

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMOFİLİ VE NADİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ TANILI OLGULARIMIZIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ZEYNEP KUZU**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2020**



**KONYA, 2020**

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMOFİLİ VE NADİR FAKTÖR EKSİLİĞİ TANILI OLGULARIMIZIN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ZEYNEP KUZU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: DOÇ. DR. HÜSEYİN TOKGÖZ**

**KONYA, 2020**

## TEŐEKKÖR

Çalıőmamdaki büyük desteklerinden ve sabrından dolayı Doç. Dr. Hüseyin Tokgöz'e teőekkürlerimi sunarım.

Ekim 2020

Dr. Zeynep Kuzu



## ÖZET

### HEMOFİLİ VE NADİR FAKTÖR EKSİLİĞİ TANILI OLGULARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ZEYNEP KUZU

UZMANLIK TEZİ, 2020

Bu çalışmada; Ocak 1999-Ocak 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi çocuk hematoloji polikliniğinde izlenen hemofili A, hemofili B, von Willebrand hastalığı (vWH), nadir görülen faktör eksiklikleri (afibrinojenemiler, faktör II [FII] eksikliği, faktör V [FV] eksikliği, faktör VII [FVII] eksikliği, faktör X [FX] eksikliği, faktör XI [FXI] eksikliği, faktör XIII [FXIII] eksikliği) tanıları ile izlenen 157 vakanın klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, hastalık ile ilgili tanımlayıcı bilgileri ve başvuru nedenleri ile ilgili veriler kaydedildi. Hemofili A 70 hasta (%44,6), hemofili B 20 hasta (%12,79), vWH 13 hasta (%8,3), FVII eksikliği 30 hasta (%19,1), fibrinojen bozukluğu (hipoafibrinojenemi) yedi hasta (%4,5), FXI eksikliği yedi hasta (%4,5), FX eksikliği dört hasta (%2,5), kombine faktör eksikliği üç hasta (%1,9), FII, FV ve FXIII eksikliği birer hasta idi. Hastaların 33'ü (%21) kız ve 124'ü (%79) erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı  $3,76 \pm 4,13$  yıldır. Tanı alma yaşı en düşük olan grup fibrinojen bozukluğu, FVII eksikliği ve hemofili A iken en yüksek olan grup ise hemofili B idi. Hemofili A hastalarının 18'i (%25,7) hafif, 38'i (%54,3) orta, 14'ü (%20) ağır tip hemofili idi. Hemofili B hastalarımızın da %15'i (n=3) ağır, %30'u (n=6) orta ve %55'i (n=11) hafif formdadır. Tüm hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık görülen başvuru şikâyeti ekimozdu. En düşük orana sahip başvuru

şikâyeti ise kan alınan yerde hematomdu. Hastaların sekizi (%5,1) santral sinir sistemi kanaması şikâyeti ile başvurdu.

Hastalar hayatı tehdit eden kanama sıkları açısından değerlendirildi. Vakaların 18'inde (%11) iliopsoas kanaması vardı. Hastaların 14'ü (%77) hemofili A, ikisi (%11) hasta hemofili B, biri (%5,5) vWH, biri (%5,5) FX eksikliği idi. Hemofili A hastalarının iliopsoas kanama sıklığı %20, ağır hemofili hastalarının %14,2, hemofili B hastalarının %5 olarak saptandı. Hemofili A hastalarının ikisi (%14) ağır hemofili diğerleri orta dereceli hemofili idi. Hafif tip hemofili hastalarında iliopsoas kanaması görülmedi. Hemofili B hastalarının ikisinde (%10) iliopsoas kanaması vardı. Bu hastalardan biri ağır tipte diğeri orta derecede hemofili idi.

Hastaların 22'sinde (%14) gastrointestinal kanama görülmüştür. Bu hastalar hemofil A (n=10), vWH (n=5), FVII eksikliği (n=4), FX eksikliği (n=1), afibrinojenemi (n=1), kombine faktör eksikliği (n=1) tanılı hastalarımızdan oluşmaktaydı. Hemofili A hastalarımızın %14'ünde gastrointestinal kanama mevcuttu.

Çalışmamızda toplam 16 (%10,2) hastada santral sinir sistemi (SSS) kanaması vardı. SSS kanaması görülen hastalıklar: hemofili A ve B, fibrinojen bozukluğu, FVII eksikliği, FX eksikliği, FXIII eksikliği ve kombine faktör eksikliği idi. Hemofililerin %7,7'sinde; nadir faktör eksikliklerinin %13'ünde SSS kanaması saptandı. Çalışmamızda dört (%5,7) hemofili A hastasında SSS kanaması var idi. Bu hastalardan sadece birinde (%25) inhibitör pozitif idi. SSS kanaması ile inhibitör oluşumu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hastalarımız kanama yeri açısından değerlendirildiğinde; toplam 37 atak izlendi. Kanama ataklarının %35'i subdural, %29'u intraserebral, %27'si subaraknoid, %8,1'i epidural kanama olarak saptandı.

Araştırmamızda hemofili A tanılı 70 hastanın 11'inde (%15,7) inhibitör pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların dördü (%36) ağır hemofili, geriye kalan yedisi (%64) orta dereceli hemofili idi. Hastalarımızın faktör maruziyet günleri 10 ile 275 gün arasında değişmekteydi.

Vakalarımızda tüm hastaların 45'i (%37,5) profilaksi aldı. Profilaksi alan hemofili A hastalarının dördünün (%8,8) primer profilaksi, 41'inin (%91,2) sekonder profilaksi şeklinde başlandı. Profilaksi alan hastaların 10'unda (%22) inhibitör gelişti.

FVII eksikliği, hemofili A ve hemofili B hastalarımızda hedef eklem geliştiği saptandı. Hemofili A hastalarımızın %45,7'sinde, hemofili B hastalarımızda %10 ve FVII eksikliği olan hastalarda %3,3 olarak belirlendi. Toplam 10 hastamızda sineviyektomi

yapıldı. Bu hastaların hepsi hemofili A hastalarından oluştu. Sineviyektomi oranının en yüksek olduğu eklem sol dirsek eklemi idi.

Tüm hasta grubumuzda 157 hastadan sadece iki hasta ex oldu. Ex olan hastalardan biri hemofili A diğer hasta ise kombine faktör eksikliği tanısı ile takip edilmekteydi.

Sonuç olarak çalışmamızda kliniğimizde takip edilen hemofili A, hemofili B, vWH ve nadir görülen faktör eksiklileri tanıları ile takipli hastalarımızın demografik verilerini ve klinik bulgularını belirlemeyi hedefledik. Literatürden farklı olarak FVII eksikliğinin görülme sıklığının hemofili A'dan sonra ikinci sırada yer aldığını saptadık. FVII eksikliği vWH'dan daha sık görülmüştür. SSS kanaması ile inhibitör oluşumu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Profilaksi alan hemofili A hastalarımızda hedef eklem gelişimi daha sık görülmüştür. Ülkemizde hemofili A ve B hastaları için kas eklem kanamaları ve inhibitör gelişimi halen önemli bir problemdir. Profilaksi tedavisinde hasta uyumu çok önemlidir. Konjenital kanama bozukluğu olan hastaların düzenli bir şekilde aile ile işbirliği içerisinde takip olması gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili, çocuk, koagülopati, kanama, proflaksi.

## ABSTRACT

### RETROSPECTIVE EVALUATION OF CASES WITH DIAGNOSIS OF HEMOPHILIA AND RARE FACTOR DEFICIENCY

Dr. ZEYNEP KUZU

#### SPECIALTY THESIS, 2020

In this study; 157 patients with following diagnosis Hemophilia A, Hemophilia B, vonWillebrand disease, rare factor deficiencies (Afibrinogenemias, factor II deficiency, factor V deficiency, factorVII deficiency, factor X deficiency, factor XI deficiency, factor XIII deficiency) are analyzed retrospectively with clinical and laboratory findings that are followed in pediatric hematology outpatient clinic in Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine between 2019 October to 2020 October. The demographic data of the patients, descriptive information about the disease and the reasons for application were recorded. 33 (21%) of the patients were female and 124 (79%) were male. The mean age at diagnosis of the patients was  $3.76 \pm 4.13$  years. There were 70 patients (44.6%) with hemophilia A, 20 patients with hemophilia B (12.79%), vWH13 patients (8.3%), 30 patients (19.1%) with FVII deficiency, 7 patients (4.5%) with fibrinogen disorder (hypo-afibrinogenemia) 7 patients (4.5%) with FXI deficiency, 4 patients (2.5%) with FX deficiency factor deficiency, 3 patients (1.9%) with combined factor deficiency. There was one patient for each factor 2 factor 5 and factor 8 deficiency disease.

The group with the youngest age at diagnosis was fibrinogen disorder, FVII deficiency and hemophilia A, while the oldest group was hemophilia B. When the application complaints of all patients were examined, the most common complaint was ecchymosis (22.9%).

The lowest rate of complaint was the hematoma where blood was taken (1.3%). 8 (5.1%) of the patients applied with the complaint of central nervous system(CNS)

bleeding. Patients were evaluated in terms of life-threatening bleeding frequency. In 18 (11%) of the cases, iliopsoas bleeding occurred. 14 (77%) of the patients were hemophilia A, 2 (11%) patients were hemophilia B, one (5.5%) was vWH, one (5.5%) was FX deficiency. The frequency of iliopsoas bleeding in hemophilia A patients was 20%, 14.2% of them in severe hemophilia patients, and 5% in hemophilia B patients. Iliopsoas bleeding was not observed in patients with mild hemophilia. 2 (10%) of hemophilia B patients had iliopsoas bleeding. One of these patients was severe type and the other was moderate hemophilia. Gastrointestinal bleeding was observed in 22 (14%) of the patients. These patients were among our patients with hemophilia A (n = 10), vWH (n = 5), FVII deficiency (n = 4), FX deficiency (n = 1), afibrinogenemia (n = 1), combined factor deficiency (n = 1). was formed. Gastrointestinal bleeding was observed in 14% of our hemophilia A patients. In our study, CNS bleeding was observed in 16 (10.2%) patients. Diseases with CNS bleeding are hemophilia A and B, fibrinogen deficiency, FVII deficiency, FX deficiency, FXIII deficiency and combined factor deficiency CNS bleeding was observed in 7.7% of hemophilia; 13% of rare factor deficiencies. While our rate of CNS bleeding in rare factor deficiencies is compatible with the literature; the incidence in hemophilia was found to be less in our study. This can be explained by the few number of cases and the high rate of receiving prophylaxis treatment in severe hemophilia. In our series, CNS bleeding was observed in four (5.7%) hemophilia A patients. Inhibitor was positive in only one (25%) of these patients. No relationship was found between CNS bleeding and inhibitor formation. When our patients are evaluated in terms of bleeding site; 37 attacks were seen in total. 35% of bleeding attacks were seen as subdural bleeding, 29% as intracerebral, 27% as subarachnoid, 8.1% as epidural hemorrhage. In our study, inhibitor positivity was found in 11 (15.7%) of 70 hemophilia A patients. 4 (36%) of these patients had severe hemophilia, the other 7 (64%) had moderate hemophilia. The days of exposure to factor of our patients ranged from 10 to 275 days.

In our cases, the rate of prophylaxis of all patients is 37.5%. The rates of distribution of hemophilia A patients with inhibitor positive and inhibitor negative according to their receiving prophylaxis were examined. It was observed that 4 (8.8%) of hemophilia A patients who received prophylaxis started as primary prophylaxis and 41 (91.2%) of them started as secondary prophylaxis. Prophylaxis was given to 45 patients. Inhibitors developed in 10 patients. Target joint development was observed in FVII deficiency, hemophilia A and hemophilia B patients. It was determined as 45.7% of our hemophilia A patients, 10% of our

hemophilia B patients and 3.3% of patients with FVII deficiency. Synovectomy was performed in a total of 10 patients. All of them consist of hemophilia A patients. The joint with the highest rate of synovectomy is the left elbow joint. All of our patients, only two of the 157 patients died. One of the patients followed up with hemophilia A and the other with the diagnosis of combined factor deficiency.

In conclusion, in our study, we aimed to determine the demographic data and clinical findings of our patients with hemophilia A, hemophilia B, vWH and rare factor deficiencies in our clinic. The incidence of FVII deficiency was more common than hemophilia A and FVII deficiency was more common than vWH. According to our study, receiving prophylaxis decreases the frequency of inhibitor development. While regular factor prophylaxis should reduce target joint development, target joint development was observed more frequently in patients who received prophylaxis because prophylaxis was initiated after target joint development in our patients. Muscle and joint bleeding and inhibitor development are still an important problem for hemophilia A and B patients in our country. Patient compliance is very important in prophylaxis treatment. Patients with congenital bleeding disorders require regular follow-up in cooperation with the family.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vii
TABLolar.....	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hemofili .....	3
2.1.1 Tanım .....	3
2.1.2 Etyoloji ve patogenez .....	3
2.1.2.2 Primer Hemostaz (Trombosit Fazı).....	4
2.1.2.3 Fibrin Trombüs Oluşumu .....	5
2.1.3 Genetik .....	7
2.1.4 Prenatal tanı .....	8
2.1.5 Sınıflama ve klinik özellikler.....	8
2.1.6 Hemartrozlar .....	9
2.1.6.1 Hemofilik artropatide sınıflama .....	11
2.1.7 Hematom.....	13
2.1.8 Psödötümörler (Kan kistleri) .....	14
2.1.9 Hematüri.....	15

<b>2.1.10 Nörolojik komplikasyonlar .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.11 Mukoza kanamaları.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.12 Diş ve cerrahi kanamalar .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.13 Laboratuvar özellikleri.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.14 Ayırıcı tanı .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1.15 Hemofili A tedavisi.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1.15.1 FVIII replasman tedavisi.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1.15.2 Profilaktik FVIII tedavisi.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1.15.3 Rekombinant FVIII konsantralleri .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1.15.4 Desmopressin .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1.15.5 Kriyopresipitat .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.15.6 Antifibrinolitik ajanlar .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.16 Hemofilide inhibitör yönetimi.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1.16.1 Düşük yanıt veren FVIII inhibitörleri .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1.16.2 Yüksek yanıt veren FVIII inhibitörleri.....</b>	<b>28</b>
<b>2.1.17 Hemofili B tedavisi.....</b>	<b>29</b>
<b>2.1.18 Hemofili B hastalarında inhibitör yönetimi.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1.19 Hemofili A ve hemofili B’de gen tedavisi.....</b>	<b>30</b>
<b>2.2 von Willebrand hastalığı .....</b>	<b>30</b>
<b>2.2.1 Klinik bulgular .....</b>	<b>31</b>
<b>2.2.2 Laboratuvar bulguları.....</b>	<b>32</b>
<b>2.2.3 vWH tipleri ve tedavi.....</b>	<b>33</b>

