bu bölgedeki kanamalar hemofili hastalarında ayrı bir önem taşır. Sağlıksız dişeti spontan olarak kanamaya eğilimlidir. Periodontitis gibi dişeti hastalıkları da diş kaybına neden olur. Hemofili hastaları kanama korkusu nedeniyle diş

ve ağız bakımlarını ihmal etmeye eğilimlidirler. Bundan dolayı diş etlerindeki spontan kanamalar artmaktadır.

Ağız içi ve diş temizliğinde ve rutin muayenesinde faktör vermek gerekli değildir. Derin temizlik, diş taşı temizliği yapılacaksa, diş çekimi ve ihtiyaç duyulan her tür lokal anestezi uygulamalarında hastaya faktör konsantreleri yapılmalı ve oral antifibrinolitik (traneksamik asik) tedavi verilmelidir. Diş çekimi hemofili hastalarında en sık uygulanan cerrahi girişimdir. Özellikle kalıcı dişlerin çekimi süt dişlerine göre daha uzun devam eden kanamalara neden olabilir. Diş çekiminde genellikle tek doz faktör yeterli olur. Traneksamik asitin 5-7 gün süreyle eklenmesi ile faktör ihtiyacı azaltılabilir. Diş çekimi sonrası birkaç gün katı gıda almayıp sıvı ya da yumuşak gıdalarla beslenmek de yara iyileşmesini kolaylaştırır. Azı dişi gibi sorunlu diş çekimlerinde ise öncelikle inhibitör tarama testlerinin yapılması unutulmamalıdır. İnhibitör pozitif olan hastalarda faktör VIII verilse bile kanama günlerce durmayabilir [2]. Süt dişleri dökülürken kanama olabilir, öncelikle bası ve buz uygulama, kontrol altına alınamazsa antifibrinolitik ilaç, nadiren faktör tedavisi verilir.

Ağız içi hijyenin korunması çok önemlidir. Hemofilik aile ve hastaların buna önem vermesi gerekmektedir. Dişler günde en az 2 kez, flor içeren diş macunları ile fırçalanmalıdır. Sık ve düzenli diş hekimi kontrolü gerekmektedir [1].

2.1.5.8. Cerrahi Girişimler

Hemofili takibinde en önemli sorunlardan biri acil ve elektif cerrahi girişimlerdir. Hafif hemofili olan hastalarda spontan kanama nadir görülürken, cerrahi girişim sırasında bu hastalar da ciddi derecede kanayabilirler. Elektif majör cerrahi için plazmada faktör VIII veya IX konsantrasyonunun %80-100 olması hedeflenmektedir. Faktör düzeyinin operasyon sonrası ilk 3-5 gün için >%50, cerrahiden sonraki 2 hafta bitene kadar da %30'un üstünde tutulması gereklidir. Dolaşımdaki faktör VIII'in yarı ömrü 8-14, ortalama 12 saattir. Dozlama 4-8 saatlik aralıklarla bolus infüzyonlar şeklinde yapılmaktadır. Tedavi süresince hastanın plazma faktör VIII düzeyi kontrol edilmelidir [1, 30, 31].

2.2. Laboratuvar Tanısı

Hemofili tanısı ya bilinen aile hikayesi nedeniyle ya da kanama kliniği nedeniyle akla gelmelidir. Kesilerin uzun süre kanaması, doğumda gelişen göbek kordonu kanamaları, eklem ve kas başta olmak üzere derin doku içi kanamalar hemofiliyi düşündürür. Ağır hemofiliklerin çoğu 4 yaşına kadar ilk eklem içi kanamasını geçirmiş olurlar [32].

Hastalığın kesin tanısı laboratuvar tetkikleriyle konur. Kanama eğilimi olan hastalarda öncelikle yapılması gereken tarama testleri; trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı (PZ) ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) dir. Hemofilide trombosit sayısı, kanama zamanı ve PZ normaldir. Faktör VIII ve IX eksikliği olan hemofili A ve B durumunda APTZ uzar. Normal plazma ile yapılan 1/1 oranındaki karışım testi ile APTZ süresinin %50'den fazla normale yaklaşması faktör eksikliğini göstererek tanıyı doğrulamamızı sağlar. Faktör VIII ve IX düzeyleri tayin edilerek kesin tanı konur. FVIII düzeyi düşük olan hastalarda da von Willebrand Hastalığı ihtimali de dışlanmalıdır. Faktör düzeyi %30'dan fazla olanlarda genellikle APTZ süresi normal aralıktadır [12, 33].

Faktör VIII aktivitesi bir mililitre plazmadaki miktar ünite (IU/ml) ya da normalin yüzdesi olarak ifade edilir. 1 ml sağlıklı insan plazmasındaki faktör VIII düzeyi 1 üniteye ya da %100'e eşittir [34].

2.3. Tedavi

2.3.1. Genel Yaklaşımlar

Hemofili hastalarında en sık görülen kanama yerleri eklemler ve kas-yumuşak dokulardır. Öncelikli olarak görülen kanamalar eklem kanamaları iken diğer sistemlerle ilgili kanamalar morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir. Hemofili hastasının izlemi ve tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Hematoloji, ortopedi, fizik tedavi, genetik, enfeksiyon hastalıkları, nükleer tıp, diş hekimliği bölümlerinin yakın işbirliği olmalıdır. Hemofili izleminde amaç sadece kanamaları durdurmak olmayıp, her tür kanamanın önlenmesi olmalıdır. Her hasta hemofili tipini, ağırlık derecesini, inhibitör durumunu, kullanılan faktör tipini, tedavi eden doktor ve merkezin adını içeren ve

kolayca ulaşılabilen bir kimlik kartı taşımalıdır. Hastalar kanamalarını ve aldıkları tedaviyi kendi tuttukları bir takvim / günlük üzerinde işaretlemelidir [1, 5]. Kanama durumunda hastalara mümkün olan en kısa sürede faktör konsantreleri verilmeli, kanama bölgesine buz konularak ve bandaj yapılarak istirahate alınmalıdır. Tüm ciddi kanamalar hastane ortamında tedavi edilmelidir. Ağır kanama şüphesi tedaviye başlamak için yeterlidir, laboratuvar sonuçları beklenmeden tedaviye hemen başlanmalıdır [35]. Uygun dozda faktör verilmesine rağmen kanama kontrol altına alınamaz ise inhibitör varlığından şüphelenilmelidir. Damar yoluna aşırı zen gösterilmelidir. Kas içi girişimlerden kaçınılmalıdır. Analjezi için parasetamol güvenli bir seçenektir, trombosit işlev bozukluğu yapan diğer ilaçların (aspirin, NSAİİ, klopidogrel gibi) kullanımından kaçınılmalıdır. Hastanın, anne ve babanın yeterli eğitimi sağlandıktan sonra koruma ve hafif/orta kanamaların tedavisi ev şartlarında yapılabilir. Düzenli egzersiz önerilmelidir. En uygun egzersiz yürüyüş ve yzmedir [35].

Hemofili tedavi ve profilaksisinin ayaktan poliklinik koşullarında yapılması ön planda tercih edilir. Hemofili hastasının tedavisinin hastanede yatarak yapılması nadiren gerekli olmaktadır, bu durumlar tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Hemofili hastalarının hastanede yatarak tedavi edilmeleri gereken durumlar

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

Tedavide 1950'lerde sadece tam kan veya plazma kullanılırdı, ancak bu ürünlerde şiddetli kanamayı durduracak yeterli FVIII ve FIX bulunmamaktadır. Bu dönemde hemofili hastalarının çoğu, çocukluk ya da erken erişkinlik döneminde cerrahi ya da travma sonrası kanama nedeniyle lmekteydi. Sonra 1964'te kriyopresipitat kullanılmaya başlandı. İlk defa daha az volümde daha çok faktör verilebildi. Hemofilinin modern tedavisi olan faktör konsantreleri ise 1970'lerde kullanılmaya başlanmıştır. Faktör konsantreleri evde tedavi olanağı sağlamış, yaygınlaştırmış ve böylece hastalarda gelişen kas-eklem kanamaları ve sakatlıklarını, artropati gelişimini

azaltmıştır. 1977'de plazma FVIII ve von Willebrand faktör seviyesini arttıran desmopressin keşfedilmiştir. Desmopressin özellikle hafif ve orta hemofili hastaları için ucuz, güvenli ve sentetik bir tedavi seçeneği olmuştur. Ancak 1980'lerde hepatit B, C ve HIV ile enfekte olan hemofili hastası sayısı artmaya başlamıştır. Transfüzyona bağlı olarak geçtiği bilinen hepatit B, C ve HIV gibi virüslerden sonra yeni virüs inaktivasyonu ve sterilizasyon teknikleri geliştirilmiştir. Son 25 yılda plazma kaynaklı ürünlerin güvenilirliği artmıştır ve virüs ile enfekte hasta artık gözükmemektedir. Bunun yanı sıra hızlı gelişen DNA teknolojisiyle 1990'larda rekombinant FVIII ve FIX üretilmeye başlanmıştır. Bu ürünler son 10 yıldır ülkemizde de mevcuttur. Rekombinant ürünlerin en önemli komplikasyonu ise FVIII veya FIX'a karşı alloantikör olan inhibitör gelişimine plazma kaynaklı faktörlere nazaran daha fazla neden olmalarıdır [36, 37]. Öte yandan hastalığın tamamen düzeltilmesini hedefleyen Gen tedavisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir [38, 39]. Ayrıca pıhtılaşma sistemindeki faktörlerin aşırı çalışmasını frenleyen sistemlerin (Antitrombin inhibitörleri-Fitusiran, Doku faktörü yolağı inhibitörleri – TFPI gibi) frenlenmesi veya eksik faktörün yerini tutacak monoklonal antikörlerin (ACE910) kullanılması esasına dayanan yeni derialtı (SC) tedavi seçenekleri de faz I, faz II çalışmalarını tamamlayıp klinik kullanıma uygun hale getirilmektedir [40-44].

2.3.2. Kan Ürünleri

2.3.2.1. Taze Dondurulmuş Plazma (TDP)

Vericiden alınan bir ünite taze kandan şekilli elemanların uzaklaştırılması ile elde edilir. Dondurularak saklanır ve kullanılacağı zaman eritilir. 1 ml'de 1 IÜ FVIII bulunur. Paketler yaklaşık 100 ünite FVIII, FIX, vWF ve plazmadaki diğer pıhtılaşma faktörlerini kapsar. Başlangıç dozu 15-20 ml/kg'dır. TDP ile istenen faktör düzeyine ulaşmak için aşırı miktarda ürüne ihtiyaç duyulur. Bu durum volüm yüklenmesine neden olacağı için cerrahi girişimlerde ve ağır tip hemofililerde kullanışsızdır. Ancak faktör konsantrelerinin bulunmadığı hallerde minör kanamalarda ve hafif tip hemofililerde kullanılabilir [3]. Günümüzde TDP tedavisi önerilmez, ancak faktör konsantrisi bulunmayan merkezlerde veya henüz kesin tanı konulamayan hastanın acil tedavi gereksinimlerini karşılamada verilebilmektedir.

2.3.2.2. Kriyopresipitat

Soğuk ortamda (4-6°C) yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinlerinin çöktürülmesi ile elde edilir. -18°C veya daha soğuk ortamda 1 yıla kadar saklanabilir. FVIII, vWF, fibrinojen, FXIII ve diğer bazı çökebilir proteinleri içerir. Tek bir vericiden elde edilen kriyopresipitat 80-100 IÜ FVIII içerir. 1 ml kriyopresipitat 5-10 IÜ FVIII içerdiğinden TDP'ye oranla daha az volümde daha çok faktör desteği sağlayabilir. Ancak FIX içermemektedir. Hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edici iken hemofili B hastalarında etkisizdir [45]. Günümüzde tamamen kullanımdan kalkmış durumdadır.

2.3.2.3. Faktör Konsantreleri

Faktör konsantrelerinin geliştirilmesiyle hemofili tedavisinde büyük ilerleme sağlanmış, hemofili hastaları sağlıklı bireylerle eşit hayat kalitesine ulaşabilmişlerdir. Hemofili hastaları için plazma kaynaklı ve rekombinant ürünler mevcuttur. Plazma kaynaklı faktör VIII konsantreleri dünyada 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmış, ülkemizde ise 1980'li yılların başında kullanılmaya başlanmıştır [3]. Sosyal güvenlik kurumlarınca bedellerinin ödenmesi ve serbest ithalatı ise ancak 1993'ten sonra olmuştur. 1970'lerin sonu ve 1980'lerin başında, virüs inaktive edilmiş plazma kaynaklı faktör konsantreleri ve rekombinant ürünlerin ortaya çıkmasıyla hemofili hastalarının tedavisi ve korunmasında yeni bir dönem başlamıştır. Son 25 yılda plazma kaynaklı ürünlerin güvenilirliği artmıştır ve virüs ile enfekte hasta artık gözükmemektedir. Rekombinant ürünler de insan kanı kullanılmadan üretilen sentetik faktör ilaçlarıdır, kan yoluyla bulaşan mikroorganizmaların bulaşma riski sıfırdır. [7, 14, 45-47].