<b>2.3</b>	<b>Nadir görülen faktör eksiklikleri.....</b>	<b>35</b>
<b>2.3.1</b>	<b>Fibrinojen hastalıkları.....</b>	<b>36</b>
<b>2.3.1.1</b>	<b>Hipofibrinojenemi ve afibrinojenemi.....</b>	<b>36</b>
<b>2.3.1.2</b>	<b>Disfibrinojenemi.....</b>	<b>37</b>
<b>2.3.2</b>	<b>FII eksikliği.....</b>	<b>37</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Faktör V eksikliği.....</b>	<b>38</b>
<b>2.3.4</b>	<b>FX eksikliği.....</b>	<b>38</b>
<b>2.3.5</b>	<b>FVII eksikliği.....</b>	<b>39</b>
<b>2.3.6</b>	<b>FXI eksikliği.....</b>	<b>39</b>
<b>2.3.7</b>	<b>FXIII eksikliği.....</b>	<b>40</b>
<b>3.</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1</b>	<b>İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>41</b>
<b>4.</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>78</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>80</b>

## TABLÖLAR

<b>Tablo 2.1</b> Hemofilide eklemlerde görülen kanama sıklığı.....	9
<b>Tablo 2.2</b> Arnold ve Hilgartner'in radyolojik hemofilik artropati sınıflaması .....	11
<b>Tablo 2.3</b> Hemofilik artropati radyolojik skorlaması .....	12
<b>Tablo 2.4</b> Hemofilide kanama tipine göre tedavi dozları .....	21
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların Tanılarına Göre Dağılımı .....	42
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların Tanılarının Cinsiyete Göre Dağılımı.....	43
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların Tanı Yaşlarına Göre Dağılımı.....	44
<b>Tablo 4.4.</b> Hastaların Tanılarına Göre Akrabalık Öyküsü.....	45
<b>Tablo 4.5.</b> Hemofili A Hastalarının inhibitör varlığına göre akrabalık öyküsü .....	45
<b>Tablo 4.6.</b> Hastaların Tanılarına Göre Aile Öyküsü.....	46
<b>Tablo 4.7.</b> Hemofili A hastalarının inhibitör durumlarına göre ailede hemofili öyküsü ....	46
<b>Tablo 4.8.</b> Hemofili Hastalarının Faktör Düzeylerine göre Dağılımı.....	47
<b>Tablo 4.9.</b> Vakaların Başvuru Şikâyetlerine İlişkin Sıklık Analizleri .....	48
<b>Tablo 4.10.</b> Hemofili A Vakalarının Başvuru Şikâyetlerine ilişkin Sıklık Analizleri .....	49
<b>Tablo 4.11.</b> Vakaların Hastalık Tanılarına Göre En Fazla Yapılan Başvuru Şikâyeti Oranları.....	50
<b>Tablo 4.12.</b> Hastaların Tanılarına Göre İliopsaos Kanama Sıklığı .....	51
<b>Tablo 4.13.</b> Hemofili A Hastalarında İnhibitör Varlığı Ve İliopsaos Kanaması Arasındaki İlişki .....	51
<b>Tablo 4.14.</b> İliopsaos Kanamsı Olan Olguların Özellikleri .....	52
<b>Tablo 4.15.</b> Hastaların Tanılarına Göre GİS Kanama Sıklığı .....	53
<b>Tablo 4.16.</b> Hemofili A Olgularında İnhibitör Varlığı Ve GİS Kanaması Arasındaki İlişki.....	54
<b>Tablo 4.17.</b> Hastaların Tanılarına Göre İlk Başvuruda SSS Kanama Şikâyeti Oranları .....	54
<b>Tablo 4.18.</b> Santral Sinir Sistemi Kanaması Olan Hastaların Tanılarına Göre Sıklıkları .....	55
<b>Tablo 4.19.</b> Santral Sinir Sistemi Kanaması Olan Vakaların Hastalık Dereceleri.....	55
<b>Tablo 4.20.</b> Hemofili A Hastalarında İnhibitör Varlığı Ve SSS Kanaması Arasındaki İlişki.....	56
<b>Tablo 4.21.</b> Vakaların Subdural, Epidural, Subaraknoid Ve İntraparankimal Kanama Sıklıkları.....	56
<b>Tablo 4.22.</b> İnhibitör Pozitifliği Vakaların Tanı Yaşı Ve İnhibitör Oluşma Süresi.....	57
<b>Tablo 4.23.</b> İnhibitör Pozitif Olan Hastaların Faktör Mazuriet Günü Sıklıkları.....	57
<b>Tablo 4.24.</b> İnhibitör Pozitif Olan Hastaların Başlangıç Titreleleri Ve Son Titrelelerine İlişkin Sıklık Analizi Sonuçları .....	58
<b>Tablo 4.25.</b> İnhibitör Pozitif Olguların Özellikleri .....	58
<b>Tablo 4.26.</b> Profilaksi Alan Hastaların Tanılara göre Dağılımı.....	59
<b>Tablo 4.27.</b> Profilaksi Başlananan Vakaların Hastalık Derecesine Göre Dağılımı .....	59
<b>Tablo 4.28.</b> Hemofili A Hastalarının Profilaksi Başlama Nedenleri.....	60
<b>Tablo 4.29.</b> Hemofili A inhibitör Pozitif Ve Negatif Vakaların Profilaksi Alma Oranları .....	60
<b>Tablo 4.30.</b> Profilaksi Öncesi Yıllık Kanama Miktarı.....	61
<b>Tablo 4.31.</b> Profilaksi Sonrası Ortalama Yıllık Kanama Miktarı .....	62
<b>Tablo 4.32.</b> Eklem Kanaması Olan Hastaların Tanılara Göre Hedef Eklem Gelişme Oranı.....	63
<b>Tablo 4.33.</b> Eklemlere Göre Hedef Eklem Gelişme Oranları.....	63

**Tablo 4.34.** İnhibitör Pozitif Ve Negatif Olup Profilaksi Alan Ve Almayan Hastaların Toplam Hedef Eklem Oranları.....64

**Tablo 4.35.** Hemofili A İnhibitör Pozitif Ve Negatif Vakaların Hedef Eklem Oranları.....64

**Tablo 4.36.** Eklemlerdeki Sinoviyektomi Oranları.....65



## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

DDAVP: Desmopressin

FII: Faktör II, Protrombin

FIX: Faktör IX

FV: Faktör V

FVII: Faktör VII

FVIII: Faktör VIII

FXI: Faktör XI

FX: Faktör X

FXIII: Faktör XIII

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PT: Protrombin zamanı

TT: Trombin pıhtılaşma süresi

vWF: von Willebrand faktör

vWH: von Willebrand hastalığı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili A ve B en sık görülen kalıtsal kanama bozukluklarıdır. vWH ile birlikte hemofililer kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinin % 95 ile % 97'sini oluşturur (Mannucci 2003). FVIII (hemofili A) ve FIX (hemofili B) eksiklikleri iyi bilinmesine rağmen, vWH çok daha yaygındır. Hemofili A ve B, X'e bağlı kalıtım gösterir. Hemofililer faktör düzeylerine göre sınıflandırılır. Kanama bulguların ağırlığı FVIII veya IX'un eksiklik derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Faktör aktivitesi <%1 olan hastalar "ağır hemofili" kliniği gösterirken, %1-5 arasında olanlar "orta hemofili" ve >%5 olanlar "hafif hemofili" kliniği gösterirler (Bolton-Maggs ve ark 2003).

Nadir kanama bozuklukları, faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, X, XI ve XIII'ün kalıtsal eksikliklerinin yanı sıra birleşik faktör eksiklikleri (V + VIII) ve vitamin K'ye bağlı faktörleri içerir (Peyvandi ve ark 2001).

Nadir görülen pıhtılaşma faktör eksiklikleri otozomal resesif olarak kalıtılır ve genel popülasyondaki prevalansları 1:500000 ile 1:2000000 arasında değişir (Peyvandi ve ark 2002).

Hemofilide karakteristik klinik, kanama eğilimidir. Kanama öyküsü genellikle ömür boyu sürerken, şiddetli hemofili hastalarının bazılarında, yürümeye veya koşmaya başlayana kadar kanama semptomları olmayabilir. Hafif hemofili hastaları, travma veya ameliyat geçirene kadar aşırı kanamayabilir. Çoğu kanama eklemlerde veya kaslarda dahili olarak meydana gelir. Bazı kanamalar yaşamı tehdit edebilir ve acil tedavi gerektirebilir (Srivastava ve ark 2013). Hemofili hastalarında tedavinin büyük kısmı rekombinant faktör ürünleri ya da plazma kaynaklı faktörler ile eksik olan faktörün yerine konulması ile olur. Şiddetli hemofili hastalarında FVIII düzeyi <%1 ve eklemlerde ve kaslarda kanama vardır. Eklem yıkımını önlemek için, şiddetli hemofili A hastası çocuklar için mevcut bakım standardı birincil profilaksidir. Bu, eklem hasarının önlenmesini için, eklemde kanamanın ilk atağı sonrasında veya daha erken dönemde düzenli faktör VIII infüzyonlarının başlatılmasıdır (Gouw ve ark 2013).

Günümüzde hemofili tedavisinin en sık ve en ciddi komplikasyonu uygulanan faktör proteinine karşı allo-antikör (inhibitör) gelişmesidir. Çocukların yaklaşık %30'unda, FVIII ürünlerine karşı inhibe edici antikörler gelişir, bu da FVIII ile olağan tedaviyi ve profilaksiyi imkânsız hale getirir. İnhibitör antikörlerin gelişimi için birden fazla risk faktörü vardır (Maclean ve ark 2011).

Bir diğer sık görülen komplikasyon da kas-iskelet sistemi komplikasyonları, akut eklem içi kanama, kas içi kanama, kronik eklem içi kanama, kronik sinovit, kronik hemofilik artropati ve kırıktır (Heijnen L 2004).

Bu alışmada; Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ocuk hematoloji polikliniğinde izlenen hemofili A, hemofili B, vWH, nadir görülen faktör eksiklikleri (FII eksikliği, FV eksikliği, FVII eksikliği, FX eksikliği, FXI eksikliği, FXIII eksikliği ve fibrinojen bozuklukları) tanıları ile izlenen vakaların;

- 1- Demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi
- 2- Kanama sıklığı, kanama şekilleri, eklem kanama sıklığı ve hedef eklem oranlarının belirlenmesi
- 3- Hastaların tanılarına göre profilaksi alma ve hastalarda inhibitör oluşma durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Hemofili**

#### **2.1.1 Tanım**

Hemofili, pıhtılaşma faktörü VIII (FVIII) (hemofili A) veya faktör IX (FIX) (hemofili B) eksikliğinden kaynaklanan X'e bağlı konjenital bir kanama bozukluğudur. Eksiklik ilgili pıhtılaşma faktörü genlerinin mutasyonları sonucunda oluşur (Srivastava ve ark 2013).

Hemofili A, FVIII'in, hemofili B FIX'un eksik olması ile ortaya çıkmaktadır. Her iki hastalık da X'e bağlı resesif kalıtım gösterir. Hemofili B klinik bulgularına göre hemofili A'dan ayırt edilemez. Hemofili insidansı 5000 canlı erkek doğumda birdir. Hemofili hastalarının %85'ini hemofili A, %15'ini hemofili B oluşturur. Her iki tipte de tüm ırklar arasında ve dünyanın her yerinde benzer insidans ortaya çıkar (Acharya ve ark 2016).

#### **2.1.2 Etyoloji ve patogenezi**

##### **2.1.2.1 Hemostaz**

Damar bütünlüğünün bozulduğu durumlarda hemostatik sistem devreye girer ve sağlam bir pıhtı (fibrin) tıkaçı oluşturularak kan kaybı önlenir. Hemostaz, özellikle hasarlı bölgede pıhtı oluşumunu sağlayan aktif bir süreçtir. Ancak, hızlı ve lokalize olması gereken bu sürecin, diğer yandan da bir noktada durdurulması ve takiben de kanın akımının normale dönmesi için, oluşan pıhtının lizise uğratılması gerekmektedir. Bu süreçte yer alan damar duvarı, trombositler, pıhtılaşma faktörleri, antikoagülan proteinler ve fibrinolitik sistem hemostatik sistemin başlıca elemanlarını oluşturmaktadır (Acharya 2011, Scott ve ark 2011).

Damar endotelinin zedelenmesi sonucu üç olay birbirini izler. İlk reaksiyon damar vazokons (vasküler faz), bunu trombosit adezyonu ve trombosit agregasyonu sonucu oluşan trombosit tıkaçı oluşumu izler (trombosit fazı). Üçüncü olay ise fibrin trombüsü oluşumudur (sekonder hemostaz, koagülasyon fazı) ve birbirini izleyen üç evreden; başlangıç fazı, büyüme fazı (amplifikasyon), yayılma fazı (propagasyon) oluşmaktadır (Acharya ve ark 2016).

Hemostazın üç bileşeni vardır, bunlar endotel hücresi, trombosit, plazma koagülasyon faktörlerinden oluşur. Endotel hücreleri tarafından salgılanan maddeler ise anti trombotikler (prostoglandin I<sub>2</sub>, adenzindifosfat ve nitrik oksit), pıhtılaşmayı başlatan kollajen ve fibronektin, trombosit adezyonu sağlayan von Willebrand faktor (vWF), fibrin

çözünmesini oluşturan doku plazminojen aktivatörü (t-PA), anti fibrinolitik (t-PA inhibitör) ve trombin inhibisyonunda rol alan heparin ile trombomodüldür. Trombositlerin hemostaza katılımı, pıhtılaşmanın fizyolojik sürecinin temel bir bileşenidir. Pıhtılaşmadaki trombosit etkileşimleri, vasküler yaralanma alanlarına yapışma ile başlar. Trombositlerin aktivasyonu ile trombosit granüllerinden dens granüllerden adenoindifosfat, serotonin, kalsiyum ve alfa granüllerden fibrinojen, vWF, faktör V, yüksek molekül ağırlıklı kininojen, fibronektin,  $\alpha$ -1-antitripsin,  $\alpha$ -tromboglobulin, platelet faktor 4 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü salınır. Trombositler koagülasyon faktörlerinin bağlanması için yüzey alanı sağlar. Trombositler toplanırlar ve hemostatik tıkaçı oluştururlar. Ayrıca serotonin salgılayarak vazokonstrüksiyona aracılık eder ve heparini nötralize ederler (Acharya ve ark 2016).

Plazma pıhtılaşma faktörleri, protrombinden (FII) trombin (faktör IIa) üretmek için birbirine bağımlı bir şekilde çalışır; trombin daha sonra fibrinojeni fibrin monomerleri oluşturacak şekilde dönüştürür. Fibrin monomerleri polimerize olur ve bir ağ oluşturur. Trombin, faktör XIII'ü (FXIII) aktive eder ve fibrin ağını çapraz bağlar. Hemostatik tıkaçla birleşerek trombin inaktive olur. Trombin, trombosit agregasyonunu ve salım reaksiyonlarını arttırarak daha hızlı ve daha fazla oranda trombin oluşturmak için bir biyogeribildirim-pozitif döngü oluşturarak, merkezi bir düzenleyici olarak rol oynar. Trombomodülin ile kompleks yapmış trombin, plazmada bulunan ve pıhtının fibrinolizini azaltan bir prokarboksipeptidaz olan trombin ile aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFI)'nü aktive eder. Hemostazın üç bileşeni (kan damarları, trombositler ve plazma pıhtılaşma faktörleri) bağımsız olarak işlev görmez, ancak entegre ve birbirine bağlıdır (Acharya ve ark 2016).

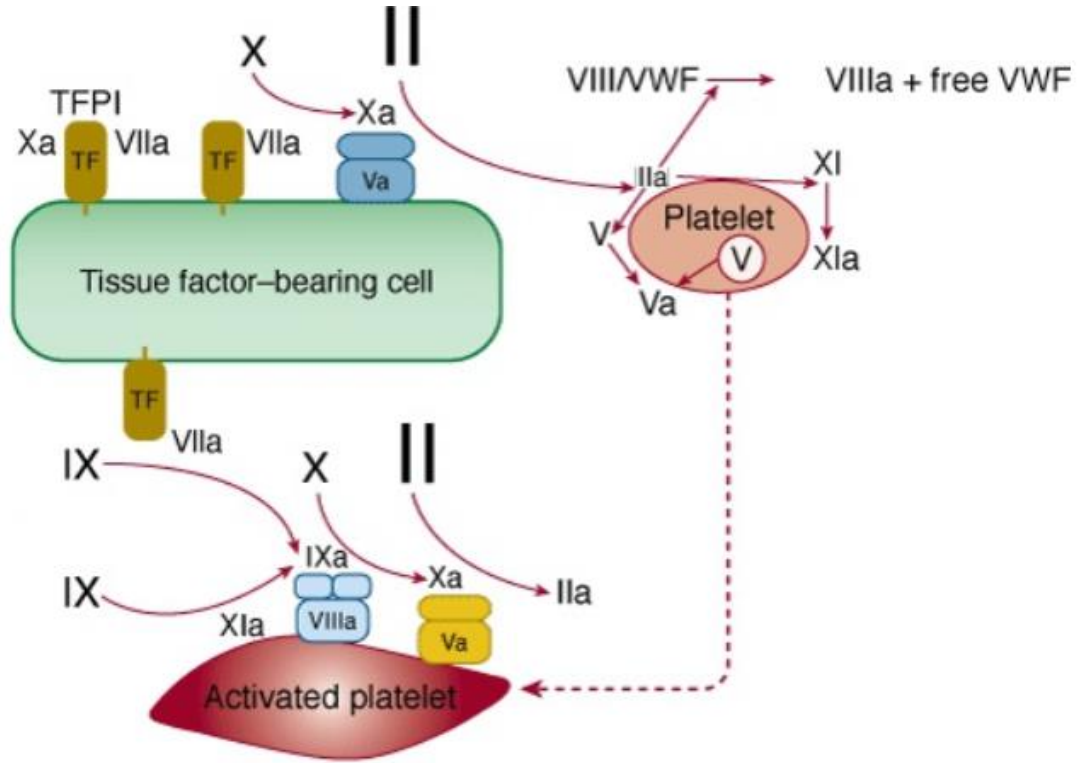
### **2.1.2.2 Primer Hemostaz (Trombosit Fazı)**

Primer hemostaz, geri dönüşümlü bir trombosit agregatının oluşumuna yol açar. Geçici bir hemostatik tıkaçtır. Endotel hasarı subendotelyal matriksten kollajen ve vWF ortaya çıkmasını sağlar. Plazma vWF, açıkta kalan kollajene bağlanır, yapısını çözer ve kollajen ile birlikte trombositlerin yapışmasını destekler. Başlangıçta vWF, trombositleri bağlayarak glikoprotein Ib trombosit reseptörü ile etkileşime girer. Trombosit kollajen reseptörleri kollajene bağlandıkça, trombositler yapışır ve ortaya çıkan trombosit alfa ve dens granül içeriklerinin salınmasıyla aktive olur. Trombosit aktivasyonu, ile vWF, damar duvarı ligandları ve fibrinojen için avidite artar. vWF ve fibrinojen için artan avidite,

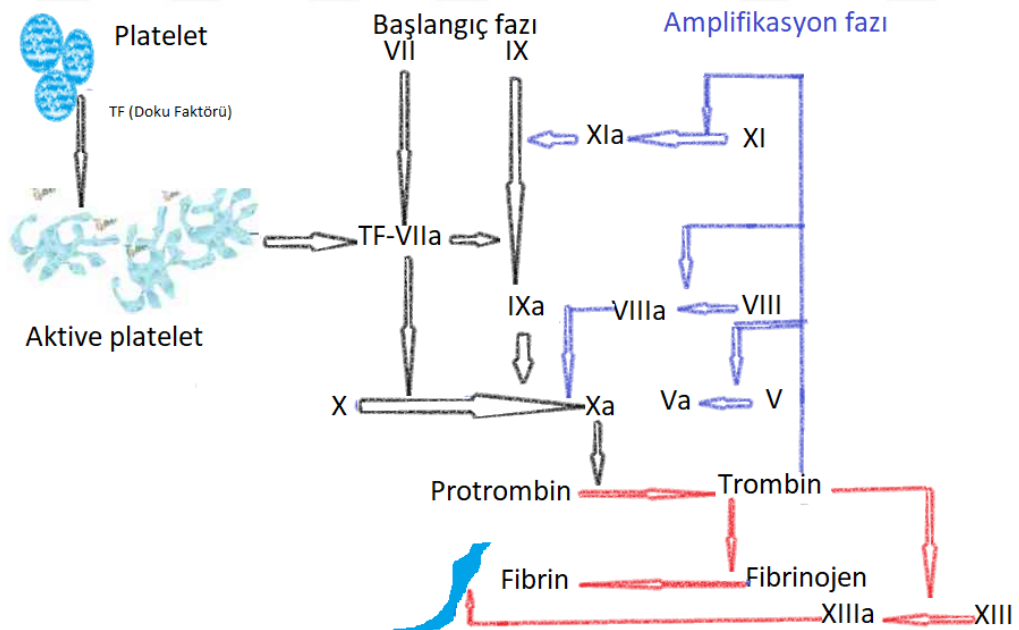
sonunda trombosit tıkaçı oluşumuna yol açan trombosit agregasyonuna aracılık eder (Acharya ve ark 2016).

### **2.1.2.3 Fibrin Trombüs Oluşumu**

Hemostazın fibrin trombüs oluşumu üç fazdan oluşur; başlangıç fazı, büyüme fazı (amplifikasyon fazı), yayılma fazı (propagasyon fazı). Başlangıç fazı, endotelial hasar bölgesinde hücre bazlı doku faktörünün ekspresyonu ile başlar. Faktör VII ortaya çıkan doku faktörüne bağlanır ve aktive olur. Faktör VIIa/doku faktörü kompleksi, sırasıyla faktör Xa (FXa) ve faktör IXa'yı (FIXa) aktive eder. FXa, FXa ile kompleks oluşturan ve küçük miktarlarda trombüs üreten FV'yi etkinleştirir. Amplifikasyon fazında hasarlı bölgedeki trombositlerin yüzeylerinde prokoagulan maddelerin salınımı olur. FV'in aktivasyonu ile oluşan az miktarda trombin trombosit yüzeyinde FV, faktör VIII (FVIII) ve faktör XI'i (FXI) aktive ederken, aynı zamanda trombositlerin adezyon ve agregasyonunu da artırır. Propagasyon aşamasında FVIIIa ve FIXa'nın oluşturduğu "tenaz" kompleksi FX'u aktive eder. Benzer şekilde, FXa FVa'nın "protrombinaz" kompleksi, trombosit yüzeyinde birleştirilir ve verimli bir şekilde trombin üretir. Elde edilen prokoagulan trombin, FXIII'ü aktive eder ve fibrinopeptit A ve B'yi fibrinojenden ayırır. Kalan peptit zincirleri, fibrin monomerleri oluşturmak için gevşek hidrojen bağları aracılığıyla bir araya gelir. FXIIIa'nın etkisi altında, fibrin monomerleri fibrin polimerlerine dönüştürülerek stabil bir fibrin pıhtısı oluşturur. Trombin varlığında, gevşek bir şekilde toplanmış sağlam trombosit tıkaçı, kan kaybına karşı kesin bir hemostatik bariyer oluşturmak için fibrin iplikçikleriyle birbirine bağlanan yoğun şekilde paketlenmiş bir kütleye dönüştürülür (Acharya ve ark 2016).



Şekil 2.1 Hemostaz; başlangıç,amplifikasyon ve propagasyon fazı. (Lichtmann MA,Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT: Williams Hematology, 8th Edition)



Şekil 2.2 Hemostaz; başlangıç,amplifikasyon ve propagasyon fazı.

Hemofili A, fonksiyonel FVIII'in dolaşımdaki seviyelerinin bulunmamasına veya azalmasına neden olan FVIII genindeki kusurlardan kaynaklanan heterojen bir hastalıktır. Azalmış aktivite, azalmış miktarda FVIII proteini, fonksiyonel olarak anormal bir protein varlığı veya her ikisinin kombinasyonundan kaynaklanabilir (Escobar ve ark 2010)

FVIII'in FIXa için etkili bir kofaktör olması için, öncelikle bir kompleks içinde FVIII'in trombin tarafından aktive edilmesi gerekir. Aktive edilmiş FVIII (faktör VIIIa) ve aktive edilmiş FIX (faktör IXa), aktive edilmiş trombositlerin yüzeyinde birleşerek fonksiyonel bir FX aktive edici kompleks (tenaz kompleksi) oluşturur (Roberts 2007).

FVIIIa'nın varlığında, FIXa ile FX aktivasyon hızı dramatik bir şekilde artar. Hemofili A ve hemofili B'nin benzer klinik belirtilere sahip olması şaşırtıcı değildir. Çünkü tenaz kompleksini oluşturmak için hem FVIIIa hem de FIXa gereklidir. Aktive edilmiş faktörlerden herhangi birinin olmaması, benzer bir platelet yüzey tenas aktivitesi eksikliğine ve daha sonra azalmış trombin oluşumuna yol açar. Hemofili hastalarında trombin oluşumunun azalması nedeniyle pıhtı oluşumu gecikir. Oluşan pıhtı gevşektir, kolayca yerinden çıkar ve fibrinolyze karşı oldukça hassastır, bunların tümü aşırı kanamaya ve zayıf yara iyileşmesine yol açar (Hoffman ve ark 2006).

### **2.1.3 Genetik**

Hemofili A ve hemofili B'de X kromozomunun farklı bölgeleri etkilenmiştir. FVIII ve IX geni X kromozomun uzun kolunda yerleşiktir (sırasıyla Xq27 ve Xq28). Genetik geçiş X'e bağlı resesif olduğundan hastanın anne tarafının erkek bireylerinde hastalık olması tipiktir. Örneğin annenin babasında annenin erkek kardeşinde (çocuğun dayısında) veya annenin kız kardeşinin erkek çocuğunda hemofili öyküsü olabilir. Ancak yeni mutasyonlarla hemofili hastalığını ortaya çıkması da oldukça sıktır. Günlük pratikte yeni tanı alan hemofili hastalarının yaklaşık yarısında ailede hemofili öyküsü yoktur. Bu da bize tanı koymak için mutlaka ailede hasta birey olması gerekmediğini gösterir (Kavaklı 2017).

Hemofili A, FVIII geni boyunca dağılmış olan çeşitli mutasyonların neden olduğu kalıtsal bir X'e bağlı kanama bozukluğudur. Şiddetli hemofili A olan popülasyonlarda en yaygın mutasyonlar intron 22 ve 1 inversiyonları, gros ekzon delesyonları ve ekzon 14'teki nokta mutasyonlarıdır (Khaniani ve ark 2016).

Hemofili tanılı bir babadan ve taşıyıcı anneden etkilenen bir kız hasta rapor edilmiş olmasına rağmen, kadınlarda hemofili A oldukça nadirdir. Hemofili A, Turner sendromu, X

kromozomal mozaikliği ve diğer X kromozom kusurları gibi X kromozom anormallikleri olan kadınlarda ortaya çıkabilir (Antonarakis ve ark 1987). Taşıyıcı bir kadında normal X kromozomu orantısız olarak inaktive edilirse (dengesiz X inaktivasyonu), FVIII seviyeleri kanama belirtilerine neden olacak kadar düşük olabilir. Genellikle bu belirtiler hafiftir, ancak cerrahi işlemler sırasında veya önemli travmanın ardından ciddi olabilirler (Escobar ve ark 2010).