Birinci ve ikinci jenerasyon rekombinant faktör VIII (rFVIII) ürünlerinde stabilizör olarak sığır veya insan albümini kullanılmış ancak ürünün konsantre olmamasına neden olmuş. Daha sonra üretilen üçüncü jenerasyon ürünler ise yabancı hayvan veya insan proteini kullanılmadan üretilmektedir.

Faktör VIII 1Ü/kg verildiğinde, plazma faktör VIII düzeyi %2 oranında artmaktadır, yarılanma ömrü 8-14, ortalama 12 saattir. Kanamanın durdurulması için yeterli faktör düzeyi kanamanın yerine ve şiddetine göre değişkenlik gösterir.

İntraartiküler, kas içi veya mukozal kanamalarda uygun düzeyler > %50 iken, santral sinir sistemi kanamalarında %100'dür. İlk verilecek, kilo başına yükleme dozu hesaplanır ve doz ayarlaması yapılır.

Formül: **Verilecek faktör miktarı = (Hedeflenen faktör düzeyi - Hastanın faktör düzeyi) x Hastanın vücut ağırlığı (kg. olarak) x 0.5** olarak hesaplanır

İlk doz bu formülle hesaplandığı şekilde verildikten sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa bu yükleme dozunun yarısı 8-12 saatte bir tekrarlanır. Bireysel farmakokinetik farklılıklar nedeniyle, doz araları özellikle çocuk hastalarda farklılık göstereceğinden, majör kanamalarda ve cerrahi girişimlerde faktör düzey ölçümleri (faktör VIII düzeyi, recovery ve mümkünse farmakokinetik çalışmalar) mutlaka yapılmalıdır. Farmakokinetik çalışma için önerilen yaklaşım; faktör düzeyini %100'e çıkaracak doz verildikten sonra 0, 30, 60.dakikada, 3, 6, 9, 24, 32 ve 48.saatte plazma faktör VIII düzeyini; ilave olarak 50. ve 72.saatte de faktör IX düzeyini ölçmek için kan alınmasıdır [1].

Faktör IX 1 Ü/kg verildiğinde, plazma FIX düzeyi %1 artar, yarılanma ömrü 18-24 saattir. İlk yükleme dozu hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır.

Formül: **Verilecek faktör düzeyi = (Hedeflenen faktör düzeyi - Hastanın faktör düzeyi) x Hastanın vücut ağırlığı (kg) x 1** olarak hesaplanır.

İlk doz bu formülle hesaplandıktan sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa, bu yükleme dozunun yarısı 18-24 saatte bir tekrarlanır.

Faktörler en az 5 dakika süre ile, yavaş damar içi bolus şeklinde uygulanmalıdır (erişkinde 3 ml/dakika, çocukta 100 İÜ/dakikayı aşmamalıdır).

Genel olarak orta şiddetteki kanamalarda (hemartroz, ilerlemiş yumuşak doku kanaması) FVIII 20-25 İÜ/kg uygulanır, 12-24 saat içinde 2-3 kez daha tedaviye devam edilmelidir. Ağır kanamalarda (MSS, cerrahi, ciddi travma); FVIII başlangıçta 50 İÜ/kg, sonra 12 saat arayla 25 İÜ/kg verilir. FIX başlangıçta 80-100 İÜ/kg, sonra 18-24 saat arayla 40-50 İÜ/kg uygulanır. Tedavi süresi ortalama 10-21 gündür.

2.3.3. Sentetik İlaçlar

2.3.3.1. Desmopressin (DDAVP)

Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) ADH'nin sentetik analogudur. Faktör sentezi yapmayan, damar endotelinde depolanmış olan FVIII, vWF bileşikleri ve plazminojen aktivatör salınımını uyararak plazmaya geçmelerini sağlayan sentetik bir hormondur. Hafif hemofililerde ve tip 1 vWH'da basit kanamaların tedavisinde kullanılır. Kan ürünü olmaması ve ucuz olması en önemli avantajıdır. FVIII ve vWF düzeylerini 3-5 kat arttırabilir. 0.3 mcg/kg dozda damar yoluyla veya deri altından uygulanabilir. 1-3 doz uygulanması yeterlidir. 3. dozdan sonrası taşıflaksi riski nedeniyle önerilmez. 30-60 dakikada etki başlar ve 6-12 saat sürer. İkinci doz 12 saat sonra verilmelidir. Nazal formu ise 50 kg altında tek puff (150 mcg), 50 kg üstünde 2 puff (300 mcg) şeklindedir.

2.3.3.2. Antifibrinolitikler

Doğal plazminojen aktivatörlerini inhibe edip plazmin (fibrinolizin) oluşumunu azaltarak ve plazmini antagonize ederek kanamaları durduran ilaçlardır. Hemofili olgularında sık görülen mukoza kanamaları (ağız içi ve burun gibi) çoğu kez antifibrinolitik ilaçlarla durdurulabilir. Bu ilaçlar zamanında kullanıldığında hafif ve orta tip hemofililerde diş çekimleri, sünnet ve diğer minör cerrahi işlemler faktör konsantrisi replasmanına gerek kalmadan yapılabilir. En sık kullanılan ilaçlar traneksamik asit ve epsilon amino kaproik asit (EACA)'tir. Traneksamik asit, tablet formunda 10-15 mg/kg/doz olarak, 6-8 saat arayla, oral, 5-10 gün süreyle önerilir. Damar içi olarak kullanıldığında 10 mg/kg/doz (maksimum 500 mg), 8 saat arayla yavaş infüzyonla verilmelidir. Hızlı infüzyonda hipotansiyona neden olabilir. Üriner sistem kanamalarında traneksamik asit kullanımı, böbrek tübülüsleri içinde pıhtı oluşumuna neden olacağından kontrendikedir. Tromboz riskini arttırdığı için aktive protrombin kompleks konsantrileri ile birlikte kullanılmamalıdır. EACA 75-100 mg/kg, 6 saatte bir olarak verilir. Sadece damar yoluyla kullanıldığı için genellikle tercih edilmemektedir.

2.3.3.3. Fibrin tutkalı, Ankaferd ve Diğer Lokal Hemostatikler

Özellikle cerrahi girişimlerde kesi yerinin daha çabuk iyileşmesine katkıda bulunmak için kullanılır. İlaç kutusunda iki ayrı toz (fibrinojen ve trombin) şeklindedir. Bunlar sulandırıldıktan sonra aynı enjektörde birleştirildiğinde pıhtı oluşacaktır. Bu pıhtı sıvısı püskürtüldüğünde yara yerindeki iyileşmeye olumlu etki yapar. Sünnetlerde kesim yerine sıkılır, diş çekimlerinde ise çekim yuvasına konur. Günümüzde sünnet operasyonunda fibrin yapıştırıcısı sıklıkla kullanılmaktadır [48]. Arteryal ve ağır venöz kanamalarda fibrin tutkalı kullanılması kontrendikedir [49]. Ankaferd, *Urtica dioica* (0.06 mg/mL), *Vitis vinifera* (0.08 mg/mL), *Glycyrrhiza glabra* (0.07 mg/mL), *Alpinia officinarum* (0.07 mg/mL) ve *Thymus vulgaris* (0.05 mg/mL) bitki ekstralarını içeren bir hemostatik ajandır. Bu bitki ekstralarının her birinin endotel, kan hücreleri, anjiogenez, hücre proliferasyonu, vasküler dinamikler ve mediatörler üzerine etkisi vardır. Temel etki mekanizması belirsiz olmakla birlikte eritrosit agregasyonu ile protein ağı oluşumunu sağlamaktadır. Eritrositler ile oluşturulan Ankaferd kaynaklı protein ağı, pıhtılaşma faktörlerini bozmadan primer ve sekonder hemostatik sistemi kaplar. Ankaferd ayrıca eritrosit fonksiyonlarını ve ürotensin II'yi etkileyen GATA/FOG transkripsiyon sistemini aktive eder. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı diş kanamalarının yönetiminde Ankaferd'in kullanımına izin verdiğinden beri, diş kanamalarının önlenmesi ve tedavisi protokollerine Ankaferd eklenmiştir [50].

2.3.4. Gen Tedavisi

Gen tedavisi genel olarak bir hastalığı tedavi etmek ya da en azından klinik durumunu iyileştirmek amacıyla genetik materyalin hücrelere transferi olarak tanımlanır. Temel amaç, hedef hücrelere bir vektör aracılığı ile terapötik geni transfer etmektir. Gen tedavisinde en çok kullanılan vektörler, viral vektörlerdir. Hemofilide gen tedavisi aslında hastalığa yönelik temel bir tedavi yaklaşımıdır, çünkü hemofili bir tek gen hastalığıdır. Hemofilide şu anda yaygın olarak kullanılan tedavi olan faktör konsantreleri küratif değildir, pahalıdır ve invazivdir, hasta uyumsuzluğuna neden olabilmektedir. Diğer yandan gen tedavisi küratiftir, faktör geninin kopyasının transferi ile endojen faktör üretimi sağlanabilmektedir. Vektör virüs olarak kullanılan

adenovirüslerde yapılan modifikasyonlarla rekombinant olarak hazırlanan adenovirüsler (AAV-8) kullanılmaya başlanmıştır. rAAV-8 vektörleri kullanılarak ağır hemofili B hastalarında başarılı gen tedavisi tanımlanmıştır [51]. Hemofili hastalarında tek doz bir gen tedavisinden sonra 3 yıldan fazla bir süre geçmesine karşın hastalardaki FIX düzeyi %1-6 arasında seyretmektedir. Hemofili A hastaları için de benzer teknikle gen tedavisi çalışmaları sümektedir [2, 7, 51].

2.4. Profilaksi

Hemofilide temel olan eksik olan faktörün yerine konmasıdır. Bu yaklaşım kanama sonrası yapıldığında “kanadıkça tedavi” (epizodik tedavi) adını alır. “Profilaksi” (koruma) kavramı ise sık kanayan ağır hemofili hastalarının kanamalardan korunmak için haftada 1-3 kez kanama olmaksızın faktör kullanmaları yaklaşımına dayanır. Kanamanın durdurulması etkilenen eklemde birikmiş olan kanın sinovyal dokulardaki zararlı etkisini geri döndürmeyi sağlamaz. Bu yüzden akut eklem kanamalarını oluşmadan önlemek ve normal eklem fizyolojisini korumak önemlidir. Profilakside amaç hematropati ve doku hasarı oluşmasını önlemek, hastayı fonksiyonel ve verimli kılmak, okul hayatında devamlılığını sağlamak ve hayat kalitesini artırmaktır. Günümüzde ağır hemofili A ve B hastalarının profilaksi tedavisine alınması standart bir yaklaşımdır [52, 53].

Profilaksi ilk kez İsveç’te uygulanmaya başlanmıştır [54]. Düzenli olarak ve yeterli dozda tedavi uygulamasının yararlı olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir [55, 56]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Dünya Hemofili Federasyonu (WFH)’na göre ağır hemofili olan çocuklarda erken yaşlarda primer profilaksi optimal tedavi şeklidir [57, 58]. Profilaksi; primer, sekonder ve tersiyer profilaksi olarak sınıflandırılır. Günümüzde primer profilaksinin, yaşa göre ve kanamaya göre primer profilaksi olmak üzere iki ayrı tanımı mevcuttur. Yaşa göre primer profilaksi herhangi bir kanama olmadan en geç 2 yaşında başlanan profilaksidir. Kanamaya göre profilaksi ise bir eklem kanamasından sonra, ikinci kanama olmadan başlanan profilaksidir. Sekonder profilaksi; sonraki yıllarda veya hedef eklem geliştikten sonra başlatılan profilaksi tipidir. Profilaksi olarak hemofili A’da haftada 2, 3 kez veya gün aşırı, hemofili B’de haftada 1 veya 2 kez şeklinde faktör uygulaması yapılır. Tersiyer profilaksi ise daha çok erişkinlerde, artropati geliştikten sonra diğer eklemleri korumak için uygulanan

profilaksidir [2]. Her yaşta uygulanan profilaksi eklem kanamalarının miktarını ve sıklığını azaltır, hastaların fiziksel ve psikolojik olarak rahatlamasını sağlar, ağır hemofili hastalarının hayat kalitesini artırır [53].