#### **2.1.4 Prenatal tanı**

Taşıyıcı tespiti için dikkatli ve eksiksiz bir aile geçmişi önemlidir. Hemofili tanılı bir babanın tüm kızları, hemofili için zorunlu taşıyıcılarıdır. Bilinen bir taşıyıcının kızı varsa, o kızın taşıyıcı olma şansı %50'dir. Taşıyıcı tespiti, bilinen bir taşıyıcının kızı veya hemofilili bir hastanın kız çocuğu hamile kalmak istediğinde önemlidir. Bazen, ailede hemofili öyküsü uzak bir akrabadır ve hemofili geni birkaç nesil atlayabilir. (Escobar ve ark 2010). İntron 22 inversiyonunu barındıran taşıyıcılar, Southern blot tekniği kullanılarak belirlenebilir. Hemofilinin prenatal tanısı artık neredeyse rutin olarak gerçekleştirilebilmektedir (Goodeve ve ark 1977).

Taşıyıcı bir kadının, amniyosentezle (gebeliğin yaklaşık 16 haftasında) elde edilen hücrelerin kromozomal analizi veya 10. haftada koryon villus örnekleme ile dişi olarak tanımlanabilen bir fetüsü varsa, dişi fetüsün taşıyıcı olup olmadığını ortaya koymak şart değildir. Çünkü taşıyıcıların genellikle kanama eğilimi yoktur. Fetüs bir erkekse, DNA analizi yapmak için yeterli hücre elde edilebilir. Etkilenmiş bir erkek fetüsün gebeliğinin devamına, uygun şekilde danışmanlık yapıldıktan ve hemofili hakkında gerekli tüm genetik, klinik ve terapötik bilgiler verildikten sonra ebeveynler tarafından karar verilmelidir (Escobar ve ark 2010).

#### **2.1.5 Sınıflama ve klinik özellikler**

Hemofilinin şiddeti, hastanın başlangıçtaki FVIII veya FIX düzeyine göre sınıflandırılır. Her faktörün bir birimi, 1 ml normal plazmada bulunan miktar olarak tanımlanır. Faktör seviyeleri genellikle, %100 seviye (100 U/dl) 1 ml normal plazmada bulunan aktiviteye eşit olacak şekilde aktivite yüzdesi olarak ifade edilir. Şiddetli hemofili,

1 U/dl'den (<%1) daha düşük bir faktör seviyesi ile karakterizedir. Orta derecede hemofilide pıhtılaşma faktörü aktivitesi %1 ile %5 arasındadır. Hafif hemofilide ise FVIII veya IX aktivitesi %5'ten büyüktür. Bu sınıflandırma, hastanın beklenen kanama olaylarının meydana gelme oranı için kabaca bir tahmin sağlar. Korelasyon mükemmel olmasa da klinik fenotip, genellikle faktör düzeyine karşılık gelir. Şiddetli hemofili hastalarında genellikle spontan veya minimal travmadan sonra kanama atakları olur. Çocuklarda provoke edilmemiş kas içi kanama ve eklem kanamaları görülür. FVIII'in profilaktik uygulamasıyla kanama sıklığı ve buna bağlı eklem hasarı önemli ölçüde azalır. Orta derecede hemofili hastalarında hafif ila orta dereceli yaralanmalardan sonra kanama olurken, hafif hemofili genellikle yıllarca teşhis edilemeyebilir ve bu hastalarda kanama, ancak önemli bir travmadan sonra veya ameliyat sırasında olabilir (Paola ve ark 2015).

Taşıyıcıların çoğu yaklaşık %50 FVIII aktivitesine sahiptir ve cerrahi prosedürlerde bile hiçbir kanama semptomu yaşamazlar. Dengesiz X kromozomu inaktivasyonunun bir sonucu olarak FVIII seviyeleri %50'nin altında olan taşıyıcılar, travmadan sonra (örn. doğum veya ameliyat) aşırı kanama yaşayabilir. Bu nedenle, tüm taşıyıcılarda FVIII seviyesinin ölçülmesi önerilir (Escobar ve ark 2010).

### 2.1.6 Hemartrozlar

Hemartroz (eklem için kanama) hemofili hastalarında en çok görülen ve en karakteristik kanama tipidir. Ağır hemofili hastalarında hemartroz görülme oranı %75-90 dır. Ağır hemofili hastalarında travma olmadan da hemartroz ortaya çıkabilmektedir. Diz eklemi en sık etkilenen eklemdir. Kanama sıklığı alt ekstremitede üst ekstremiteye göre daha fazladır. Diğer eklemlerde kanama sıklığına göre sıralama; dirsek, ayak bilekleri, omuz, el bileği ve kalça eklemi şeklindedir. (THD hemofili tanı ve tedavi klavuzu 2011) Menteşe tipi eklemlerde daha sık kanama olma nedeni diğer küresel eklemlere (kalça, omuz) göre daha fazla sinoviyal doku içermeleri ile açıklanmaktadır (Roosendaal ve Lefeber 2006).

Tablo 2.1: Hemofilide eklemlerde görülen kanama sıklığı

Diz	%45
Dirsek	%30
Ayak Bileği	%15
Omuz	%3
El bileği	%3
Kalça	%2
Diğer	%2

Hemofilik artropati, eklem bozukluğu, kronik ağrı ve düşük yaşam kalitesi ile karakterize, sakat bırakan bir durumdur (Fischer ve ark 2005).

Son kanıtlar, eklem içi inflamasyon ve anjiyogenezin, hemofilik artropatinin patojenik kademesinde önemli süreçler olabileceğini göstermektedir (Acharya ve ark 2011). Eklem kanaması, hemoglobinden demir salınmasını kolaylaştırır. Böylece sitokinler ve pro-anjiyojenik faktörlerin aracılık ettiği kronik bir inflamatuvar süreci indükler ve sonuç olarak progresif sinovyal pannus büyümesine ve eklem kıkırdağı hasarına yol açar (Valentino ve ark 2008).

İlginç bir şekilde, gen mutasyonunun tipi ile hemofilinin klinik fenotipi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Aslında, “boş”(null) mutasyonların ve/veya yanlış anlam mutasyonlarının hemofili A hastalarında veya hemofili B hastalarında hemofilik artropatinin şiddetini önemli ölçüde etkileyebileceği görülmektedir (Mannucci ve Franchini 2013).

Hemofilik artropatide, hem enflamatuvar hem dejeneratif mekanizmalar eklem kıkırdağı dejenerasyonuna katkıda bulunur. Ancak bu süreçler bağımsız olarak da meydana gelebilir. Hemofilik artropatinin erken evresinde kanama sonucu sinovyal membranda hemosiderin birikir. Hemosiderin, sinovyal ve vasküler hücrelerin proliferasyonu ile yıkıcı artropatiye neden olur. Bazı yazarlara göre başlangıçtaki patojenik süreç, kanama sonucu oluşan serbest demir ve oksijen radikallerinin kondrosit apoptozuna sebep olmasıdır. Tam kanın direk kıkırdak üzerine olumsuz etkisi olduğu ve invitro çalışmalarda proteoglikan sentezini baskıladığı gösterilmiştir. Hemofilik artropatide merkezi rolü demir elementi üstlenmektedir. Demir, sinoviyal proliferasyona neden olmakta ayrıca inflamatuvar sitokinlerden interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekrozis faktör salınımını uyarmaktadır. Sinoviyal doku içerisindeki kanamalar sonucu oluşan hemosiderin depositleri sinoviyal dokuda proliferasyona ve subsinoviyal tabakada neovaskülarizasyona neden olur. Hemofilili hastalarda hemartrozlar sonucu oluşan frajil ve vaskülaritesi artmış sinoviyal doku minimal streslerde bile oldukça kanamaya eğilimli bir hale gelir. Buda tekrarlayan kanamalara neden olan kısır bir döngüye neden olur (Roosendaal ve Lafeber 2006). Sinoviyal dokunun demir absorpsiyon kapasitesi arttığı zaman bu hücreler parçalanır ve lizozomal enzimler ortaya

çıkar. Asit fosfataz ve katepsin gibi proteolitik enzimler kıkırdak hasarına neden olur (Greene ve ark 1989).

Kronik hipertrofik sinovit geliştiğinde sinovyumda gelişen fibrozis sonucu palpe edilebilir ve kalıcı şişlik oluşur. Kalınlaşmış sinovyum ve kıkırdak dejenerasyonu kemikte erozyon ve ciddi derecede sınırlanmış eklem hareket açıklığına, eklem sertliğine, kronik ağrıya neden olan artropatiyle sonuçlanır. Ciddi vakalarda eklemde özür oluşturan osseöz ankiloza ve deformasyona neden olur. Çoğu hastada poliartriküler hastalık görülebilir. Hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek şekilde her iki alt veya üst ekstremitte tutulumu izlenebilir (Rodriguez-Merchan 2012).

#### 2.1.6.1 Hemofilik artropatide sınıflama

Hemofilik artropatide klinik ve radyolojik bulguların temel alındığı sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan iki sınıflamada konvansiyonel radyolojik bulgular ve eklem hasarı dikkate alınarak yapılan Pettersson ve arkadaşları (1980) tarafından yapılan sınıflama ile Arnold ve Hilgartner (1977) tarafından yapılan sınıflamalardır (Arnold ve Hilgartner 1977, Pettersson ve ark 1980).

Arnold–Hilgartner tarafından yapılan sınıflama uzun yıllar diz eklemindeki hasarların tanımlanması için kullanılmıştır.

**Tablo 2.2** Arnold ve Hilgartner'in radyolojik hemofilik artropati sınıflaması (Arnold ve Hilgartner 1977).

<b>Evre 0</b>	<b>Normal diz</b>
<b>Evre 1</b>	Yumuşak doku şişliği vardır.
<b>Evre 2</b>	Yumuşak doku şişliği, osteopeni, epifizyel aşırı büyüme vardır. Eklem aralığında daralma yok.
<b>Evre 3</b>	Erken subkondral kemik kistleri, patellanın kareleşmesi, distal femur veya humerusta interkondiler çentik genişlemesi vardır, eklem aralığı korunur.
<b>Evre 4</b>	Eklem aralığında belirgin daralma vardır ve hareket açıklığı 90 derecedir.
<b>Evre 5</b>	Son evre, eklem tahribatı ve kemik değişiklikleri vardır ve hareket açıklığı 45 derecedir.

Petterson ve arkadaşları tarafından (1980) yapılan ve diğer eklemlerde de kullanılabilen sınıflama Greene ve McMillan tarafından sadeleştirilerek günümüzde kullanılır hale getirilmiştir (Greene ve McMillan 1989).

**Tablo 2.3** Hemofilik artropati radyolojik skorlaması (Greene ve McMillan 1989)

Subkondral düzensizlik	Yok	0 Puan
	Hafif (<%50)	1 Puan
	İleri	2 Puan
<b>Eklem aralığında daralma</b>	Yok	0 Puan
	<%50	1 Puan
	>%50	2 Puan
<b>Eklem kenarlarında erozyon</b>	Yok	0 Puan
	Var	1 Puan
<b>Eklem yüzeyinde uyumsuzluk</b>	Yok	0 Puan
	Hafif	1 Puan
	İleri	2 Puan

Direk radyografiler dışında ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de hemofilik artropatide kullanılmaktadır. Ultrasonografi ile sinoviyal doku kalınlığı hakkında bilgi edinilirken MRG ile yumuşak doku hipertrofisi ve kemik iliği değişiklikleri hakkında bilgiler edinilir. Ayrıca diz içine enjeksiyon yapılacaksa bu esnada sinoviyumun kompartmanlara ayrılıp ayrılmadığı konusunda fikir edinilebilir (Ünsal ve ark 2015).

Klinik, hemartrozun tekrarlama sıklığına göre akut hemartroz, subakut hemartroz ve kronik artropati şeklinde sınıflandırılır. Akut hemartrozda hemofilide en sık tutulan eklemler diz, dirsek ve ayak bileğidir. İlk akut eklem içi kanamalarda aura olarak adlandırılan subjektif öncü duyumları (karıncalanma ve sıcaklığı takip eden ağrı, şişme ve eklem hareket kısıtlılığı) olabilir. Bu durumun sinoviyum içine olan sınırlı kanamalar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (Kong ve ark 2010). Kanama sonrası eklemde şişlik kızarıklık ve ağrı gelişecektir. Hasta eklemi kapsülün en az gergin olduğu istirahat pozisyonunda ve genellikle fleksiyonda tutar. Kanama ile eklem içi basınç artar ve basınç artması sonucu kanama durur. Sonraki süreçte oluşan hematoma rezorpsiyonu başlar ve 5-7 gün sürer. İlk kanamadan sonra eklem 10-14 günde eski haline dönüp normal fonksiyonuna kavuşabilse de çoğunlukla eklem içindeki kanın rezorpsiyonu tam olmaz ve geri kalan artıklar kronik iltihabi bir reaksiyonun başlamasına sebep olurlar. Bu süreçte sadece sinoviyal proliferasyonun oluştuğu için, faktör replasman tedavisine iyi yanıt alınır. Replasman tedavisine yanıt vermiyorsa, faktör inhibitörü veya enfekte bir eklemden şüphe edinilmelidir. Hastalarda bu süreçte ateş olabileceği ve ateşin düşmemesi durumunda septik artrit olabileceği unutulmamalıdır. Subakut hemartroz sinoviyal hipertrofinin oluştuğu dönemdir.

Sinovia fragil ve tekrar kanamaya eğilimlidir. Bu dönemde eklem hareket açıklığında 10-30 derece kayıp olabilir (Escobar ve ark 2010). Kronik artropati tekrarlayan hemartrozlar sonrası etkilenen eklemlerde ciddi deformateler meydana gelir. Eklemlerde şişlik ve fleksiyon deformateleri oluşur, ileri evrelerde ise ankiloz, subluksasyon ve laksisite izlenir (Ünsal ve ark 2015).

Bir eklem içine tekrarlanan kanama, sinovyal hipertrofi ve iltihaplanma ile sonuçlanır. Sinovyum kalınlaşır ve katlanır, bu da sınırlı eklem hareketine yol açar. Sonuçta, hedef eklem denen eklemlere yol açan tekrarlayan kanamalar için bir eğilim oluşur. En sık tutulan eklemler, kronik olarak şişen dizler, ayak bilekleri ve dirseklerdir. Durum yeterince tedavi edilmediği sürece kronik sinovit aylarca veya yıllarca devam edebilir. Hemofilik eklem enfeksiyonu yaygın değildir. Ancak ateş, lökositoz veya diğer sistemik belirtileri olan tüm hastalarda şüphelenilmelidir. Hızlı tanı zorunludur, çünkü bu tür eklemlerin enfeksiyonu, eklem yapısının ve işlevinin hızlı kaybına neden olur. Ağrılı ve şişmiş bir eklem, aspirasyondan önce titiz aseptik teknikler ve uygun faktör replasman tedavisi kullanılarak deneyimli personel tarafından yapılması gereken aspirasyonu gerektirebilir (Escobar ve ark 2010).

### **2.1.7 Hematom**

Yumuşak doku hematomları da hemofili A'da sık görülen kanama biçimlerindedir. Deri altı bağ dokularına veya kaslara kanama, bilinen bir travma ile veya travma olmaksızın meydana gelebilir. Hematomlar oluşuktan sonra stabilize olabilir ve yavaşça emilebilir. Bununla birlikte, orta ve ciddi derecede etkilenmiş hastalarda, uygun şekilde tedavi edilmedikçe, hematom aşamalı olarak genişleme ve her yöne yayılma eğilimindedir. Nadiren, retroperitoneal hematomlar, iliopsoas kasında başladıktan sonra, diyaframdan göğse ve hatta bazen boynun yumuşak dokularına doğru diseksiyon yaparak hava yolunu tehlikeye atabilir. Retroperitoneal hematom, üreteral obstrüksiyona neden olarak böbrek fonksiyonunu tehlikeye atma olasılığı daha yüksektir. Diğer hematomlar lokal olarak genişler ve bitişik organları, kan damarlarını ve sinirleri sıkıştırabilir (özellikle femoral siniri). Abdominal hematomun nadir görülen ve sıklıkla ölümcül bir komplikasyonu, perforasyon ve kolon içine drenajdır. Deri altı hematomlar kas içine ayrılabilir. Bazen basit soğuk algnlığını komplike eden faringeal ve retrofaringeal hematomlar hava yolunu genişletebilir ve tıkayabilir. Hava yolunda veya çevresinde kanama, FVIII'in derhal uygulanmasını gerektiren potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Kanamalar

sıklık sırasına göre en çok baldır, uyluk, kalça ve önkolda meydana gelir. Tekrarlayan hematomlar sıklıkla kas kontraktürlerine, sinir felçlerine ve kas atrofisine yol açar. Dile veya frenulumu kanama özellikle küçük çocuklarda sık görülür ve genellikle travmadan kaynaklanır. Fasya ve kas içine kanama, kompartman sendromu denen duruma neden olabilir. Bu durum, sınırlı bir alandaki kanamanın arteriyel damarları sıkıştırarak iskemik kas hasarına neden olmasıyla sonuçlanır. Kompartman sendromu, ekstremitelerin distal kısmında, özellikle fleksör kaslarında ortaya çıkma eğilimindedir ve pıhtılaşma faktörü replasman tedavisi kapsamında duruma göre acil fasyotomi gerektirebilir (Escobar ve ark 2010).

### **2.1.8 Psödotümörler (Kan kistleri)**

Psödotümörler, yumuşak dokularda veya kemikte oluşan kan kistleridir. Hemofilinin nadir fakat tehlikeli komplikasyonlarıdır. Üç tip olarak sınıflandırılırlar. Tiplerden biri, kasın fasiyal zarfı içindeki tendon ekleri ile sınırlanan basit bir kisttir. İkinci tip, başlangıçta tendon gibi yumuşak dokularda basit bir kist olarak gelişir, ancak komşu kemiğe ve periosteuma giden vasküler beslemeye müdahale ederek kist oluşumu ve kemiğin emilmesine neden olur. Üçüncü tipin periostu kemik korteksten ayıran subperiostal kanamadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çoğu psödotümör, hızlı büyüme veya sinir sıkışması olmadıkça ağrı ile ilişkili değildir. Kistin hacmi arttıkça, kist komşu kas, sinir ve/veya kemiği sıkıştırır ve yok eder. Psödotümörler genellikle ya serosanginöz sıvı ya da fibröz bir zarla çevrili viskoz kahverengimsi bir materyal içerir. Sözde tümörlerin birkaç yıla yayılma eğilimi vardır ve sonunda birden çok odakta olabilir. Bazıları muazzam boyutlara ulaşır ve müdahale edilemeyecek duruma gelebilir. Çevreleyen dokularda erozyon ve iç organlara veya deri yoluyla penetrasyon genellikle geç bir olay olarak meydana gelebilir. Sinüs yollarında olan psödotümör enfeksiyon ve septisemiye yatkınlık yaratır. Psödotümörler genellikle vücudun alt yarısında, genellikle uylukta, kalçada veya pelviste gelişir, ancak temporal kemik dahil herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Ellerin veya ayakların küçük kemikleri en sık genç hastalarda etkilenir. Bilgisayarlı tomografi veya MRG tanı için faydalıdır. Psödotümörlerin iğne biyopsilerinden enfeksiyon ve kanama riski nedeniyle kaçınılmalıdır. Güvenilir bir tedavi, tüm kitlenin operatif olarak çıkarılmasıdır. Çünkü psödotümör, tamamen çıkarılmazsa muhtemelen yeniden oluşacaktır. Bir psödotümörün radyoterapisinin başarılı olduğu ve cerrahi mümkün olmadığı durumlarda ve inhibitörlü hemofili hastalarında değerli olabileceği bildirilmiştir (Subaşı ve ark 2007).

### **2.1.9 Hematüri**

Ağır hemofili olan birçok hasta ciddi şekilde etkilenen birçok hasta hematüri atakları yaşar. Kanama hızına bağlı olarak idrar kahverengi veya kırmızı olabilir. Kanamanın çoğu renal pelvisten, genellikle bir böbrekten, bazen de her ikisinden kaynaklanır. Böbreklerde yapısal bir lezyonu dışlamak için uygun çalışmalar yapılmalıdır. Yapısal bir defekt olmadığının aydınlatılması için intravenöz pyelografi, renal ultrasonografi gibi diğer tetkiklerin planlanmalıdır. Pyelografide dolma defekti olması pıhtı varlığını gösterir. Pıhtılar obstrüksiyona sebep olarak renal koliğe neden olabilirler. Hastalarda yapısal bir sorun görülmezse ise hidrasyon ve mutlak yatak istirahati ile hasta takibi yapılır. Eğer hematüri devam eder ve gerilemezse FVIII replasmanı verilebilir (Escobar ve ark 2010). Üriner sistem kanamalarında traneksamik asit gibi antifibrinolitikler kontrendikedir.

### **2.1.10 Nörolojik komplikasyonlar**

İntrakraniyal kanama, hemofilik hastalarda en tehlikeli hemorajik olaylardan biridir. Nadir görülmesine rağmen, hemofilik hastalarda beyin kanaması halen önde gelen ölüm nedenidir. Merkezi sinir sistemine kanama “kendiliğinden” olabilir, ancak genellikle önemsiz olabilen travmayı takip eder. Semptomlar genellikle travmadan hemen sonra ortaya çıkar, ancak bazen gecikir. Örneğin, subdural hematoma semptomları günler veya birkaç hafta gecikebilir. Olağandışı baş ağrıları olan hemofilik hastalarda beyin parankimine kanamadan veya subdural veya epidural hematomdan her zaman şüphelenilmelidir. İntrakraniyal kanamadan şüphelenildiğinde, hasta derhal faktör tedavisi başlamalı ve bilgisayarlı tomografi taramaları veya MRG çalışmaları gibi tanı prosedürleri, faktör tedavisi başlatıldıktan sonra yapılmalıdır. Hemofilik hastalarda gerekmedikçe lomber ponksiyondan kaçınılmalıdır. Ancak tanı için mecburiyet olması durumunda FVIII replasmanı ile dikkatli bir şekilde ve yakın takip ile yapılabilir. Periferik sinir sıkışması, özellikle ekstremitelerde kas hematomlarının sık görülen bir komplikasyonudur. Femoral sinirin iliopsoas kasında bir hematoma tarafından sıkıştırılması, uyluk lateral ve anterior üzerinde duyu kaybına, kuadriseps zayıflığına ve atrofisine ve patellar refleks kaybına neden olabilir. Ulnar sinir, sonraki en sık tutulan periferik sinirdir. Herhangi bir kasta kanama meydana gelebilir ve yerel sinir kan akışını sıkıştırabilir. Bu durumu kalıcı nöromusküler defektler ve çoklu kontraktürler izleyebilir (Escobar ve ark 2010).

### **2.1.11 Mukoza kanamaları**

Hemofilide mukozal kanamalar da görülebilir. Ancak vWH ve trombosit fonksiyon bozuklukları için mukozal kanamalar daha tipiktir. Genellikle alerjik reaksiyonlardan veya travmadan kaynaklanan epistaksis ve hemoptizi, üst ve/veya alt solunum yollarını ilgilendiren lokal yapısal lezyonlarla ilişkilendirilebilir. Epistaksisin koter veya nazal tamponla tedavisini bazen koterize alanın soyulması veya tampon çıkarıldığında zayıf şekilde oluşmuş bir pıhtının yerinden çıkması nedeniyle tekrarlayan kanamalar izler. Peptik ülser hastalığının, yetişkin hemofili A popülasyonunda genel erkek popülasyona göre daha sık görüldüğü bulunmuştur (Schulman ve ark 2003).

Hemofilik artropatinin ağrısının giderilmesi için antiinflamatuvar ilaçların kullanılması, üst gastrointestinal kanamanın sık görülen bir nedenidir. Aspirin ve diğer antiinflamatuvar ilaçlar, bu tür kanamanın etiyojisini değerlendirirken özellikle ele alınmalıdır (Escobar ve ark 2010).

### **2.1.12 Diş ve cerrahi kanamalar**

Hafif veya bazen orta hemofili hastaları, ameliyat ve ameliyat bölgesinde aşırı kanamaya neden olana kadar tanınmayabilir. Kanama birkaç saat veya bazen birkaç gün sonrada ortaya çıkabilir. Bu tür hastalarda cerrahi, zayıf pıhtı oluşumu nedeni ile gecikmiş yara yeri iyileşmesi ile karakterizedir (Hoffman ve ark 2006). Uzun süreli kanama ve ardından yara hematomunun enfeksiyonu iyileşmeyi daha da karmaşıklaştırır. Bazen antifibrinolitik ile desteklenen uygun faktör replasman tedavisi intraoperatif ve postoperatif kanamaları önleyebilir. Diş çekimi, hemofilik hastalarda en sık uygulanan cerrahi işlemdir. Süt dişlerinin kaybı nadiren aşırı kanamaya neden olur, ancak kalıcı dişlerin çekilmesi, uygun tedavi uygulanmadıkça birkaç gün ile haftalarca aralıklı olarak devam edebilen aşırı kanamaya neden olabilir. Ağır hemofili hastasında, dental prosedürlerden veya bölgesel blok anestezi uygulamasından sonra hayatı tehdit eden, diseksiyon yapan faringeal ve/veya sublingual hematomlar meydana gelebilir (Escobar ve ark 2010).

### **2.1.13 Laboratuvar özellikleri**

Ağır hemofili A hastalarında aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)uzamıştır. Normalden 4 saniye fazla olarak aPTT ölçümü aPTT'de uzama olarak değerlendirilir. Protrombin zamanı (PT), trombin pıhtılaşma süresi (TT) ve kanama zamanı normaldir, ancak bazı araştırmacılar kanama zamanında hafif artışlar bildirmiştir. aPTT reaktiflerinin ve enstrümantasyonun farklı kombinasyonları, FVIII seviyelerine göre değişen hassasiyetler

sergiler. Orta ve hafif hemofili hastalarında ise aPTT genellikle normal veya hafif uzamış olarak ölçülmektedir. Hafif hemofilide, aPTT, özellikle FVIII aktivitesi normalin %20'si veya daha fazlası ise, sadece hafifçe uzamış veya normalin üst sınırında olabilir. Hemofili tanısı plazma faktör eksikliğinin gösterilmesi ile konulur. Hastalarda klinik şüphe varsa aPTT uzamış olmasa bile faktör ölçümü yapılması önerilir. FIX eksikliği olan hastalarda da bu durumda olabileceği unutulmamalıdır. Hemofilik plazma eşit hacimde normal plazma ile karıştırıldığında aPTT düzeltilir (karışım testi, miksing testi). Hemofilik plazma bir anti-faktör VIII inhibitör antikoru içeriyorsa, benzer bir karışımdaki aPTT uzar, ancak uzamayı saptamak için karışımın 37°C'de (98,6°F) 1 veya 2 saat inkübasyonu gerekir. Hemofili A'nın kesin teşhisi, FVIII aktivitesi için spesifik bir teste dayanır. FVIII antijen düzeyi immunolojik yöntemlerle belirlenir ve bu yöntemle anormal faktörlerde tespit edilebileceğinden eğer kanama zamanı uzamış ve faktör düzeyi normal ise disfonksiyonel FVIII düşünülür. Bu hastalar antijen pozitif hemofili olarak adlandırılır. FVIII aktivitesi 1 ml plazmadaki miktar ünite (U/ml) ya da normalin yüzdesi olarak ifade edilir. Bir ml sağlıklı insan plazmasındaki FVIII düzeyi 1 üniteye ya da %100'e eşittir (Escobar ve ark 2010). Hemofili A tanısı için, faktör VIII antijen veya aktivitesinin düşüklüğünün gösterilmesi gerekir.