Santral venöz kateter takılması infüzyon kolaylığı açısından denenebilir, ancak özellikle enfeksiyon ve santral venöz tromboz gelişmesi gibi komplikasyonlara neden olabilir [59].

Kanadıkça tedavi ile profilaksi tedavisini karşılaştıran son çalışmalarda, devamlı profilaksinin kanama sayısını ve artropati gelişimini azalttığı, hastaların yaşam kalitesini, okul içinde ve günlük yaşam içindeki aktivitelerini arttırdığı gösterilmiştir [60-63].

2.5. Komplikasyonlar

Tablo 2.2. Hemofili komplikasyonları

Hastalığa bağlı komplikasyonlar	Tedaviye bağlı komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Kanamalar, ölüm	<ul style="list-style-type: none">• Alerjik reaksiyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Deformite ve sekeller	<ul style="list-style-type: none">• Hepatit
<ul style="list-style-type: none">• Büyüme gelişme geriliği	<ul style="list-style-type: none">• HIV
<ul style="list-style-type: none">• Psiko-sosyal sorunlar	<ul style="list-style-type: none">• Creutzfeld-Jacob hastalığı
<ul style="list-style-type: none">• İmmün sistem bozuklukları	<ul style="list-style-type: none">• İnhibitör gelişimi

2.5.1. Hastalığa Bağlı Komplikasyonlar

Hemofili morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir hastalıktır. Komplikasyonlar kanamalar ile başlar, küçük travmalarda bile ciddi kanamalar meydana gelebilir. Tekrarlayan ve tedavisi iyi yapılmayan kas içi kanamalar kas kontraktürlerine, eklem içi kanamalar ise kronik hemartropatilere, kontraktüre, ekstremite kısılalığı ve fonksiyon kaybına neden olur. Yıllar içinde deformite ve sekellere yol açar. Kronik hastalık hali de büyüme gelişme geriliğine yol açar [16].

Hastaların sorunları oyun çağıyla birlikte başlar. Travma riski, yaşlılarıyla ortak oyunlar oynayamama, aynı hareketleri yapamama nedeniyle çocuğun sosyalleşmesi bozulacak ve psikolojik sorunlar başlayacaktır. Bunun önlenmesinde ailelere önemli görev düşer, diğer çocuklardan ayırmamalı ve aşırı koruyucu şekilde davranmamalıdır. Hastaların faktör konsantresi kullanarak hayatlarının kısıtlanmaması sorunların çözümü için yeterlidir [64].

2.5.2. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

Plazmadan elde edilen faktör konsantreleri ile tedavisi yapılan hemofili hastalarının çoğunda virüs inaktivasyon tekniklerindeki gelişimlerden önce hepatit ve HIV görülmekteydi. Virüs inaktivasyon tekniklerinin gelişmesiyle günümüzde hepatit B,C ve HIV virüsü gibi zarflı virüsler plazma kaynaklı faktör konsantreleriyle artık bulaşmamaktadır, ancak hepatit A ve parvovirüs gibi zarfsız virüslerin bulaşma riski tamamen yok edilememiştir. Hepatit C'ye karşı interferon ve ribavirin tedavilerinin de kullanılmaya başlanmasıyla hemofili hastalarındaki hepatit C sıklığı azalmıştır. Bununla birlikte çoğu eliminasyon tekniklerine dirençli olan prionların bulaşma riski de bulunmaktadır. Isıya ve bilinen tüm viral inaktivasyon yöntemlerine dirençli olan prionlar ilerleyici ve ölümcül seyreden santral sinir sistemi tutulumuyla karakterize Creutzfeld-Jacob hastalığı yaparlar. Her ne kadar bulaşma riski olduğu belirtilse de henüz hemofili hastalarında otopsi ve takiplerde bulgu saptanmamıştır.

2.5.2.1. İnhibitör Oluşumu

Enfeksiyon bulaşma riskini minimize eden rekombinant faktörlerin kullanıma girmesinden sonra en ciddi ve en sık tedaviye bağlı komplikasyon inhibitör gelişimi olmuştur. İnhibitör, FVIII veya FIX'a karşı antikor gelişmesidir. IgG sınıfında olan bu antikorların alt tipi, IgG4'tür. Özellikle ağır tip hemofilide dışarıdan verilen FVIII, yabancı protein gibi algılanır ve bunlara karşı antikor oluşarak dışarıdan verilen FVIII'i nötralize eder. Hayati bir kanama sırasında hastada inhibitör gelişmiş olduğu önceden anlaşılmadıysa ne kadar yüksek dozda faktör VIII uygulansa da kanama durdurulamaz. 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 çok düşüktür (%3). İnhibitör gelişimi için ilk 5 yaş ve/veya ilk 20 faktör uygulama gün sayısı en riskli dönemdir. Tüm hemofili hastalarında en az yılda bir kez inhibitör tarama testi yapılması gerekir [1].

İnhibitör varlığı, faktör tedavisine yanıt alınamaması durumlarında akla gelmelidir. Hastalarda rutin taramada dahi saptanabilir. İnhibitör miktarı, hastanın %100 olan FVIII aktivitesini 2 saat 37°C'de bekletilen kanda yarı yarıya azaltan yani %50'sini inaktive eden inhibitör aktivitesi 1 Bethesda Ünitesi (BU/ml) olarak tanımlanmaktadır. İnhibitörden şüphelenildiğinde inhibitör tarama testi (karışım testi) yapılır. Tarama testi pozitif olanlarda kesin tanı ve inhibitörün titresi modifiye Bethesda testi ile saptanır. İnhibitör titresi 0,6 ile 5 BÜ/ml arasında olanlar düşük titreli, 6 BÜ/ml'nin üstünde olanlar ise yüksek titreli inhibitör olarak adlandırılır. Klinik olarak kullanılan ürünlere cevapsızlık veya ürün verilmesine rağmen plazmada faktör saptanamaması gibi ciddi problemler ancak yüksek titreli inhibitör varlığında mümkündür. Düşük titreli inhibitörün kendi kendine düzelmeye ihtimali vardır, ancak yüksek titreli inhibitörün kendi kendine düzelmesi mümkün değildir.

İnhibitörü olan hastalarda immün tolerans tedavisi (İTT) denenir. Bu tedavi uygun dozlarda ve yeterince sıklıkta ve sürede hastaya FVIII konsantrisi uygulayarak immün sistemin devreye sokularak immün tolerans sağlanmasıdır. Herhangi bir immünsüpresif kullanılması söz konusu değildir.

İnhibitörlü hastada akut kanamaların tedavisinde de bypass edici ajanlar kullanılır. Bu ilaçlar rekombinant faktör VIIa ve aktif protrombin kompleks konsantrsidir (aPCC). Bu tedaviler faktör VIII veya faktör IX'a gereksinim göstermeden faktör Xa aktivitesi oluşturduklarından inhibitörlü hastalarda kanamaların tedavisinde kullanılır [65]. Son yıllarda bunların dışında farklı mekanizmalarla kanamaların durdurulmasını hedefleyen yenilikçi ilaçlarla ilgili çalışmalar başarıyla devam etmekte, yakında kullanıma girmeleri beklenmektedir.

Tablo 2.3. Bypass edici ilaçların özellikleri

Bypass edici ilaçlar	Rekombinant FVIIa	Aktif PCC
Kaynağı	Rekombinant	Plazma kaynaklı
Uygulama süresi	2-5 dakika bolus	15-30 dakika yavaş infüzyon
Doz	90 mcg/kg 2-3 saat aralarla 2-3 kez veya 270 mcg/kg 1 kez	50-100 IU/kg 6-12 saat aralarla (max tek doz:100IU/kg, günlük max: 250IU/kg)
Kanama durdurma oranı	%75-85	%70-85
Traneksamik asit ile kullanımı	Kullanılabilir	Önerilmez
Saklama koşulları	Oda sıcaklığında	Buzdolabında

2.6. Hemofilik Artropati

Eklem içi kanamalar uygun şekilde tedavi edilmediğinde eklemlerde geri dönüşümsüz değişikliklere yol açar. Eklemde kanama, eklem kapsülünün içini döşeyen ve sinovya adı verilen dokudan kaynaklanır. Kanayan doku aynı zamanda kanı geri emen aynı sinovya dokusudur. Eklem içindeki kan miktarı sinovyanın geri emebilme kapasitesini aştığında başta demir olmak üzere kan yıkım ürünleri birikmeye başlar. Bu da sinovyanın yapısının değişmesine, kalınlaşmasına yol açar. Damar içeriği bakımından daha zengin hale gelen bu sinovya dokusu boyut olarak büyür ve aynı zamanda yangısal hücrelerin de göçüne uğrar. Bu yeni sinovya dokusu yeni kanamalara daha da yatkınlaşır ve bir kısır döngü oluşur. Eklem içine salınan yangısal maddeler ve kan yıkım ürünleri eklemde en hassas, en zor tedavi edilebilen kıkırdak yüzeylerinin harabiyetine yol açar ve bu süreç eklem tamamen bozulana kadar devam eder [19, 66, 67].

2.6.1. Eklem İçi İzotop Uygulaması (Radyoaktif Sinovektomi)

Radyoaktif sinovektomi açık ya da kapalı ameliyata göre çok daha az girişimsel olan, hastanın hastaneye yatmasını gerektirmeyen bir işlemdir. Hastanın anestezi alması gerekmemektedir. Ameliyata oranla çok daha düşük dozda faktör desteği ile uygulanabilir, sonrasında da aşırı yoğun bir rehabilitasyon süreci gerektirmez. Uygun zamanda yapılan radyoaktif sinovektomi ile kanama sıklığı %80 azaltılır. Maliyet açısından bakıldığında cerrahi sinovektomiye oranla daha ucuzdur. Hastanın ağrısında ve faktör ihtiyacında azalma sağlanır. Aynı ekleme ileride yapılacak herhangi bir girişim için engel oluşturmaz. Aynı seferde birden fazla ekleme uygulanabilir. Gerekli olduğu durumlarda aynı ekleme belli bir süre sonra tekrar yapılabilir [68-71].

2.6.2. Son Dönem Eklem Hastalığında Protez

Sık kanayan ve zamanında yeterli faktör desteği sağlanamamış olan hemofili hastalarında eklem kapsülü ve eklem çevresi kaslarının kısılması nedeniyle, bazen de kas içi kanamalar nedeniyle kontraktür gelişebilir. Bu durumun sürekli olması yürümeyi zorlaştırır, ekstremitelerde kısılalığa ve ciddi ağrıya neden olur. Bu sakatlığın giderilmesi için bazı durumlarda büzülmüş olan eklem kapsülü ve/veya eklem çevresi kasın kesilmesi ile bazı durumlarda da kemikte yapılacak bazı düzeltici işlemler uygulanır. İleri derece hemofilik artropati durumlarında ya artrodez adı verilen eklem dondurucu girişimler ya da eklem yüzeylerinin yapay malzemelerle değiştirildiği protez ameliyatları uygulanır. Eklem dondurulması genellikle ayak bileği eklemine tercih edilmektedir. Diz, omuz, kalça gibi eklemlerde ise ileri evre tutulum varlığında protez cerrahisi gerçekleştirilmektedir. Bu ameliyatların yakın hematolojik takip ve uygun dozda ve sürede faktör desteği altında yapılması zorunludur.