#### **2.1.14 Ayırıcı tanı**

Von Willebrand hastalığı (vWH) bazen hemofili A ile karıştırılır. vWH'deki temel kusur, in vivo FVIII'in bir taşıyıcısı olarak hareket eden vWF'nin azalmış aktivitesidir. Bu nedenle vWH'de, önemli değişkenlik olmasına rağmen FVIII seviyeleri azalır. vWH'li hastalarda FVIII normal olarak sentezlense de, FVIII'in yarı ömrü, vWF "taşıyıcı" molekülü azaldığından veya olmadığı için önemli ölçüde kısalmıştır. vWH'yi hemofili A'dan ayıran diğer anormallikler, uzamış kanama zamanı, azalmış vWF antijen seviyesi ve azalmış vWF aktivitesidir ve genellikle ristosetin kofaktör aktivite testi kullanılarak ölçülür. Tip III vWH'de FVIII seviyeleri çok düşük olabilir (normalin <%5'i), bu da klasik hemofiliden ayırt edilmesini zorlaştırır. Uzun bir kanama zamanı ve ailede cinsiyetle bağlantılı bir kalıtım modelinin olmaması ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır (Escobar ve ark 2010). vWH otozomal dominant ve resesif kalıtım gösterdiği için cinsiyet ayrımı göstermez. Eğer bir kız çocuğunda aPTT uzun ve FVIII aktivitesi düşük ise öncelikle VWH'nı ekarte etmek gerekir.

Hemofili A, FIX, XI ve XII, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen eksiklikleri dâhil, uzun süreli aPTT sergileyen diğer kalıtsal kan pıhtılaşma faktörü eksikliklerinden ayırt edilmelidir. Yalnızca VIII ve IX faktörlerinin eksiklikleri, X'e bağlı bir kanama bozukluğunu düşündüren bir aile öyküsü olan kronik ve sekel bırakan hemartrozlara neden olur. Hemofili A ve B ayırımı, faktör VIII ve IX ölçümü ile yapılabilir. FXI eksikliği, erkeklerde ve kadınlarda görülür ve şiddetli hemofili A veya B'ye kıyasla daha hafif bir hemorajik bozukluktur. FXI eksikliği, erkeklerde ve kadınlarda görülür ve şiddetli hemofili A veya B'ye kıyasla daha hafif bir hemorajik bozukluktur. FXI eksikliği, laboratuvar testlerinin taranmasında hafif hemofili A veya B ile karıştırılabilir, ancak spesifik faktör ölçümü ile bunlar ayırt edilir. Faktör XII, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin eksiklikleri, kanama ile ilişkili olmadıkları için hemofiliden ayırt edilebilir. FVIII seviyeleri normalin yaklaşık %10 ile 20'si olan hafif hemofili A, faktör V ve VIII'in kombine eksikliğinden ayırt edilmelidir. Bu kombine eksiklikte hem PT hem de aPTT, orta derecede uzamıştır (Ginsburg 2005).

### **2.1.15 Hemofili A tedavisi**

Hemofili A tedavisinde genel ilkeler arasında aspirinden, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve trombosit agregasyonuna bozan diğer ilaçlardan kaçınılması vardır. Asetaminofen veya spesifik siklooksijenaz-2 inhibitörleri kullanılabilir. Ancak bu ilaçlar aşırı dozlarda veya uzun süreli alındığında zararlı olabilir. Hastalara, aspirin veya diğer trombosit karşıtı ajanları içeren çok sayıda reçetesiz satılan analjezikler hakkında bilgi verilmelidir. Bağımlılık yapan narkotik ajanlar çok dikkatli ve yalnızca açıkça belirtildiğinde kullanılmalıdır. Çünkü ilaç bağımlılığı hemofili hastaları için büyük bir sorun olabilir. Genel olarak, hasta yeterli replasman tedavisi görmedikçe kas içi enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Profilaktik tedavinin yokluğunda, hemofili A hastaları, kanama komplikasyonlarından kaçınmak için mümkün olduğunca erken tedavi edilmelidir. Hemofilik hastalarda cerrahi prosedürler "hafta sonu krizlerinden" kaçınmak için hafta başında planlanmalıdır. Gerektiğinde tedaviye hızlı erişim sağlamak için kan bankasında veya eczanede bol miktarda FVIII bulunmalıdır. Tüm hemofilik hastalar, kapsamlı bir hemofili tanı ve tedavi merkezinde evde tedaviye ve periyodik muayenelere erişebilmelidir. Profilaktik tedavi, ciddi şekilde etkilenen tüm hastalarda tavsiye edilir ve tekrarlayan hemartrozların (birincil profilaksi) başlamasından önce veya belirtildiği şekilde başlatılmalıdır. Oluşmuş "hedef" eklem için ikincil profilaksi gerekli olabilir (Escobar ve ark 2010).

### 2.1.15.1 FVIII replasman tedavisi

Hemofili A hastalarında hemorajik epizodlar FVIII replasmanı ile yönetilebilir. FVIII'i hemostatik seviyelere yükseltmek için çeşitli ürünler mevcuttur. Taze dondurulmuş plazma ve kriyopresipitat hem FVIII içerir ve bir zamanlar tedavi için mevcut olan tek ürünlerdi. Plazmanın bir dezavantajı, minimum FVIII seviyelerine ulaşmak ve bunu sürdürmek için büyük hacimlerin infüze edilmesi gerekliliğidir. Plazma ile elde edilebilecek en yüksek FVIII seviyesi, normalin yaklaşık %20'sidir ve bu her zaman elde edilemez veya hemostaz için yeterli değildir. 10 mL çözelti içinde yaklaşık 80 U FVIII içeren kriyopresipitat, normal FVIII seviyelerine ulaşmak için kullanılabilir, ancak ayrı ayrı kriyopresipitat torbaları havuzda toplanmalıdır; FVIII dozu yalnızca tahmin edilebilir ve ürün dondurulmuş olarak saklanmalıdır. Başlangıç materyali olarak havuzlanmış normal insan plazmalarının kriyopresipitatını kullanan (2000–20.000 donör) çeşitli ticari liyofilize plazma kaynaklı FVIII konsantreleri mevcuttur ve plazma ve kriyopresipitatın dezavantajlarına sahip değildir. Plazma kaynaklı FVIII konsantreleri, çözelti içinde ısıtılarak, liyofilizasyondan sonra 80°C'ye (176°F) aşırı ısıtılarak ve HIV ve hepatit B ve C virüsleri dahil olmak üzere lipid zarflı virüsleri inaktive eden organik çözücü deterjanlara maruz bırakılarak sterilize edilmiştir. Ancak parvovirüs veya hepatit A'yı inaktive edilemez. Parvovirüs enfeksiyonu, hemofili A hastalarında sık görülmez çünkü parvovirüs kanın hücresel elementleri ile bulaşmaktadır. Bununla birlikte, solvent-deterjan ekstraksiyonu veya pastörizasyona tabi tutulan plazma türevli konsantreler alan hastalarda B19 parvovirüse serokonversiyon gözlenmiştir (Escobar ve ark 2010). Plazma kaynaklı FVIII konsantreleri monoklonal antikor teknikleri ile hazırlanmış ve viral inaktivasyon tekniklerine tabi tutulmuş, yüksek oranda saflaştırılmıştır ve üretim prosedürlerinde bozulma olmaması, viral hastalıkların bulaşması açısından güvenli kabul edilmektedir. Rekombinant DNA teknikleriyle üretilen FVIII konsantreleri güvenli ve etkilidir. Hayvan veya insan proteinine maruz kalmadan üretilen yeni "üçüncü nesil" FVIII ürünleri, yeni varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığının kan ürünleri ile bulaşma korkusu nedeniyle geliştirilmiştir (Turner ve Ludlam 2009).

Kanama epizotlarının tedavisi için uygun replasman ürününün yarılanma ömrü, dağılım hacmi, hastanın inhibitör durumu bilinmesi gereklidir. Kanamanın hızlı ve uygun tedavisi ve profilaktik tedavi, hemofili hastalarının mükemmel bakımının anahtarıdır. Erken veya profilaktik tedavi, hemofilinin uzun vadeli morbiditesini önler. Hafif ile orta derecede

kanamanın yeterli tedavisi için, FVIII seviyelerinin 30 ile 50 U/dl veya FIX seviyelerinin 30 U/dl olması gerekir (Paola ve ark 2015). Hayatı tehdit eden kanamalar için acil amaç, hastanın pıhtılaşma faktörü seviyesini normal seviyeye (100-150bU/dl) düzeltmek ve en düşük seviyeyi 5-7 gün boyunca 50-60 U/dl arasında tutmak ve yoğun bakımda izlemektir (Escobar ve ark 2010).

Verilecek FVIII dozu şu şekilde hesaplanır: Mililitre plazma başına 1 U FVIII normalin %100'ü olarak kabul edilirse, seviyeyi belirli bir değere yükseltmek için gereken doz hastanın plazma hacmine (kilogram cinsinden vücut ağırlığının yaklaşık %5'i) ve yükseltilecek FVIII düzeyine bağlıdır (Escobar ve ark 2010). İstenilen bir hemostatik seviyeye ulaşmak için gereken dozun hesaplanması, Abildgaard ve meslektaşlarının çalışmalarından elde edilen uygun bir formüle dayanmaktadır. FVIII dozu: Plazma faktör düzeyindeki istenen artış (U/dl) X vücut ağırlığı (kg) X 0,5. Bu nedenle, ağır hemofili A olan 20 kg'lık bir çocukta hemartroz tedavisi için, 60 U/dl'lik bir plazma düzeyine ulaşmak için doz,  $60 \text{ U/dl} \times 20 \text{ kg} \times 0,5 = 600 \text{ U FVIII}$  (Paola ve ark 2015). Başka bir deyişle FVIII konsantrisinin 1Ü/kg verilmesi, FVIII aktivitesini %2 artırır. Yani %60'lık faktör aktivitesini elde etmek için 30 Ü/kg dan FVIII verilmelidir. major kanamalar veya major cerrahi girişimler için doz 50 Ü/kg olup, 8-12 saatte bir uygulanmalıdır.

Büyük cerrahi geçiren veya ciddi kanaması olan hastalar için, plazma FVIII seviyesi başlangıçta 100 ile 150 U/dl'ye düzeltilmeli (ameliyat için verildiyse işlemde hemen önce) ve sonraki ilk 5-7 gün 60 U/dl'nin üzerinde tutulmalı; sonra ek 5 ile 7 gün boyunca 30 U/dl'nin üzerinde tutulmalıdır. Bu, 12 saatlik bir yarı ömre dayalı olarak aralıklı FVIII dozlarının infüzyonu ile gerçekleştirilebilir. Alternatif olarak, 2 ile 3 U/kg/saat hızında sürekli FVIII infüzyonu ile 50 ile 60 U/dl seviyesi korunabilir. Beklenen seviyelere ulaşıldığından emin olmak için FVIII seviyesi periyodik olarak izlenmelidir. Cerrahiden hemen sonra, cerrahi prosedür sırasında artan tüketim ve kan kaybıyla FVIII kaybını telafi etmek için 25 U/kg FVIII konsantrisi verilmesi tavsiye edilir. Cerrahi prosedürler ve ekstremiteler veya yaşamı tehdit eden kanamalar için FVIII seviyeleri en az 24 saatte bir izlenmelidir (Paola ve ark 2015).

Hemartroz gibi daha rutin kanama ataklarının tedavisi için, genellikle sadece iki doz pıhtılaşma faktörü replasmanı 20-40 Ü/kg/dozda 1-3 gün verilebilir. Hemofilide kanama tipine göre tedavi planı değişmekte olup tablo 2.4 te belirtilmiştir. (Paola ve ark 2015).

Tablo 2.4 Hemofilide kanama tipine göre tedavi dozları

Tablo 2.4 Hemofilide kanama tipine göre tedavi dozları

HEMORAJİNİN TİPİ	HEMOFİLİ A	HEMOFİLİ B
<b>Hemartroz</b>	Başlangıçta 50U/ kg faktör VIII konsantresi, Ertesi gün 20 U / kg; diğer günler için tedaviye hastanın cevabına göre karar verilir.	Başlangıçta 80 U / kg faktör IX konsantresi, Ertesi gün 40 U / kg; diğer günler için tedaviye hastanın cevabına göre karar verilir
<b>Kas ve ya Ağır Cilt Altı Hematom</b>	Başlangıçta 50 U / kg faktör VIII konsantresi; İyileşene kadar her gün 20 U/ kg	Başlangıçta 80 U / kg faktör IX konsantresi; İyileşene kadar her gün 40 U / kg
<b>Ağız, süt dişi veya diş çekimi</b>	20 U / kg faktör VIII konsantresi (molar diş çekiminde 40 U / kg)	40 U / kg faktör IX konsantresi (molar diş çekiminde 80 U / kg)
<b>Epistaksis</b>	20 U / kg faktör VIII konsantresi	30 U / kg faktör IX konsantresi
<b>Major cerrahi, hayatı tehdit eden kanama (SSS,GİS,SS)</b>	Başlangıçta 50-75 U / kg faktör VIII konsantresi, sonra 3 U / kg / saat'lik sürekli infüzyon, faktör VIII seviyeleri monitörize edilir (FVIII düzeyi 24 saat boyunca > 100 U/dl tutulur) daha sonra 5-7 gün 2-3 /kg / sa (seviye >50 U / dl tutulur ) ek olarak 5-7 gün > 30 U / dl düzeyinde tutulur. (Bu seviyeleri korumak için bolus yapılabilir.)	80-100 U / kg faktör IX konsantresi, faktör IX seviyeleri monitörize edilir. Sonra 5-7 gün her 12-24 saatte bir 20-40 U / kg (faktör IX> 40 U / dl tutulur) Bir sonraki 5-7 gün düzey > 30 U / dl tutulur.
<b>İliopsoas kanaması</b>	50 U / kg faktör VIII konsantresi, sonra 25 U/kg asemptomatik olana kadar her 12 saatte bir, daha sonra 10-14 gün 20 U / kg	80 U / kg faktör IX konsantresi, Sonra faktör düzeyi <40 u/dl olacak şekilde 25-40 U/kg asemptomatik olana kadar her 12-24 saatte bir, daha sonra 10-14 gün 30 U / kg
<b>Hematüri</b>	Yatak istirahati, hidrasyon ile 1-2 günde geçmezse 20 U / kg faktör VIII Kontrol edilemezse kontrendikasyon yoksa prednizolon verilir	Yatak istirahati, hidrasyon ile 1-2 günde geçmezse 30 U / kg faktör IX Kontrol edilemezse kontrendikasyon yoksa prednizolon verilir

### 2.1.15.2 Profilaktik FVIII tedavisi

Eksik faktörün yerine konması, hemofili tedavisinin temelini oluşturur. Faktör replasmanı, akut kanamayı tedavi etmek için veya kanamayı önlemek için profilaktik olarak verilir (Castaman ve Linari 2018). Şiddetli hemofilide, tipik olarak eklem kanamaları ve iskelet kası hematmaları şeklinde tekrarlayan kanamalar olur, bu kanamalarda ilerleyici hemofilik artropati ve kas kontraktürlerine neden olur, bu da sonunda geri dönüşü olmayan eklem hasarına, önemli sakatlığa ve FVIII ve FIX ile tedavi edilmedikçe yaşam kalitesinde düşüşe neden olur (Srivastava ve ark 2013).

Ağır hemofili hastaları için optimal tedavi olarak dolaşım faktör seviyelerini 1 IU/dL (%1)'in üzerinde korumak için düzenli profilaktik faktör replasmanı önerilmiştir. Profilaksinin kanama epizodlarında ve ilgili komplikasyonlarda önemli ölçüde azalma ve sonuç olarak yaşam kalitesinde ve beklenen yaşam süresinde iyileşme ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Manco-Johnson ve ark 2007).

Profilaktik ortamda, şiddetli hemofili A hastaları genellikle haftada üç kez intravenöz enjeksiyon gerektirirken, şiddetli hemofili B hastaları FVIII'e kıyasla FIX'in daha uzun yarılanma ömrü nedeniyle genellikle haftada iki kez tedavi edilir (Ljung 2016). Konvansiyonel faktör konsantrasyonlarının nispeten kısa yarılanma ömürleri nedeniyle, kanamayı önlemek için plazma faktör seviyelerini hedef eşik seviyesinin üzerinde tutmak için sık intravenöz uygulamalara ihtiyaç vardır ve bu, sık enjeksiyonları gerektirir (Carcao 2014). Sık dozlama gerekliliği sadece venöz erişim problemleri yaratmaz, aynı zamanda hasta uyumu ve profilaksinin uygun kullanımı ve benimsenmesi önünde bir engel oluşturur (Roosendaal ve Lafeber 2007). Bu da tedavi başarısızlığına yol açarak artan özürüllüğe neden olabilir (Pipe 2016). Bu nedenle, daha az sıklıkta dozlamada daha başarılı bir profilaksi sağlayacak ve sonuç olarak hastalar ve bakıcılar için daha az profilaktik tedavi yükü ile sonuçlanacak daha uzun yarı ömre sahip faktör konsantrelerine yönelik karşılanmamış bir ihtiyaç vardır (von Mackensen ve ark 2017).

Çoğu merkez, profilaktik tedaviyi eklem kanaması meydana gelir gelmez başlatırken, diğerleri ilk kanamadan önce bile yaşamın erken döneminde başlar. Bu terapi genellikle bir santral venöz katater yerleştirildikten sonra subkutan bir erişim portu yoluyla uygulanır. Bu tür katater yerleştirilmesi genellikle kateter enfeksiyonları veya tromboz (veya

her ikisi) ile ilişkilidir, bu nedenle hastalar ve aile üyeleri belirti ve semptomlardan haberdar olmalıdır. Genel olarak, 20 ila 40 U/kg FVIII, iki günde bir veya haftada üç kez uygulanır. Doz ve hız, bir sonraki infüzyondan önceki en düşük faktör düzeyinin 1 U/dl'den büyük olmasını sağlayacak şekilde ayarlanır. Bu rejimin kullanımıyla elde edilen seviyeler genellikle spontan kanamayı önler, ancak travmanın neden olduğu kanama yine de ek replasman tedavisi gerektirebilir. Amaç, tekrarlayan hemartrozu ve buna bağlı kronik hemofilik artropatiyi önlemek ve böylece normal bir yaşam tarzını teşvik etmektir (Paola ve ark 2015).

Pıhtılaşma faktörü replasman ürünleri mümkün olduğunca transfüzyonla bulaşan ajanlardan arındırılmalıdır, ancak yine de dikkatli olmak gereklidir. Sonuç olarak, rekombinant ürünlerin genel olarak plazma türevli ürünlere tercih edilebilir olduğu düşünülmektedir (Paola ve ark 2015). Rekombinant ürünler bile stabilizatör olarak eklenmiş insan albümini içerebildikleri için, yakın zamanda insan plazmasından türetilmiş protein içermeyen ürünler geliştirilmiştir. Hangi ürünün kullanılacağı, uygulama hızı ve potansiyel profilaksi kullanımı, sağlık hizmeti sağlayıcısı, aile ve hasta tarafından yapılması gerekir (Meeks ve Josephson 2006).

### **2.1.15.3 Rekombinant FVIII konsantralleri**

Hemofilide 1950'lerden önce mevcut tek tedavi olarak tam kan transfüzyonları iken hemofili tedavisinde 1990'lardan beri rekombinant ürünlerin kullanımına kadar büyük gelişmeler oldu (Cafuir ve Kempton 2017). Hemofili faktör replasmanı yoluyla bir tedavi ilk olarak 1950'lerde taze donmuş plazma kullanımı ile başladı, ardından 1960'larda kriyopresipitat kullanımı başladı (Lieuw 2017). 1960'ların sonlarında ve 1970'lerin sonlarında, fraksiyonlama ve saflaştırma süreci, plazmadan türetilmiş konsantreler ve havuzlanmış plazmadan türetilmiş liyofilize FVIII kullanılabilir hale geldikçe gelişmeye devam etti ve bu da evde infüzyon tedavisine izin verdi. Maalesef, hemofili topluluğu, 1980'lerde faktör ürünlerinin HIV ve hepatit B ve C ile kontaminasyonundan yıkıcı sonuçlara maruz kaldı. Şiddetli hemofili hastalarının yaklaşık %60-70'i HIV ile ve bu süre zarfında neredeyse %100'ü hepatit C ile enfekte oldu (Cafuir ve Kempton 2017, Lieuw 2017). Sonrasında, ısıyla inaktivasyon ve solvent deterjan muamelesi gibi viral inaktivasyon tekniklerinin kullanımıyla daha güvenli plazma türevi ürünler üretmek için yapılan çalışmalar başladı. 1984'te FVIII için genin klonlanması, 1990'larda rekombinant FVIII preparatlarının mevcudiyetiyle sonuçlandı. FIX'un klonlanması ilk olarak 1982'de bildirildi

ve lisanslı bir rekombinant faktör IX ürünü (BeneFIX) 1997’de hemofili B için mevcut oldu (Gringeri 2011, Franchini ve Mannucci 2014). Rekombinant FVIII’in gelişimi, başlangıçta hemofili A hastalarının FVIII konsantreleri ile enfeksiyöz ajanların bulaşma riski olmaksızın tedavi edilmesi gerekliliğinden kaynaklanmıştır. Bu rekombinant FVIII ürünlerinin avantajları, insan viral kontaminasyonundan bağımsız olmaları ve insan kanı veya plazma donörleri gerektirmeyen yöntemlerle üretilmeleridir. Son birkaç on yılda rekombinant FVIII ürünleri gelişti ve üretim sürecinde kullanılan hayvandan veya insandan türetilmiş proteinlere sahip olup olmadıklarına bağlı olarak sınıflandırıldı. Rekombinant FVIII ürünleri üç farklı nesile ayrılabilir. Birinci nesil ürünler, hücre kültüründe hayvandan türetilmiş proteinler kullandı ve son formülasyonda insan serum albümini var. İkinci nesil ürünler kültür ortamında insandan türetilmiş proteinler kullanıyor ancak son formülasyonda albümin içermiyor. Üçüncü nesil ürünler, işleme sırasında veya son formülasyonda hayvan veya insan proteinleri kullanılmadan üretilir. 2000 yılından bu yana, güvenlik endişelerini iyileştirme çabasıyla, ikinci nesil rekombinant FVIII ürünleri, stabilizatör olarak hem insan hem de hayvan proteinleri ve albümin içeren birinci nesil ürünlerin aksine, insan albüminini çıkardı ve stabilize edici ajan olarak sü krozu kullandı. 2003 yılında üçüncü nesil ürünler, üretim ve son formülasyon sürecinde herhangi bir hayvan veya insan proteinini elimine edilmişti (Raso ve Hermans 2018). 2013 yılından bu yana, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından lisanslanan sekiz üçüncü nesil standart yarı ömür rekombinant FVIII ürünü bulunmaktadır. Aynı süre içinde dört üçüncü nesil rekombinant FIX ürünü onaylanmıştır (Pipe 2016).

FVIII ve FIX ile profilaktik infüzyonlar nedeniyle, hemofili olan çocuklar artık normal bir yaşam süresine ve iyileştirilmiş bir yaşam kalitesine sahiptir. Ancak hala birçok zorluk var. Profilaktik rejimlerde, önemli tedavi yükünün yanı sıra maliyet yükü de bulunmaktadır (Lieuw 2017). Mevcut profilaksinin diğer bir zorluğu, uzun süreli eklem hastalığının tamamen önlenmemiş olmasıdır. Uzun süreli (ortalama 25 yıl) bir profilaksi rejimi klinik olarak tanınan eklem kanamalarını neredeyse tamamen ortadan kaldırabilse de ömür boyu eklem artropatisi kaydedilmiştir. Bu büyük olasılıkla, ani kanamalar ve subklinik mikrokanamalar nedeni ile olmaktadır (Lambert ve ark 2018). Ek olarak, profilaktik replasman tedavisi, alloantikörlerin veya faktör replasman tedavisinin önemli bir komplikasyonu olan FVIII ve FIX’e nötralize edici inhibitörlerin geliştirilmesine yol açmıştır (Lieuw 2017, Weyand ve Pipe 2019). Şiddetli Hemofili A hastalarında, inhibitörler

FVIII'e ilk elli maruziyet günü içinde hastaların ~%25-40'ında ortaya çıkar ve şiddetli hemofili B hastalarının %10'una kadarında ortaya çıkabilir (Franchini ve ark 2016, Santagostino ve ark 2018). Bu inhibitörler, kanama riskinin artmasına neden olur ve baypas ajanlarının kullanımı ve immün tolerans indüksiyon rejimlerinin bir parçası olarak yüksek dozda faktör ürünlerinin kullanılmasıyla daha az etkili ve daha pahalı tedavi rejimleri gerektirir (Weyand ve ark 2019). Bu nedenle, düşük immünojenliğe sahip ve daha uzun yarı ömürlü faktör ürünlerinin geliştirilmesi ihtiyacı doğmaktadır (Cafuir ve Kempton 2017).

#### **2.1.15.4 Desmopressin**

1970'lerde, 1-desamino-8-D-arginin vazopresinin (DDAVP; desmopressin) normal deneklerde ve hafif ila orta derecede hemofili hastalarında FVIII'de geçici bir artışa neden olduğu bulundu. İntravenöz veya subkutan olarak verilen bir DDAVP (kilogram vücut ağırlığı başına 0,3 µg) dozundan sonra, FVIII seviyeleri, hafif veya orta derecede etkilenen hemofili A hastalarının hepsinde olmasa da çoğunda başlangıç değerinin iki ila üç katına yükselir. Şiddetli hemofili A hastaları DDAVP'ye yanıt vermez (Rodeghiero ve ark 1989, Escobar ve ark 2010). Hafif hemofili A hastalarında seçilen hemorajik atakları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. İntravenöz olarak kullanıldığında dozu, 0,3 µg/kg'dır. 25-50 ml normal salin içinde 15-20 dakikada (maksimum doz 25 µg) verilmesi uygundur. Pik etkisi 30-60 dakikada gözlenir. Subkutan DDAVP, sınırlı venöz erişimi olan çok genç hastaların tedavisini kolaylaştıran intravenöz DDAVP kadar etkilidir. 1,5 mg/ml preparat olarak bulunan konsantre intranazal DDAVP, intravenöz DDAVP'nin etkisinin yaklaşık üçte ikisine sahiptir. İntranazal DDAVP tepe etkisi, uygulamadan 60-90 dakika sonra gözlenir. İntranazal uygulama için önerilen doz: Vücut ağırlığı <50 kg: 150 µg (bir ölçülü doz). Vücut ağırlığı > 50 kg: 300 µg (iki ölçülü doz) (Acharya ve ark 2016). FVIII'e yanıt düzeyi, yaşamı veya uzuvları tehdit eden kanamayı tedavi etmek için genellikle yeterli değildir. Tekrarlayan DDAVP dozları ile taşıfilaksi ortaya çıkabilir, ancak bu hastadan hastaya değişir. Sonuç olarak, tekrarlanan DDAVP dozları uygulanacaksa, FVIII seviyeleri izlenmeli ve gerekirse eksojen FVIII uygulanmalıdır. Genel olarak, dozlar arasında birkaç gün geçiyse, başlangıçtaki infüzyona benzer bir yanıt beklenebilir.

DDAVP uygulamasının yan etkileri minimaldir ve görülen yan etkileri baş ağrısı, kızarıklık, nabız hızında veya kan basıncında hafif bir değişiklik ve nadiren hiponatremidir. DDAVP uygulamasından sonra hiponatremi nadir durumlarda, özellikle küçük çocuklarda nöbete neden olabileceğinden, sıvı alımı en az 24 saat idame düzeyleriyle

sınırlandırılmalıdır. İlacın tekrarlanan dozları veriliyorsa, serum sodyum seviyeleri izlenmelidir. DDAVP kullanımından sonra nadir görülen tromboz raporları nedeniyle, ilaç tromboz riski yüksek olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Paola ve ark 2015).

#### **2.1.15.5 Kriyopresipitat**

FVIII'in yaygın olarak kullanılan ilk preparatı, 1965'te Judith Graham Poole tarafından kriyopresipitasyon adı verilen bir yöntemle yapılmıştır (Pool ve Shannon 1965).

Her bir kriyopresipitat torbası sadece 100 ünite FVIII içerir ve bu nedenle bir yetişkinde eklem kanamasının tedavisi için 10 ila 20 donör ünitesi gerekir. Kriyopresipitat, herhangi bir aktif viral inaktivasyon yöntemine sahip olmadığından, önemli miktarlarda diğer insan proteinlerine sahip olduğundan ve uygulanması uygun olmadığından, artık saflaştırılmış FVIII ürünlerine uygun bir alternatif olarak kabul edilmemektedir (Paola ve ark 2015).