2.6.3. Önerilen Sportif Egzersizler

Hemofili hastaları için önerilen en uygun sporlar yüzme, golf ve bisiklettir. Basketbol, voleybol, koşu, tenis orta dereceli hemofili hastaları için uygundur. Travma riskinin daha yüksek olduğu futbol, kayak, paten gibi sporlar düşük riskli hastalara önerilir. Boks, güreş hiçbir hemofili hastasına önerilmez [72].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen 25 yaş altındaki hemofili A ve hemofili B tanılı hastaların verileriyle yapıldı. Toplam 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, tanı yaşı, hastalık tipi, faktör düzeyi, hastalık ağırlığı, takipli olduğu süre, profilaksi dozu ve sıklığı, yıllık kanama sayısı, kanama görülen eklemler, radyoaktif sinovektomi sayısı, artropatik eklemler ve artropatik eklem sayısı, uygulanan cerrahi girişim sayısı kaydedildi.

a. Tanımlayıcı Bilgiler

Çalışmaya hafif, orta ve ağır tip hemofili A ve B tanılı toplam 100 hasta alındı. Ölçülen en düşük faktör düzeyi <%1 olanlar ağır tip, % 1-5 arasında olanlar orta tip, % 6-40 arasında olanlar ise hafif tip hemofili olarak sınıflandırıldı. Hastaların yıllık kanama sayısı, profilaksi alma oranı, kas eklem kanaması, mukoza kanaması, diğer (gastrointestinal sistem kanaması, merkezi sinir sistemi kanaması vb) kanama sayısı, tanı yaşı hemofili A ve B hastaları arasında ve hafif, orta, ağır hemofili grupları arasında karşılaştırıldı. Profilaksi alınan yıl sayısı 2'den az olan, 2-5 arası olan ve 5'ten fazla olan şeklinde üç hasta grubu karşılaştırıldı.

b. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi.. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grupta Mann Whitney U testi, bağımsız ikiden çok grupta Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıldı, Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşulların sağlanmadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

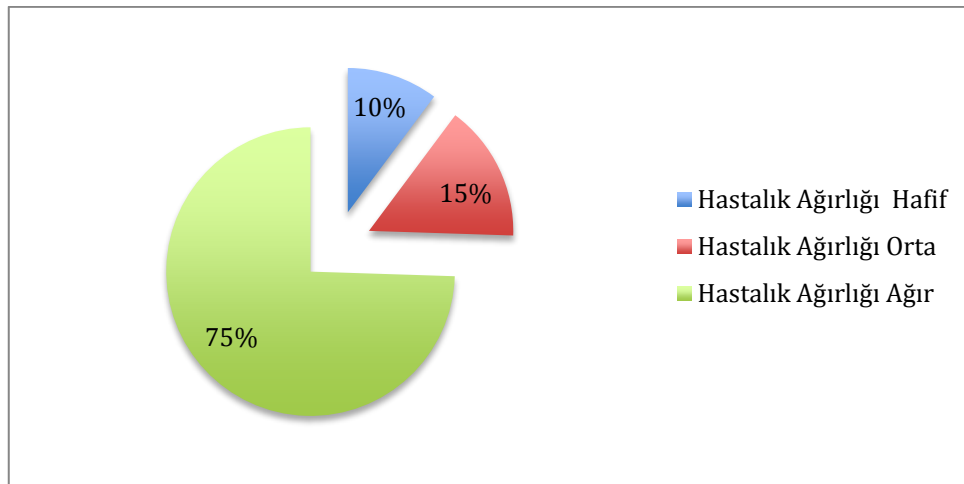
Çalışmaya alınan 100 hemofili A ve B hastasının hepsi erkekti. Hastalardan 1'i bilgilerine ulaşamadığından çalışma dışında tutuldu. 76 hasta hemofili A, 23 hasta hemofili B hastasıydı. Hemofili A, hemofili B'ye göre yaklaşık 3.5 kat daha sıkı.

Tablo 4.1. Hemofili hastalarının hastalık tipi ve ağırlığı açısından dağılımı

	Hemofili A	Hemofili B	Toplam
Hafif	5 (%6.6)	5 (%21.8)	10 (%10.1)
Orta	9 (%11.8)	6 (%26)	15 (%15.2)
Ağır	62 (%81.6)	12 (%52.2)	74 (%74.7)
Toplam	76 (%100)	23 (%100)	99 (%100)

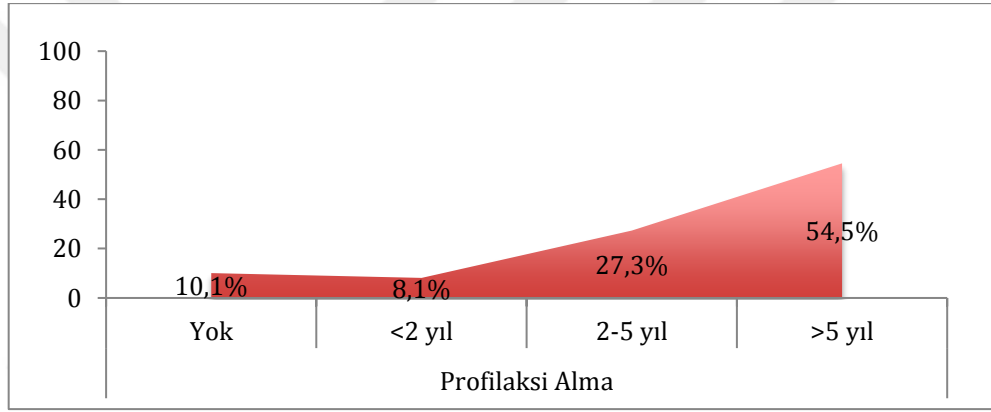
Hastalık tipi hafif, orta, ağır olarak incelendiğinde hafif olanların oranı %10.1 ile 10 hasta, orta olanların oranı %15.2 ile 15 hasta, ağır olanların oranı %74.7 ile 74 hastaydı. Hemofili A hastalarının %6.6.'sı hafif, %11.8'i orta, %81.6'sı ağır tipti. Hemofili B hastalarının %21.8'i hafif, %26'sı orta, %52.2'si ağır tipti. Her iki tipte de ağır hemofili daha sık gözükmekteydi.

Şekil 4.1. Tüm hastaların hemofili derecesine göre dağılımı



Aile öyküsü oranlarına bakıldığında %59,6 ile 59 hasta ailesel, %40,4 ile 40 hasta sporadikti. Çalışmaya katılan 99 hastanın 89 tanesi profilaktik tedavi almaktaydı (%89.9). Hastaların yaş ortalaması 14 idi. Tüm hastalar içinde tanı yaşı ise ortalama 1,91 yıl idi. Başvuru yaşı ortalama 5,96 yıl idi. Profilaksi alma sürelerine bakıldığında tüm hastaların ortalaması 7,14 yıldır. 5 yıldan fazla profilaksi alanların oranı %54.5 ile 54 hasta, 2-5 yıl arasında profilaksi alanlar %27.3 ile 27 hasta, 2 yıldan az süreyle profilaksi alanlar %8.1 ile 8 hasta iken %10.1 ile 10 hasta profilaksi almamaktaydı. Tüm hastaların yıllık kanama sayısı ortalama 1,38 olarak saptandı.

Şekil 4.2. Tüm hastaların profilaksi alma sürelerine göre dağılımı



Hastaların kanama epizotlarına detaylı bakıldığında kas-eklem kanama sayısı ortalama 8,79, mukoza kanama sayısı ortalama 0,34, diğer kanamalar (gastrointestinal vb.) ortalama 0,28 idi. Hastalarda en çok görülen kanama şekli kas-eklem kanamalarıydı.

Tablo 4.2. Tüm hemofili hasta grubunun genel özellikleri

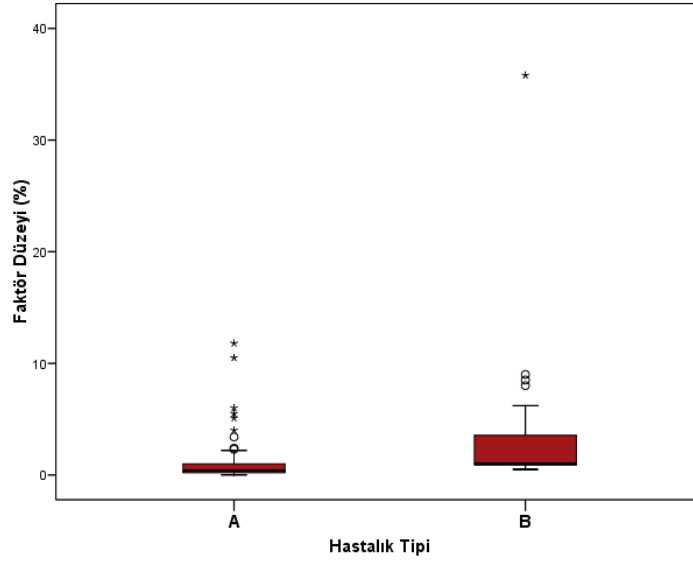
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		14,0±7,1 (1-25)
Tanı Yaşı Ort.±SD (Min-Maks)		1,91±3,35 (0-20)
Başvuru Yaşı Ort.±SD (Min-Maks)		5,96±5,53 (0,1-23)
Takip Süresi-Yıl Ort.±SD (Min-Maks)		7,35±5,58 (1-23)
Hastalık Tipi n (%)	A	76 (76,8)
	B	23 (23,2)
Faktör Düzeyi (%)Ort.±SD (Min-Maks)		1,82±4,16 (0-35,8)
Hastalık Ağırlığı n (%)	Hafif	10 (10,2)
	Orta	15 (15,3)
	Ağır	74 (74,5)
Aile Öyküsü n (%)	Ailesel	59 (59,6)
	Sporadik	40 (40,4)
Profilaksi Alma Oranı n (%)		89 (89,9)
Profilaksi Alınan Yıl Sayısı Ort.±SD (Min-Maks)		7,14±5,44 (0-17)
Profilaksi Alınan Yıl n (%)	Yok	10 (10,1)
	<2 yıl	8 (8,1)
	2-5 yıl	27 (27,3)
	>5 yıl	54 (54,5)
Yıllık Kanama Sayısı Ort.±SD (Min-Maks)		1,38±1,43 (0-6,5)
Kas Eklem Kanama Sayısı Toplam Ort.±SD (Min-Maks)		8,79±11,15 (0-58)
Mukoza Kanama Sayısı Toplam Ort.±SD (Min-Maks)		0,34±0,91 (0-6)
Diğer Kanama Sayısı Toplam Ort.±SD (Min-Maks)		0,28±0,90 (1-7)

Tablo 4.3. Hemofili tiplerine göre hastaların özellikleri

		Hastalık Tipi		
		A	B	p
Yaş Ort.±SD (Median)		14,0±7,26 (15)	13,9±6,67 (14)	0,832
Tanı Yaşı Ort.±SD (Median)		1,45±2,29 (0,6)	3,44±5,39 (1)	0,234
Başvuru Yaşı Ort.±SD (Median)		5,87±5,10 (5)	6,28±6,89 (3)	0,740
Takip Süresi-Yıl Ort.±SD (Median)		7,03±5,42 (6)	8,43±6,07 (8)	0,351
Faktör Düzeyi (%)Ort.±SD (Median)		1,16±2,07 (0,4)	3,97±7,45 (1)	<0,001
Hastalık Ağırlığı n (%)	Hafif	5 (6,7)	5 (21,7)	0,010
	Orta	9 (12,0)	6 (26,1)	
	Ağır	61 (81,3)	12 (52,2)	
Aile Öyküsü n (%)	Ailesel	48 (64)	11 (47,8)	0,055
	Sporadik	27 (36)	12 (52,2)	
Profilaksi Alma Oranı n (%)		71 (93,4)	18 (78,3)	0,049
Profilaksi Alınan Yıl Sayısı Ort.±SD (Median)		7,37±5,44 (7)	6,37±5,49 (7)	0,379
Profilaksi Alınan Yıl n (%)	Yok	5 (6,6)	5 (21,7)	0,160
	<2 yıl	6 (7,9)	2 (8,7)	
	2-5 yıl	23 (30,3)	4 (17,4)	
	>5 yıl	42 (55,3)	12 (52,2)	
Yıllık Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)		1,38±1,37 (1,0)	1,38±1,66 (0,9)	0,647
Kas Eklem Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)		8,53±10,60 (5,5)	9,65±13,01 (4)	0,890
Mukoza Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)		0,37±0,99 (0)	0,26±0,62 (0)	0,749
Diğer Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)		0,17±0,53 (0)	0,65±1,58 (0)	0,082

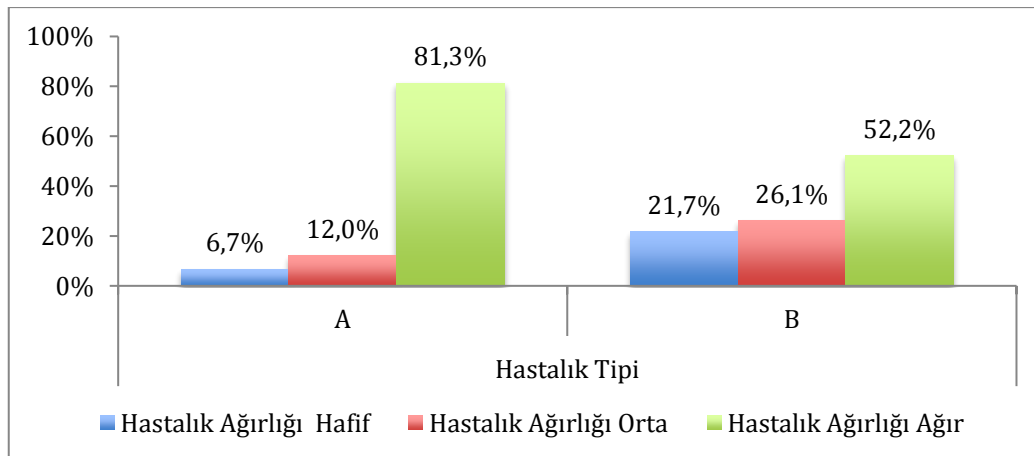
Hastalar hastalık tipine göre karşılaştırıldı. Hemofili A tanısı ile izlenen hastaların tanı yaşı ortalaması 1.45, hemofili B olan hastaların 3.44 yıl idi. Faktör düzeyi hemofili A olan hastalarda ortalama %1.16, hemofili B olan hastalarda %3.97 idi.

Şekil 4.3. Hastalık tipine göre faktör düzeyi oranları



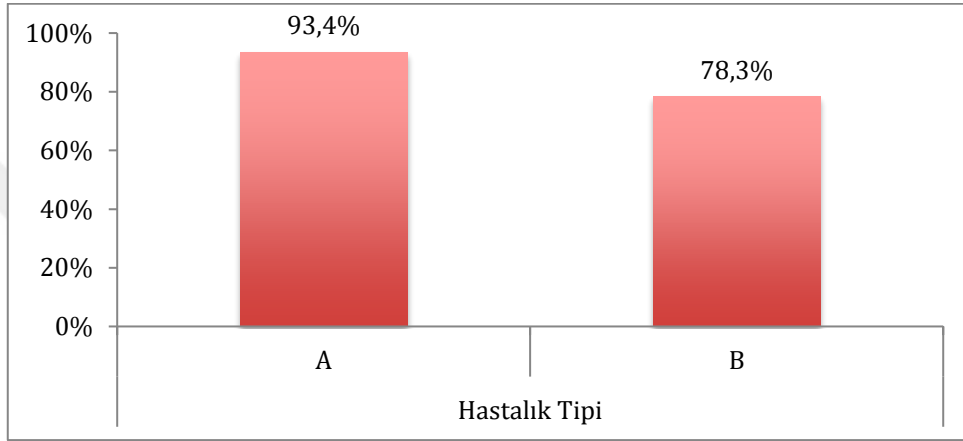
Hemofili A olan hastaların %6.7'si hafif, %12'si orta, %81.3'ü ağırdı. Hemofili B olan hastaların %21.7'si hafif, %26.1'i orta, %52.2'si ağırdı. Ağır olan hastalar, hemofili A tipinde, hemofili B tipine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.01$).

Şekil 4.4. Hastalık tipi ve ağırlığına göre hastaların dağılımı



Düzenli olarak profilaksi alan hemofili A olan hasta sayısı %93.4 ile 71 hastaydı, hemofili B olan hasta sayısı ise %78.3 ile 18 hastaydı. Profilaksi alma oranı hemofili A olan hastalarda, hemofili B olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.049).

Şekil 4.5. Hastalık tipine göre profilaksi alma oranları



Hemofili A tipinde olan hastaların %6.6'sı profilaksi almamaktaydı, %7.9'u 2 yıldan az süreyle, %30.3'ü 2-5 yıl arası süreyle, %55.3'ü 5 yıldan fazla profilaksi almamaktaydı. Hemofili B tipinde olan hastaların %21.7'si profilaksi almamaktaydı, %8.7'si 2 yıldan az süreyle, %17.4'ü 2-5 yıl arası süreyle, %52.2'si 5 yıldan fazla profilaksi almamaktaydı. Uzun süre profilaksi alan hasta sayısı hemofili A tipinde daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yıllık kanama sayısı ise 1.38/yıl ile hemofili A ve B hastalarında benzerdi.

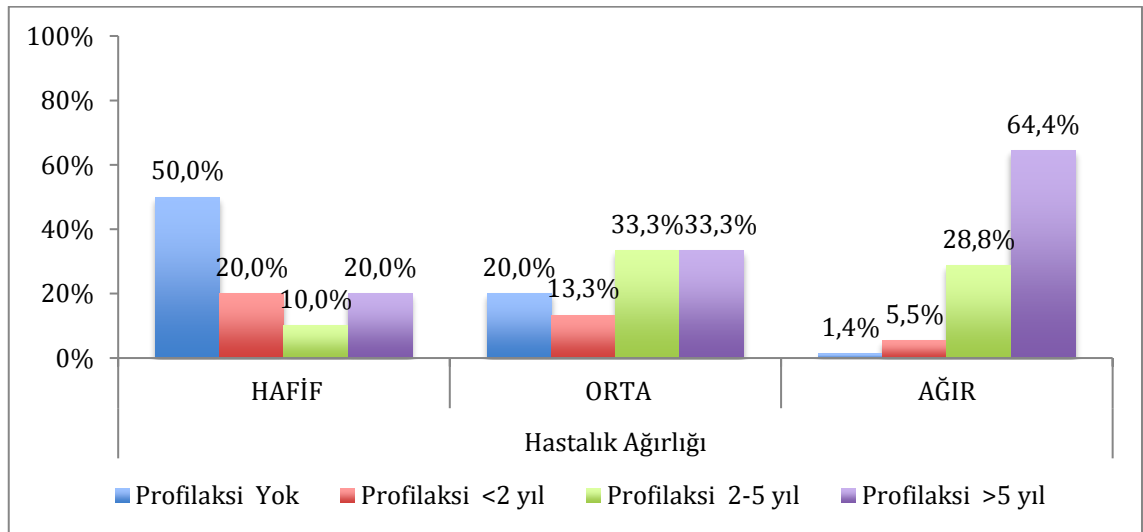
Tablo 4.4. Hastalık derecesine göre hastaların özellikleri

	Hastalık Ağırlığı			p
	Hafif	Orta	Ağır	
Yaş Ort.±SD (Median)	16,7±6,1 (18,5)	11,9±6,7 (14,0)	14,1±7,3 (14,0)	0,278
Tanı Yaşı Ort.±SD (Median)	4,00±6,89 (0,6)	3,53±3,75 (2,5)	1,21±2,12 (0,5)	0,014
Başvuru Yaşı Ort.±SD (Median)	8,66±7,92 (6,5)	5,91±5,06 (5)	5,58±5,26 (4)	0,571
Takip Süresi-Yıl Ort.±SD (Median)	7,20±5,94 (6)	6,07±4,10 (6)	7,66±5,85 (7)	0,752
Faktör Düzeyi (%) Ort.±SD (Median)	10,64±9,11 (8,25)	2,33±0,91 (2,2)	0,50±0,35 (0,4)	<0,001
Aile Öyküsü n (%)				
Ailesel	5 (50,0)	12 (80,0)	42 (57,5)	0,301
Sporadik	5 (50,0)	3 (20,0)	31 (42,5)	
Profilaksi Alma Oranı n (%)	5 (50,0)	12 (80,0)	72 (98,6)	<0,001
Profilaksi Alınan Yıl Sayısı Ort.±SD (Median)	7,20±5,94 (6)	6,07±4,10 (6)	7,66±5,85 (7)	<0,001
Profilaksi Alınan Yıl n (%)				
Yok	5 (50,0)	3 (20,0)	1 (1,4)	<0,001
<2 yıl	2 (20,0)	2 (13,3)	4 (5,5)	
2-5 yıl	1 (10,0)	5 (33,3)	21 (28,8)	
>5 yıl	2 (20,0)	5 (33,3)	47 (64,4)	
Yıllık Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	1,61±2,50 (0,56)	1,31±1,16 (1,08)	1,38±1,31 (1)	0,570
Kas Eklem Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	3,60±5,08 (1)	8,53±10,71 (5)	9,67±11,75 (6)	0,134
Mukoza Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	0,10±0,32 (0)	0,53±1,13 (0)	0,34±0,93 (0)	0,546
Diğer Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	0,00±0,00 (0)	0,53±1,81 (0)	0,27±0,67 (0)	0,347

Hastalık ağırlığına göre hafif, orta ve ağır tipte hemofili hastaları karşılaştırıldı. Hafif tip hastaların tanı yaşı ortalama 4, orta tip hastaların ortalama 3.53, ağır tip hastaların ortalama 1.21 yıl idi. Hastalığı ağır olanların tanı yaşı orta olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0.003$). Hafif tip hastaların başvuru yaşı ortalama 8.66, orta tip hastaların ortalama 5.91, ağır tip hastaların ortalama 5.58 yıl idi. Profilaksi alma oranı hafif tipte %50, orta tipte %80, ağır tipte %98.6'dı. Ağır tip hemofilide profilaksi alma oranı, orta ve hafif tipe göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Hafif tip hastaların %50'si profilaksi almamaktaydı, %20'si 2 yıldan az, %10'u 2-5 yıl arası süreyle, %20'si 5 yıldan fazla süreyle profilaksi almaktaydı. Orta tip hastaların %20'si profilaksi almamaktaydı, %13.3'ü 2 yıldan az, %33.3'ü 2-5 yıl arası süreyle, %33.3'ü 5 yıldan fazla süreyle profilaksi almaktaydı. Ağır tip hastaların %1.4'ü profilaksi almamaktaydı, %5.5'i 2 yıldan az, %28.8'i 2-5 yıl arası süreyle, %64.4'ü 5 yıldan fazla süreyle profilaksi almaktaydı. Hastalığı ağır olanların profilaksi alınan yıl sayısı orta ve hafif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.001$, $p=0.006$).

Yıllık kanama sayısı hafif tip hemofilide ortalama 1.61, orta tipte ortalama 1.31, ağır tipte ortalama 1.38'di; istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kas eklem kanama sayısına baktığımızda hafif tipte ortalama 3.6, orta tipte ortalama 8.53, ağır tipte ortalama 9.67'di. Ağır tipte kas eklem kanama sayısı diğer tiplere göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şekil 4.6. Hastalık derecesine göre profilaksi alma süreleri



Hastalık ağırlığı hafif, orta ve ağır olanlar kendi içinde karşılaştırıldı. Hafif hemofili hastaları içinde hemofili A olanların tanı yaşı ortalama 1.25, hemofili B olanların tanı yaşı ortalama 6.74 yıl idi. Hemofili A olanların tanı yaşı daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Başvuru yaşı hemofili A'da ortalama 5.8, hemofili B'de ortalama 11.5 yıl saptandı. Hemofili A hastalarının istatistiksel olarak anlamlı derecede olmamakla beraber, hemofili B hastalarına göre daha erken yaşta başvurduğu saptandı. Yıllık kanama sayısı hemofili A olanlarda ortalama 1.79, hemofili B olanlarda ortalama 1.44 idi; hemofili A hastalarında daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kas eklem kanama sayısı hemofili A'da ortalama 5.6, hemofili B'de ortalama 1.6 idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber hemofili A'da daha çok görüldüğü saptandı.

Tablo 4.5. Hafif hemofili hastalarının hastalık tipine göre karşılaştırılması

	Hastalık Tipi		
	A	B	p
Yaş Ort.±SD (Median)	17,4±5,4 (19)	16,0±7,3 (15)	1,000
Tanı Yaşı Ort.±SD (Median)	1,25±1,55 (0,6)	6,74±9,25 (0,5)	0,753
Başvuru Yaşı Ort.±SD (Median)	5,80±1,30 (6)	11,52±10,91 (13)	0,600
Takip Süresi-Yıl Ort.±SD (Median)	9,60±6,95 (14)	4,80±4,09 (4)	0,171
Faktör Düzeyi (%) Ort.±SD (Median)	7,78±3,13 (6)	13,50±12,51 (8,5)	0,347
Aile Öyküsü n (%)			
Ailesel	3 (60,0)	2 (40,0)	1,000
Sporadik	2 (40,0)	3 (60,0)	
Profilaksi Alma Oranı n (%)	2 (40,0)	3 (60,0)	1,000
Profilaksi Alınan Yıl Sayısı Ort.±SD (Median)	3,20±6,61 (0)	2,18±3,30 (1)	0,655
Profilaksi Alınan Yıl n (%)			
Yok	3 (60,0)	2 (40,0)	1,000
<2 yıl	1 (20,0)	1 (20,0)	
2-5 yıl	0 (0,0)	1 (20,0)	
>5 yıl	1 (20,0)	1 (20,0)	
Yıllık Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	1,79±2,71 (0,93)	1,44±2,58 (0,2)	0,746
Kas Eklem Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	5,60±6,43 (3)	1,60±2,61 (0)	0,316
Mukoza Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	0,20±0,45 (0)	0,00±0,00 (0)	0,317
Diğer Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	0,00±0,00 (0)	0,00±0,00 (0)	1,000

Orta hemofili hastaları içinde hemofili A olanların tanı yaşı ortalama 4.04, hemofili B olanların tanı yaşı ortalama 2.77 yıl idi. Başvuru yaşı hemofili A hastalarında ortalama 7.5, hemofili B hastalarında ortalama 3.4 yıl idi. Hemofili A'da tanı ve başvuru yaşı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Profilaksi alma oranı hemofili A'da %88.9, hemofili B'de %66.7 idi. Hemofili A'da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti. Yıllık kanama sayısı hemofili A hastalarında ortalama 1.37, hemofili B hastalarında ortalama 1.22 idi. Kas eklem kanama sayısı, hemofili A hastalarında ortalama 11.8, hemofili B hastalarında ortalama 3.5 idi. Kanama sayısı hemofili A'da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha yüksekti.

Tablo 4.6. Orta hemofili hastalarının hastalık hipine göre karşılaştırılması

	Hastalık Tipi		p
	A	B	
Yaş Ort.±SD (Median)	14,4±5,1 (16)	8,2±7,6 (4)	0,108
Tanı Yaşı Ort.±SD (Median)	4,04±3,66 (3)	2,77±4,10 (1)	0,441
Başvuru Yaşı Ort.±SD (Median)	7,56±5,10 (6)	3,43±4,23 (1)	0,074
Takip Süresi-Yıl Ort.±SD (Median)	6,89±4,48 (7)	4,83±3,43 (3,5)	0,477
Faktör Düzeyi (%) Ort.±SD (Median)	2,40±0,80 (2,2)	2,22±1,14 (1,85)	0,477
Aile Öyküsü n (%)			0,136
	Ailesel	8 (88,8)	4 (66,7)
	Sporadik	1 (11,2)	2 (33,3)
Profilaksi Alma Oranı n (%)	8 (88,9)	4 (66,7)	0,252
Profilaksi Alınan Yıl Sayısı Ort.±SD (Median)	5,44±4,25 (5)	2,83±3,76 (2)	0,188
Profilaksi Alınan Yıl n (%)			0,877
	Yok	1 (11,1)	2 (33,3)
	<2 yıl	1 (11,1)	1 (16,7)
	2-5 yıl	3 (33,3)	2 (33,3)
	>5 yıl	4 (44,4)	1 (16,7)
Yıllık Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	1,37±1,26 (1,71)	1,22±1,12 (0,94)	0,953
Kas Eklem Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	11,89±12,66 (11)	3,50±3,73 (3)	0,186
Mukoza Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	0,56±1,33 (0)	0,50±0,84 (0)	0,705
Diğer Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	0,11±0,33 (0)	1,17±2,86 (0)	0,690

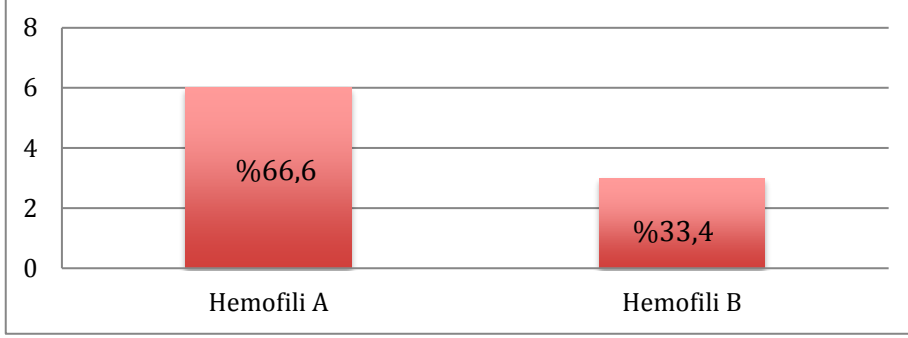
Ağır hemofili hastaları içinde hemofili A olanların tanı yaşı ortalama 0.98, hemofili B olanların ortalama 2.4 yıl idi. Ağır tip hemofili A hastalarının tanı yaşı daha erken olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düşük değildi. Ağır tip hemofili A hastalarının takip süresi ortalama 6.85 yıl, hemofili B hastalarının ise 11.7 yıl idi. Hemofili A hastalarının takip süresi istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0.015$). Hemofili A hastalarının profilaksi alma oranı %61, hemofili B hastalarının %11 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hemofili A hastalarının profilaksi alma oranı daha yüksekti. Ağır tip hastalarda hemofili A tipinde profilaksi almayan hasta yoktu, hemofili B’de 1 hasta profilaksi almamaktaydı. 2 yıldan az profilaksi alan hasta hemofili A’da 2, hemofili B’de 0 idi. 2-5 yıl arası profilaksi alan hasta hemofili A’da 20, hemofili B’de 1 idi. 5 yıldan fazla profilaksi alan hasta hemofili A’da 37, hemofili B’de 10 idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte uzun süre profilaksi alan hasta sayısı hemofili A’da daha fazla saptandı. Yıllık kanama sayısı hemofili A’da ortalama 1.37 iken hemofili B’de ortalama 1.43 saptandı. Kas eklem kanama sayısı hemofili A’da ortalama 8.41, hemofili B’de ortalama 16.08 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ağır tip hastalarda hemofili B’de yıllık kanama sayısı ve kas eklem kanama sayısı daha yüksek saptandı.

Tablo 4.7. Ağır hemofili hastalarının hastalık tipine göre karşılaştırılması

	Hastalık Tipi		p
	A	B	
Yaş Ort.±SD (Median)	13,7±7,7 (14)	15,8±4,4 (15)	0,461
Tanı Yaşı Ort.±SD (Median)	0,98±1,63 (0,5)	2,40±3,60 (0,8)	0,296
Başvuru Yaşı Ort.±SD (Median)	5,59±5,33 (4)	5,53±5,10 (4,5)	0,875
Takip Süresi-Yıl Ort.±SD (Median)	6,85±5,50 (5)	11,75±6,09 (12,5)	0,015
Faktör Düzeyi (%) Ort.±SD (Median)	0,43±0,33 (0,3)	0,87±0,19 (0,9)	<0,001
Aile Öyküsü n (%)	Ailesel	5 (41,6)	0,181
	Sporadik	7 (58,4)	
Profilaksi Alma Oranı n (%)	61 (100)	11 (91,7)	0,164
Profilaksi Alınan Yıl Sayısı Ort.±SD (Median)	8,11±5,31 (8)	9,89±4,65 (11,85)	0,230
Profilaksi Alınan Yıl n (%)	Yok	1 (8,3)	0,066
	<2 yıl	0 (0,0)	
	2-5 yıl	1 (8,3)	
	>5 yıl	10 (83,3)	
Yıllık Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	1,37±1,26 (1)	1,43±1,59 (1,10)	0,852
Kas Eklem Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	8,41±10,62 (5)	16,08±15,32 (14)	0,078
Mukoza Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	0,36±0,98 (0)	0,25±0,62 (0)	0,759
Diğer Kanama Sayısı Ort.±SD (Median)	0,20±0,57 (0)	0,67±0,98 (0)	0,018

Tüm hastalar içinde artropatik olan hastaların sayısı 12 idi (%12). Artropatik olan hastaların 8 tanesi hemofili A (%66.6), 4 tanesi hemofili B (%33.4) idi. 9 tane hasta ağır tip (%75), 1 tane hasta orta tip (%8.4), 2 tane hasta hafif tip (%16.6) idi. Artropatik olan hastaların aile öyküsüne bakıldığında 3 tanesi ailesel (%25), 9 tanesi sporadikti (%75). Artropatik olan hastaların yaş ortalaması 22, başvuru yaşı ortalaması 12.3 yıl, yıllık kanama sayısı ortalaması 1.54, takip süresi ortalama 9.5 yıl, profilaksi alınan yıl sayısı ortalama 9.5 yıl olarak saptandı. Artropatik olan eklemlere detaylı olarak bakıldığında sağ diz 3 hastada, sol diz 4 hastada, sağ dirsek 4 hastada, sol dirsek 4 hastada, sağ ayak bileği 3 hastada, sol ayak bileği 4 hastada artropatik olarak saptandı.

Şekil 4.7. Artropatik hastaların hemofili tipine göre dağılımı

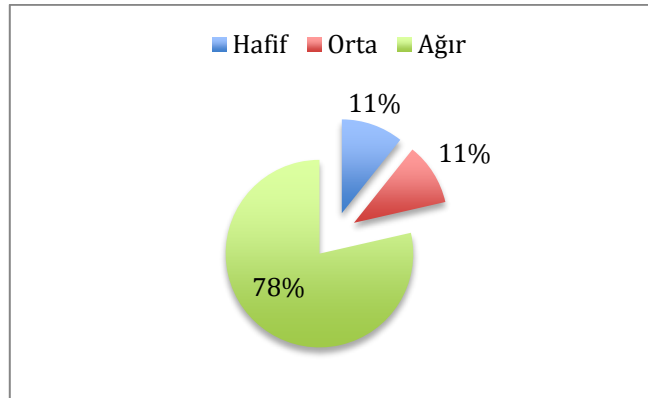


Çalışmaya alınan hastalar içinde 4 hastada hematüri, 4 hastada diş eti kanaması, 3 hastada hematemez, melena şeklinde gastrointestinal kanamalar, 11 hastada burun kanaması, 6 hastada merkezi sinir sistemi kanaması öyküsü vardı.

99 hastadan 28 hastaya radyoaktif sinovektomi (RAS) tedavisi uygulanmıştı. Bu hastaların 25 tanesi (%89.2) hemofili A, 3 tanesi (%10.8) hemofili B'ydi. RAS uygulanan hastalar içinde 22 hasta ağır hemofili, 3 hasta orta hemofili, 3 hasta hafif hemofiliydi. RAS tedavisi uygulanan eklemlere baktığımızda; sağ dize 8 hastada, sol dize 4 hastada, sağ dirseğe 8 hastada, sol dirseğe 5 hastada, sağ ayak bileğine 10 hastada, sol ayak bileğine 5 hastada, sağ omuza 1 hastada, sağ ve sol ayak başparmağına 1 hastada tedavi uygulanmıştı. 15 hastaya birden fazla RAS tedavisi yapılmıştı. Bu hastaların 12 tanesi (%80) hemofili A, 3 tanesi (%20) hemofili B idi.

Toplam 6 hastada kanamaların uzun dönem komplikasyonları nedeniyle cerrahi operasyon öyküsü mevcuttu. Bunlardan 4 hasta (%66.6) hemofili A, 2 hasta (%33.4) hemofili B'ydi.

Şekil 4.8. RAS uygulanan hastaların hemofili ağırlığına göre dağılımı



5. TARTIŞMA

Hemofili A ve hemofili B X'e bağlı resesif kalıtılan hastalıklardır. Hemofili hastalarının en önemli sorunu tekrarlayan kanama ataklarıdır. Hastalığın başlangıcından itibaren tekrarlayan kanamaların neden olduğu eklem problemleri ve sonunda oluşan kronik artropati, hemofilinin en temel komplikasyonunu oluşturmaktadır [73].

Klinik bulguları temel olarak benzer olmakla birlikte, son zamanlarda hemofili A'da kanama epizotlarının sıklığının ve şiddetinin, hemofili B'ye göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. Benzer eklem hasarı riskine sahip olmakla birlikte hemofili A hastalarında, hemofili B hastaları ile karşılaştırıldığında daha şiddetli eklem hasarı görülmektedir. Hemofili hastalarındaki bu klinik fenotip çeşitliliğinin nedeni olarak son çalışmalar faktör VIII ve faktör IX dışında, doku faktör yolağı inhibitörü gibi diğer koagülasyon proteinlerinin veya koagülasyon faktör genlerinin polimorfizminin olduğunu ortaya atmaktadır. Ancak hemofili A hastalarının hemofili B hastalarına göre daha fazla etkilenmesinin nedeni hala tam olarak açıklanamamıştır [74, 75].

Bu çalışmalardan yola çıkarak araştırmamızda hemofili A ve hemofili B hastalarını kullandıkları profilaksi miktarı, yıllık kanama sayıları, artropatileri ve uygulanan artroplastiler açısından inceledik. Hemofili A ve hemofili B hastalarını, hastalık ağırlığına göre hafif, orta ve ağır olarak gruplara ayırarak karşılaştırdık.

Nagel ve ark. orta ve ağır 88 hemofili hastasıyla yaptıkları 3 yıl süren bir çalışmada hemofili A hastalarında hemofili B hastalarına göre daha sık kanama epizotları olduğunu ortaya koymuştur [75]. Bu çalışmada 58 ağır hemofili A, 10 orta hemofili A hastası ile 15 ağır hemofili B, 5 orta hemofili B hastası karşılaştırılmıştır. Hemofili A ve hemofili B hastaları arasında kullandıkları faktör miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kanama sayısı ise hemofili A hastalarında hemofili B hastalarına göre daha fazla saptanmış. İskoçya'da yapılan bir çalışmada da hemofili A'da bulguların hemofili B'ye göre daha şiddetli görüldüğü saptanmış [76]. Shulman ve ark. 'nın 2008'de 100 hemofili hastasında yaptığı bir çalışmada da hemofili A hastalarında kanama sıklığının daha fazla olduğu görülmüş [77]. Bizim çalışmamızda ise hemofili A (1.38±1.37) ve hemofili B (1.38±1.66) hastalarını karşılaştırdığımızda yıllık kanama sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı. Profilaksi alma oranı ise hemofili A'da (%93.4) hemofili B'ye (%78.3) göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.049). Diğer çalışmalarda hemofili A ve hemofili B hastalarında profilaksi alma

oranı benzer iken kanama sayıları hemofili A'da yüksek saptanmışken; bizde kanama sayılarının hemofili A ve hemofili B'de benzer olmalarının, hemofili B hastalarının daha düşük oranda profilaksi almalarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hastalar, profilaksiyi her zaman önerilen sıklıkta ve dozda almamaktadırlar, şikayetleri olmayınca aksatabilmektedirler. Hemofili B hastalarında profilaksi alma oranının hemofili A hastalarına göre daha düşük saptanmasının buna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda hemofili A hastalarının tanı yaşı daha düşük ve uzun süre (>5 yıl) profilaksi alma oranı daha yüksek saptandı. Profilaksiye daha erken yaşta başlanılmış olmasının kanama sıklığını azaltmış olabileceği düşünülmüştür.

Hemofili hastalarını hastalık ağırlığına göre hafif, orta ve ağır olarak ayrı gruplar halinde incelediğimizde ise hafif ve orta hemofili hasta grubunda yıllık kanama sayısının hemofili A hastalarında hemofili B'ye göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ağır hemofili hasta grubunda ise yıllık kanama sayısı hemofili B'de daha yüksek olarak saptandı. Profilaksi alma oranı ise hemofili A hastalarında daha yüksekti. Takip süresi de ağır tipte hemofili A hastalarında ortalama 6.85 yıl, hemofili B hastalarında ise ortalama 11.75 yıl saptandı. Hemofili A hastalarında takip süresi hemofili B hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0.015$). Ağır tip hemofilide yıllık kanama sayısının hemofili A'da daha düşük saptanmasının nedeninin daha yüksek oranda profilaksi almış olmaları olabileceği, hemofili B hastalarının da profilaksiyi daha az oranda uygulamış olmalarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hemofili A hastalarının kanamalarının daha kısa hastalık seyri boyunca değerlendirilmiş olmasının da bir neden olabileceği düşünülmüştür.

Almanya'da Klamroth ve ark.'larının yaptığı 5 yıl süren bir çalışmada da hemofili A hastalarında klinik bulguların hemofili B'ye göre daha şiddetli olduğunun gösterilmesinin yanında hemofili B hastalarında daha yüksek oranda intrakraniyal kanama görüldüğü saptanmıştır [78]. Bizim çalışmamızda da hemofili B hastalarında diğer kanamalar (gastrointestinal sistem kanamaları, merkezi sinir sistemi kanamaları gibi) (ort. 0.65), hemofili A hastalarına göre (ort. 0.17) daha yüksek saptanmıştır.

İtalya'daki 29 hemofili merkezinin katılımıyla yapılan bir çalışmada hemofilik artropatinin hemofili A hastalarında hemofili B hastalarına göre daha sık gözüktüğü saptanmıştır [73]. Aynı zamanda hemofili A hastalarının 3 kat daha fazla artroplasti ihtiyacının olduğu ortaya konmuştur. Artroplasti yapılan hemofili A (45.7) ve B (45.5) hastalarının yaş ortalaması artroplasti yapılmayan hemofili A (28.8) ve B (27.4)

hastalarına göre yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada artropatik hastaların yaşının büyük olması, bu hastaların İtalya'da yerine koyma tedavisinin yaygınlaşmadığı dönemde doğmuş olmalarına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da artropati görülme oranı hemofili A hastalarında hemofili B hastalarına göre 2 kat daha fazla saptandı. Artropati saptanan hastaların yaş ortalaması 22 yıl olmakla beraber takip ve profilaksi alma süresi ortalama 9.5 yıl idi. Tüm hemofili hastalarının yaş ortalaması 14 iken artropatik olan hastaların yaş ortalaması 22 saptandı. Türkiye'de de faktör tedavisinin yaygınlaşmaya başlaması 20 yıl önceye denk gelmektedir. Başvurusu geç olup profilaksiye geç başlanan hastalarda artropatinin daha çok gelişmiş olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda artroplasti yapılan hastaların ise %66'sı hemofili A, %34'ü hemofili B'ydı. Artropati gelişme oranı ve artroplasti ihtiyacı bizim çalışmamızda da hemofili A hastalarında hemofili B hastalarına göre daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda radyoaktif sinovektomi yapılan hastaların %89.2'si hemofili A, %10.8'i hemofili B idi. Birden fazla RAS tedavisi yapılan hastaların ise %80'i hemofili A, %20'si hemofili B idi. Artroplasti gibi RAS tedavisinin de hemofili A hastalarında hemofili B'ye göre daha yüksek oranda gerektiği saptandı.

Kliniğimiz, hemofili hastalarına ortopedik operasyonların Türkiye'de ilk yapılmaya başlandığı yerlerden biridir. Referans merkezi olmamız nedeniyle artroplasti ihtiyacı olan, öncesinde düzenli takibi olmayan yaşlı büyük hastalar da başvurmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız artropatik hastaların yaş ortalamasının 22 yıl olmasına karşın takip süresi ortalamasının 9.5 yıl olması bunu göstermektedir.

Çalışmamızda saptadığımız bulgularla profilaksiye daha erken başlanan ve daha yüksek profilaksi alma oranı olan hastalarda hemofili komplikasyonları olan kanama, artropati gelişimi ve artroplasti ihtiyacının daha az görüldüğü gösterilmiştir. Hemofili tedavisinde eksik olan faktörlerin yerine konması için kanamanın olması beklenmemeli, hastalığın gidişatına göre profilaksi sıklığı ve miktarı düzenlenerek profilaksiden asla vazgeçilmemesi gerekmektedir.

Hemofili A ve hemofili B hastaları arasında hastalık seyri farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik farklılıkların neden olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda tüm hemofili A hastalarının daha erken semptom gösterip tanı almış olması, hemofili B'ye göre hastalığın daha şiddetli seyrettiğinin bir göstergesidir. Çalışmamızda hemofili A hastalarının daha erken tanı alıp profilaksiye daha erken başlamış oldukları için, aynı

zamanda hemofili B hastalarının daha az oranda profilaksi almasından dolayı kanama sayıları arasında belirgin farklılık oluşmadığını düşünmekteyiz.

Hastalığın tipi ve ağırlığından bağımsız olarak profilaksi uygun doz ve sıklıkta mutlaka uygulanmalı, kanama şikayetinin olması beklenmemeli, hastanın klinik bulgularına, kanama sıklığına göre profilaksi düzenlenmelidir. Profilaksinin henüz yaygınlaşmamış olduğu zamanlarda doğmuş olup yaşı büyük olan hastalarımızda artropatinin görülme sıklığının daha yüksek olması, profilaksinin önemini göstermektedir. Çalışmamıza 25 yaş altı hastaları aldığımızdan dolayı, hastalığın başlangıcındaki dönemde profilaksi kullanamamış artropatik hasta grubu daha az saptanmış olabilir. Profilaksinin önemi aşikar olup şu anda haftada 2-3 gün parenteral yolla uygulanmaktadır. Bu nedenle hasta uyumu bazı durumlarda özellikle adolesan yaş grubunda azalabilmektedir. Günümüzde son çalışmalar profilaksinin daha pratik ve kolay, hasta uyumunu artıracak şekilde olması adına yapılmaktadır. Nitekim bunun için merkezimizde yeni bir çalışma başlatılmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hemofili hastalarında profilaktik faktör uygulama dozları ile yıllık kanama sayısı ve dejeneratif artropati gelişmesi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

1. Tüm hemofili hastalarının %76.8'i hemofili A, %23.2'si hemofili B idi. Hastaların %74'ü ağır tip hemofiliydi.
2. Profilaksi alma oranı hemofili A'da %93.4, hemofili B'de %78.3 olup hemofili A'da istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.049$).
3. Yıllık kanama sayısı hemofili A'da 1.38 ± 1.37 /yıl, hemofili B'de 1.38 ± 1.66 /yıl olup anlamlı farklılık yoktu ($p=0.647$). Hemofili B hastalarının profilaksi alma oranı daha düşük olduğundan kanama sayılarının eşitlenmiş olduğu söylenebilir.
4. Tanı yaşı ağır tip hemofilide 1.21, orta tip hemofilide 3.53, hafif tip hemofilide 4 olup; hastalığı ağır olanların tanı yaşı orta olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.003$).
5. Profilaksi alınan yıl sayısı ağır tip hemofilide 7.66, orta tip hemofilide 6.07, hafif tip hemofilide 7.2 olup; hastalığı ağır olanların profilaksi aldığı yıl sayısı orta ve hafif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.001$, $p=0.006$).
6. Hemofili A'da faktör düzeyi ortalama %0.43 iken hemofili B'de ortalama %0.87 olup hemofili A'da faktör düzeyi hemofili B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.001$).
7. Ağır tip hemofili A ve B karşılaştırıldığında diğer (GIS, MSS vb) kanama sayısı hemofili A'da 0.20, hemofili B'de 0.67 olup; hemofili B hastalarında diğer kanamalar hemofili A'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.018$).

8. Artropati görülme oranı hemofili A hastalarında %66.6, hemofili B hastalarında %33.3 saptandı. Radyoaktif sinovektomi uygulanma oranı hemofili A hastalarında %89.3, hemofili B hastalarında %10.7 saptandı. Cerrahi uygulama oranı hemofili A hastalarında %71.4, hemofili B hastalarında %28.6 saptandı. Kanamalara bağlı komplikasyonlar ve bunların tedavilerinin hemofili A hastalarında daha yüksek oranda olduğu saptandı.
9. Artropatik hastaların yaş ortalaması (21.8) tüm hemofili hastalarının yaş ortalamasına (14) göre daha yüksekti. Profilaksi alma süreleri ise ortalama 10.5 yıldır. Artropatik hastaların, hastalıklarının başlangıç döneminde henüz yaygınlaşmamış olmasından dolayı profilaksiye geç başlamış oldukları saptandı.
10. Hemofili A hastalarının tanı yaşı daha düşük ve uzun süre (>5 yıl) profilaksi alma oranı daha yüksek saptandı. Bunlardan dolayı kanama sayılarının azalmış olabileceği söylenebilir.

Hemofili A hastalarında tanı yaşı ve faktör düzeyi daha düşük, profilaksi alma oranı daha yüksek, artropati gelişme oranı, RAS ve cerrahi ihtiyacı daha yüksek saptandı. Bunlar hemofili A hastalığının daha şiddetli seyrettiğinin göstergesi olarak düşünülebilir. Artropatik hemofili hastalarının yaş ortalaması daha yüksek olup profilaksiye başlama zamanı daha geçtir. Profilaksi almadıkları zamanda daha çok kanamaya maruz kalmalarından dolayı daha çok artropati gelişmiştir. Hemofili B hastalarında ise kanama sıklığının azımsanmayacak ölçüde olup profilaksi alma oranının düşmesiyle yıllık kanama sayısının artmış olduğu söylenebilir. Profilaksinin kanamaları ve dejeneratif artropatiyi önlemede çok önemli bir rolü olduğu ortaya konmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Türk Hemofili Derneği, Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011.
2. Kaan Kavaklı, Murat Yurdakök, Yurdakök Pediatri, Kalıtsal Faktör Eksiklikleri, Ankara. 2017: 3419-27.
3. Zülfikar B. Hemofili El Kitabı. İstanbul. Türkiye Hemofili Derneği Yayınları 1997: 1-43.
4. www.ankarahemofiliderneği.org
5. Bolton-Maggs, Pasi RJ. Haemophilias A and B. Lancet, 2003; 361: 1801-8.
6. Patek AJ. Hemophilia II: Some properties of a substance obtained from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood. J Clin Invest. 1937; 16:113-24.
7. Franchini and Manucci, Past, present and future of hemophilia: a narrative review, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012. 7:24.
8. www.turkhemoder.org
9. H.Franklin Bunn, Bruce Furie. Kalıtsal Pıhtılaşma Bozuklukları. İçinde: Kan Hastalıklarının Patofizyolojisi. 2013: 170-179.
10. World Federation of Haemophilia. Guidelines for management of hemophilia. 2016.
11. Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. Br J Haematol. 2004. 127: 379-91.
12. Sadler J. Hemophilia A, hemophilia B, and von Willebrand disease. İçinde: The Molecular Basis of Blood Diseases. Saunders. 1994:657-700.
13. 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.
14. Pipe S, Saint-Remy JM, Walsh C, New high-technology products for the treatment of haemophilia. Haemophilia. 2004; 10:55-63.
15. Aydoğmuş S ve ark, 1 ve 2. Trimesterde Fetal Anomali Taraması. Journal of Obstetrics and Gynecology. 2007; 6: 1318-27.
16. J.Paul Scott, Veronica H.Flood. Hereditary Clotting Factor Deficiencies (Bleeding Disorders), in Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Ed. Robert M. Kliegman, Joseph St. Geme, Nina F Schor, Editor. 2015; 2384-88.

17. Pekçelen Y. Hemostaz Bozuklukları. İçinde: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Klinik Hematoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2003:347-92.
18. Patton LL. Bleeding and Clotting. İn: Greenberg MS, Glick M. Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment. 10 th edition. Hamilton. 2003: 454-78.
19. Roosendaal G, Lafeber F. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2006; 12: 117-121.
20. Ünsal SS., Gözen A, Gökalp MA. Hemofilik Hastaların Eklemlerinin Klinik Olarak Değerlendirilmesi: Derleme. Van Tıp Dergisi. 2015; 22: 62-65.
21. Arnold WD, Hilgartner M. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. The Journal of Bone & Joint Surgery. 1977. 59: 287-305.
22. Pelletier JR, Findley TW, Gemma SA, Isometric exercise for an individual with hemophilic arthropathy. Physical therapy. 1987; 67: 1359- 1364.
23. Buzzard B, Physiotherapy for the prevention of articular contraction in haemophilia. Haemophilia. 1999; 5: 10-15.
24. Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. Haemophilia. 2006;12: 237-40.
25. Wittmeier K. Enhancing lifestyle for individuals with haemophilia through physical activity and exercise: the role of physiotherapy. Haemophilia. 2007;13: 31-37.
26. Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, Curtin JA, Selvadurai HC. The effect of an exercise intervention on aerobic fitness, strength and quality of life in children with haemophilia. BMC Blood Disorders. 2006; 6: 21-25.
27. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2016; doi: 10.1002/14651858. CD011180.pub2.
28. Dutt K, Agarwal PN, Singh R, Tomar VS. Haemophilic pseudotumour: surgical management of a rare case. Indian J Surg. 2015; 77: 62-4.
29. Lee JJ, Chung IJ, Park MR, Yang DH, Cho SH, Ryang DW, Kim HJ, Acquired hemophilia successfully treated with oral immunosuppressive therapy. Korean J Intern Med. 2000; 15: 135-7.
30. Atamer, T. Kanamaya Eğilimli Hastalarda Cerrahi Girişim Öncesi Hazırlıklar. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi.

31. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. Doi: 10.1002/14651858.CD009961.pub2.
32. Pollmann H, Siegmund B, Richter H. When is severe haemophilia A diagnosed in children and when do they start to bleed? Re-evaluation after 10 years of experience. *Hamostaseologie.* 2010; suppl 1: 112-4.
33. McCraw A, Hillarp A, Echenagucia M, Considerations in the laboratory assessment of haemostasis. *Haemophilia.* 2010;16 Suppl 5:74-8.
34. Carcao MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38: 727-34.
35. Protocols for the treatment of hemophilia and vonWillebrand disease. World Federation of Haemophilia. 2008.
36. Cannavò A, V.C., Garagiola I, Palla R, Mannucci PM, Rosendaal FR, Peyvandi F, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavadi S, Varadarajan R, Karimi M, Manglani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Gonzalez ACS, Mahlangu JN, Boix SB, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Arellano VS, Kobrinsky NL, Majumdar S, Perez R, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanon E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Bravo AP, Aguilera RP, Prezotti A, Schmitt K, Wicklund BM, Zulfikar B, Nonneutralizing antibodies against factor VIII and risk of inhibitor development in severe hemophilia A. *Blood.* 2017. 129: 1245-1250.
37. F. Peyvandi, P.M.M., I. Garagiola, A. El-Beshlawy, M. Elalfy, V. Ramanan, P. Eshghi, S. Hanagavadi, R. Varadarajan, M. Karimi, M.V. Manglani, C. Ross, G. Young, T. Seth, S. Apte, D.M. Nayak, E. Santagostino, M.E. Mancuso, A.C. Sandoval Gonzalez, J.N. Mahlangu, S. Bonanad Boix, M. Cerqueira, N.P. Ewing, C. Male, T. Owaidah, V. Soto Arellano, N.L. Kobrinsky, S. Majumdar, R. Perez Garrido, A. Sachdeva, M. Simpson, M. Thomas, E. Zanon, B. Antmen, K. Kavakli, M.J. Manco-Johnson, M. Martinez, E. Marzouka, M.G. Mazzucconi, D. Neme, A. Palomo Bravo, R. Paredes Aguilera, A. Prezotti, K. Schmitt, B.M. Wicklund, B. Zulfikar, and F.R. Rosendaal, A Randomized Trial

- of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016. 374: 2054-64.
38. Pool JG, Hershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature.* 1964;203: 312.
 39. Sharma A, Easow MM, Sriganesh V, Reiss UM, Gene therapy for haemophilia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. Doi:10.1002/14651858.CD010822.pub3.
 40. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Funaki M, Yoshihashi K, Kitazawa T, Muto A, Kojima T, Nakamura S, Hattori K. Non-antigen-contacting region of an asymmetric bispecific antibody to factors IXa/X significantly affects factor VIII-mimetic activity. *MAbs.* 2015;7:120-8.
 41. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, Fukazawa N, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2044-53.
 42. Klamroth R. A new era of treatment for patients with haemophilia A? *Hamostaseologie.* 2017;37: 216-218.
 43. Oldenburg J, Levy GG. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377: 2194-95.
 44. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, Shima M, A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood.* 2016;127: 1633-41.
 45. Lepatan LM, 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 haemophilia B. *Haemophilia.* 2004;10:254-8.
 46. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, Canaro M, Gürtler L, Ironside JW, Eichler H, Tiede A. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? 2017;96: 1253-1270.
 47. Salunkhe V, van der Meer PF, de Korte D, Seghatchian J, Gutiérrez L. Development of blood transfusion product pathogen reduction treatments: A review of methods, current applications and demands. *Transfusion and Apheresis Science.* 2015;52: 19-34.

48. Karaman MI, Zulfikar B, Caskurlu T, Ergenekon E. Circumcision in hemophilia: a cost-effective method using a novel device. *J Pediatr Surg.* 2004;39: 1562-4.
49. Solakoğlu C, Mahirogulları M, Cakmak S, Tamam C, Kuskucu M. Fibrin sealant in the treatment of acute ruptures of the Achilles tendon: long-term results. *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2010; 21: 124-129.
50. Kazancioğlu HO, Cakır O, Ak G, Zulfikar B. 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 Haematol.* 2013; 30: 19-24.
51. Nathwani AC, Reiss U, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, Della Peruta M, Lheriteau E, Patel N, Raj D, Riddell A, Pie J, Rangarajan S, Bevan D, Recht M, Shen YM, Halka KG, Basner-Tschakarjan E, Mingozzi F, High KA, Allay J, Kay MA, Ng CY, Zhou J, Cancio M, Morton CL, Gray JT, Srivastava D, Nienhuis AW, Davidoff AM. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1994-2004.
52. Santagostino E, Mancuso ME. Barriers to primary prophylaxis in haemophilic children: the issue of the venous access. *Blood Transfus.* 2008; Suppl 2: 12-16.
53. Kavakli K, Nisli G, Aydinok Y, Oztop S, Cetingül N, Aydoğdu S, Yalman O. Prophylactic therapy for hemophilia in a developing country, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.*, 1997; 14: 151-9.
54. Nilsson IM, Berntop E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992; 232: 25-32.
55. Manco-Johnson MJ, A.T., Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007; 357: 535-44.
56. Bernstein MJ. Prophylaxis vs. episodic treatment to prevent joint disease in severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2087-8.

57. Berntop E, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee CA, Lusher JM, Mannucci PM, Peake I, Rickard K. Modern treatment of haemophilia. W.H. Organ. 1995. p: 691-701.
58. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2017; 67: 81-85.
59. Yeoh ZH, Furnedge J, Ekert J, Cramer J, Curtis N, Barnes C. Central venous access device-related infections in patients with haemophilia. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49: 242-5.
60. Yongqiang Zhaoa, J.X., Renchi Yangb, Runhui Wuc, Yu Hud, Horst Beckmanne, Junde Wuf, Qingsong Houf, and Jing Sun. Efficacy of standard prophylaxis versus on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant FVIII (rFVIII-FS) in Chinese children with severe hemophilia A. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2017; 34: 138-148.
61. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, Zupančić-Šalek S, Abdul Karim F, Rendo P. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2016; 22: 381-388.
62. Wu R, Sun J, Xiao J, Liu Y, Xue F, Wang H, Tang L, Zhao Y, Li K, Yang R, Hu Y, Luke KH, Poon MC, Blanchette VS, Usuba K, Young NL. A prospective study of health-related quality of life of boys with severe haemophilia A in China: comparing on-demand to prophylaxis treatment. *Haemophilia*, 2017; 23: 430-436.
63. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia*. 2014; 20: 398-406.
64. Öztürk M, Zülfikar B, Sayar K, Uğurad I, Zoroğlu S, Tüzün Ü, Elemek A. Hemofilili çocuklar ve ailelerinde emosyonel zorlanma. *Yeni Symposium*, 2005; 43:157-62.
65. Livnat T, Budnik I, Levy-Mendelovich S, Avishai E, Misgav M, Barg AA, Lubetsky A, Brutman-Barazani T, Kenet G. Combination of hemostatic therapies for treatment of patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood Cells Mol Dis*. 2017; 66: 1-5.

66. Bakeer N. A new wave in the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2017; 23: 491-3.
67. Rodriguez-Merchan EC. Haemophilic synovitis: basic concepts. *Haemophilia*. 2007;Suppl:1-3.
68. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, Dikici F, Bezgal F, Gorgun O, Taser O. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013; 19: 275-80.
69. Turkmen C, Kilicoglu O, Dikici F, Bezgal F, Kuyumcu S, Gorgun O, Taser O, Zulfikar B. Survival analysis of Y-90 radiosynovectomy in the treatment of haemophilic synovitis of the knee: a 10-year retrospective review. *Haemophilia*. 2014; 20: 45-50.
70. Silva M, Luck JV, Leissing C. Opinions on radiosynovectomy for chronic haemophilic synovitis: point/counterpoint. *Haemophilia*. 2012; 18: 836-842.
71. Turkmen C, Ozturk S, Unal SN, Zulfikar B, Taser O, Sanli Y, Cefle K, Kilicoglu O, Palanduz S, Ozel S. Monitoring the genotoxic effects of radiosynovectomy with Re-186 in paediatric age group undergoing therapy for haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2007; 13: 57-64.
72. Fromme A, Dreeskamp K, Pollmann H, Thorwesten L, Mooren FC, Völker K. Participation in sports and physical activity of haemophilia patients. *Haemophilia*. 2007;13: 323-7.
73. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, Mancuso ME, Mazzucconi MG, Pasta GL, Radossi P, Rodorigo G, Santoro C, Sartori R, Scaraggi A, Solimeno LP, Mannucci PM. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*. 2009; 114: 779-84.
74. Escobar M, Sallah S. Hemophilia A and hemophilia B: focus on arthropathy and variables affecting bleeding severity and prophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11: 1449-53.
75. Nagel K, Walker I, Decker K, Chan AK, Pai MK. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients. *Haemophilia*. 2011; 17: 872-4.

76. Lowe GD, Ludiam CA. Less severe bleeding in hemophilia B than in hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1982-3.
77. Schulman S, Eelde A, Holmström M, Ståhlberg G, Odeberg J, Blombäck M. Validation of a composite score for clinical severity of hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1113-21.
78. Klamroth R, Orlovic M, Kubicek-Hofman C, Gottstein S. Haemophilia A and haemophilia B. Are there relevant clinical differences? *Hamostaseologie.* 2010; Suppl 1: 26-7.