#### **2.1.15.6 Antifibrinolitik ajanlar**

Hemofili hastalarında mukozal yüzeylerden kanama, mukoza ile ilişkili artmış fibrinolitik aktivite nedeniyle genellikle sorunludur. Antifibrinolitik tedavinin, özellikle oral mukozadan mukozal kanamanın kontrolünde etkili olduğu bulunmuştur. Hemostaz genellikle FVIII replasmanı veya DDAVP ile sağlanmasına rağmen, oral mukozal yüzeylerden tekrarlayan kanama riski, antifibrinolitik ajanların uygulanmasıyla önemli ölçüde azaltılır. Bu ajanların burun kanaması için veya idrar yolundan veya mide bağırsak yüzeylerinden kanama için kullanımı kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. Antifibrinolitik tedavinin kullanılmasıyla, diş çekimi sonrası tekrarlayan kanamayı önlemek için tek bir FVIII infüzyonu ve 7-10 günlük antifibrinolitik tedavi genellikle yeterlidir (Paola ve ark 2015).

İki antifibrinolitik ajan, aminokaproik asit ve traneksamik asit mevcuttur. Oral doz: ε-aminokaproik asid başlangıçta 100 ila 200 mg/kg (maksimum doz, 10 g), ardından 6 saatte bir doz 50 ila 100 mg/kg (maksimum doz, 5 g). Traneksamik asit dozu 6 ila 8 saatte bir her biri 25 mg/kg'dır (maksimum doz 1 gr) (Paola ve ark 2015).

İdrar yolu kanaması olan hastalarda intrarenal pıhtı oluşma potansiyeli nedeniyle antifibrinolitik tedavi kullanılmamalıdır (Acharya ve ark 2016).

### **2.1.16 Hemofilide inhibitör yönetimi**

Hemofili A hastalarının yaklaşık %30'u FVIII'e yönelik nötralize edici alloantikörler (inhibitörler) geliştirir. İnhibitörler, hemofilide önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnhibitörler için risk faktörleri, maruziyette erken yaş, yaygın inversiyon mutasyonunun varlığı, FVIII geninin büyük ölçüde silinmesi, Afrikalı- Amerikalı etnik köken ve hemofili ve inhibitör olan bir kardeşdir. Randomize çalışmalarda kanıtlanmamış diğer faktörler arasında rekombinant faktör tedavisi ve tedavi için faktör konsantrelerinin sürekli infüzyonu bulunur (Acharya ve ark 2016).

İnhibitör gelişiminin klinik özelliği, rutin replasman tedavisine yanıt vermemesidir. FVIII inhibitörü olan hastalar yüksek yanıt verenler ve düşük yanıt verenler olarak iki genel kategoriye ayrılabilir. Yüksek yanıt verenler, FVIII'e maruz kalma ile yüksek titreli antikör gelişen ve genellikle sonraki maruziyette anamnestic bir yanıt meydana gelenlerdir. Antikörlerinin titresi 5 Bethesda biriminden fazladır ve tekrar maruz kaldıktan sonra daha da fazla yükselebilir. Düşük yanıt verenlerde, tekrarlayan FVIII dozlarına maruz aldıklarında bile, inhibe edici antikör titresi 5 Bethesda biriminin altında tutulur. Bu iki grup için klinik yaklaşım farklıdır (Paola ve ark 2015).

#### **2.1.16.1 Düşük yanıt veren FVIII inhibitörleri**

Beş Bethesda biriminin altında inhibitör titreleri olan hastalar genellikle daha yüksek dozlarda FVIII konsantreleri ile tedavi edilebilir. Hemofili FVIII inhibitörünün etkisi genellikle zamana bağlı olduğundan, plazmadaki Bethesda titresi 2 saatlik bir inkübasyon süresinden sonra belirlenir. Bu zaman gecikmesinin bir sonucu olarak, sürekli FVIII uygulamasının genellikle etkili olduğu bulunmuştur. Ciddi bir uzuv veya yaşamı tehdit eden kanama epizodu için, 100 U/kg FVIII bolus infüzyonu uygulanır ve seviye, 20 U/kg/saat hızında tedavi ile korunur. FVIII testi, bolus infüzyonundan 1 saat sonra ve daha sonra en azından her gün yapılmalıdır. Antikör titresi düşükçe (yüksek doz FVIII ile bir bağışıklık kompleksi oluşumunun neden olduğu), günlük FVIII seviyesi yükselebilir ve bu nedenle sürekli infüzyon hızının aşağı doğru ayarlanmasını gerektirebilir. Rutin eklem ve kas kanamalarında, hastalar genellikle normal dozun iki katı infüzyonlarla tedavi edilebilir. Anamnestic bir yanıtın oluşup oluşmadığını belirlemek için FVIII'e maruz kaldıktan sonra rutin inhibitör testleri yapılmalıdır. Hastanın düşük yanıt vermesi veya yüksek yanıt vermesi, hastanın gelecekteki kanama epizotları için nasıl tedavi edileceğini belirleyecektir (Paola ve ark 2015).

### **2.1.16.2 Yüksek yanıt veren FVIII inhibitörleri**

Yüksek yanıt veren faktör VIII inhibitörleri olan hastaların tedavisi çok daha agresif bir yaklaşım gerektirir.

**Sürekli FVIII infüzyonu:** Ekstremiteler veya yaşamı tehdit eden kanama atakları olan hastalara bakan çoğu klinisyen, terapötik seviyelerin izlenebildiği ürünleri kullanmayı tercih eder. 100 ila 200 U/kg'lık bir başlangıç dozu uygulanabilir ve FVIII seviyeleri, 20 ila 40 U/kg/saatlik bir hızda sürekli infüzyonun başlamasından 1 saat sonra ölçülür. Bir FVIII seviyesi elde edilemezse, genellikle alternatif yaklaşımlar endikedir (Paola ve ark 2015).

**Rekombinant faktör VIIa:** Bir rekombinant faktör VIIa (aktive faktör VII) konsantrasi geliştirilmiş ve yüksek tepki veren inhibitörleri olan hastalarda hemostaz oluşturduğu gösterilmiştir. Vasküler yaralanma bölgesinde doku faktörü ve trombositlerle etkileştiği ve böylece FX'u aktive ettiği ve FVIII'e bağlı adımları atlayarak trombin oluşumunu desteklediği düşünülmektedir. Başlangıç dozu 90 ila 120 ug/kg faktör VIIa'dır ve her 2 saatte bir ilave dozlar uygulanır. Sonraki infüzyon hızı ve tedavi süresi, daha sonra klinik yanıt ve kanamanın ciddiyetine göre kişiselleştirilmelidir (Paola ve ark 2015).

**Protrombin kompleks konsantrasi:** Protrombin kompleksi konsantrasi bazen hemofili A ve inhibitörleri olan hastalarda rutin eklem ve kas kanamasını tedavi etmek için kullanılabilir. Bu konsantrasi faydalı etkilerinin üretildiği kesin mekanizma hala tam olarak anlaşılmamıştır. Çok merkezli kontrollü hemartroz çalışması, bu konsantrasyonların kanama olaylarının %50'sinde hemostazı desteklediğini göstermiştir. Başlangıç dozu 75 U/kg FIX'dur. 12 saat arayla verilen iki veya üç infüzyondan sonra yanıt yoksa, ek tedavilerin başarılı olma olasılığı düşüktür (Acharya ve ark 2016).

**Aktif protrombin kompleks konsantrasi:** Hâlihazırda ticari olarak temin edilebilen bir "aktive" protrombin kompleksi konsantrasi, FEIBA (faktör sekiz inhibitör-bypass aktivitesi) bulunmaktadır. Bu ürünler artan miktarlarda aktive faktör VII (VIIa), FX (Xa) ve trombin içerir ve yüksek titreli inhibitörleri (50 BU) olan hastalarda bile etkilidir. Başlangıç dozu 75-100 U/kg'dır 8-12 saatte bir tekrarlanabilir (Acharya ve ark 2016).

Birden fazla doz uygulanırsa, hasta yaygın intravasküler pıhtılaşma ve hatta miyokardiyal enfarktüs gelişimi açısından izlenmelidir. Bu hastalarda aynı anda antifibrinolitik tedavi kullanımından kaçınılmalıdır. Bu tedavi başarılı olmazsa, genellikle rekombinant faktör VIIa tedavisi düşünülmektedir (Paola ve ark 2015).

### 2.1.17 Hemofili B tedavisi

FIX, faktör VIII'inkinden farklı bir dağılım hacmine sahip olduğundan, benzer bir plazma düzeyine ulaşmak için gerekli olan FIX miktarı, FVIII'in yaklaşık iki katıdır. FIX dozu: Plazma faktör düzeyindeki istenen artış (U/dl) X vücut ağırlığı (Paola ve ark 2015).

Rekombinant FIX konsantresi kullanılırsa, rekombinant FIX'un daha zayıf geri kazanımı nedeniyle doz 1,2 ila 1,5 kat artırılmalıdır (Kisker ve ark 2003).

FIX'un yarı ömrü (18 ila 24 saat) FVIII'ninkinden (10 ila 12 saat) çok daha uzundur ve bu nedenle FIX'un sık sık uygulanması gerekmez. FVIII'in minimal hemostatik seviyesi 30 ila 40 U/dl iken, FIX'un ki 25 ila 30 U/dl olarak görünmektedir (Smith ve Thompson 1981).

**Plazma kaynaklı FIX konsantreleri:** Hemofili B, plazmadan türetilen yüksek oranda saflaştırılmış FIX ürünleri ile tedavi edilebilir. Bu yüksek oranda saflaştırılmış FIX konsantreleri, özellikle karaciğer fonksiyonu bozulmuş, büyük ezilme hasarı olan veya tromboz geçmişi olan hastalarda ve majör kanama epizodlarının tedavisinde protrombin kompleksi konsantrelerine tercih edilir. Protrombin kompleksi konsantrelerinin, aktif K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin varlığı nedeniyle trombojenik olma olasılığı çok daha yüksektir. Yüksek saflıkta FIX konsantreleri alan hastalarda inhibitör gelişimi ile ilişkili anafilaksi bildirilmiştir. Bu nedenle, gerekirse anafilaksinin tedavi edilebileceği bir acil serviste ilk birkaç FIX dozunun uygulanması önerilir (Barnes ve ark 2000).

**Rekombinant FIX konsantreleri:** Rekombinant FIX, hemofili B hastalarının tedavisinde tercih edilen ürün olarak kabul edilir. Rekombinant FIX'un geri kazanımı azalmıştır, bu nedenle, plazma kaynaklı FIX ile aynı plazma konsantrasyonunu elde etmek için %20 ile %50 daha fazla FIX kullanılmalıdır (Lambert ve ark 2007).

**Protrombin kompleks konsantresi:** K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri benzer boyuttadır ve benzer biyokimyasal ve fiziksel kimyasal özelliklere sahiptir. Bu nedenle, K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin çoğunu birlikte saflaştırır. Bu nedenle protrombin kompleksi konsantresi denir. Bu konsantrelerin nadir durumlarda, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli ve yaygın intravasküler pıhtılaşma dâhil hayatı tehdit eden trombotik komplikasyonlara neden olduğu bulunmuştur. Yüksek veya tekrarlayan dozlar alan hastalarda, bozulmuş fibrinolizi olan hastalarda (karaciğer hastalığı veya antifibrinolitik ajanlarla tedavi sonrası) ve aktive pıhtılaşma faktörlerini temizleme

yeteneği bozuk olanlarda (yani karaciğer hastalığı olan hastalarda) tromboz riski artar (Paola ve ark 2015).

**Taze donmuş plazma:** Geçmişte hemofili B'yi tedavi etmek için taze donmuş plazma kullanılmış olsa da, günümüzde kullanımı FIX konsantrelerinin bulunmadığı veya FIX konsantrelerinin bulunmadığı acil durumlarda kullanılabilir. Normal kardiyovasküler sistemi olan hastalar 15 ila 20 ml/kg'lık bir dozu güvenle tolere edebilir (Paola ve ark 2015).

### **2.1.18 Hemofili B hastalarında inhibitör yönetimi**

FIX'a karşı inhibe edici antikorların insidansı, FVIII ile görülenden çok daha düşüktür, ancak bu antikorlar genellikle anafilaksi gelişimi ile ilişkilidir. Bu tür antikorlar tanımlandığında, aktiveştirilmiş protrombin kompleksi konsantreleri ve rekombinant faktör VIIa'nın en başarılı tedaviler olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, aktif protrombin konsantrelerinin kullanımı, inhibitörle birlikte anafilaksi gelişen hastalarda da FIX içerdikleri için kontrendikedir. Rekombinant FVIIa, herhangi bir FIX içermez ve bu nedenle tercih edilen terapötik yaklaşımdır (Paola ve ark 2015).

### **2.1.19 Hemofili A ve hemofili B'de gen tedavisi**

Tam bir tedavi potansiyeli nedeniyle, hemofili için gen tedavisi hala aktif olarak araştırma temelinde sürdürölmektedir. Hem hemofili A hem de hemofili B için insan gen tedavisi denemeleri yapılmıştır (Manno ve ark 2006).

Yapılan bir çalışmada karaciğere özgü FIX ekspresyonu için tasarlanmış adeno ilişkili bir virüs vektörü kullandı ve tedavi edilen altı kişinin her birinde FIX ekspresyonu ile sonuçlandı (Nathwani ve ark 2011).

Inhibitör antikorlar, pıhtılaşma faktörü konsantreleri ile tedavi edilen hastaların %25'inden fazlasında gelişeceğinden, gen tedavisinin benzer bir insidansa sahip olup olmayacağı veya transgen tarafından sürekli salımın bu hastalarda tolerans sağlayıp sağlamayacağı henüz net değildir. Gen tedavisi, yıllarda önemli kazanımlar elde etti, ancak hem uygun vektörlerin hem de geni ifade edecek uygun hücrenin seçimi dâhil olmak üzere birçok sorun devam ediyor. Olası zararlı yan etkilerin kontrolü hala çözölmelidir (Paola ve ark 2015).

## **2.2 von Willebrand hastalığı**

vWH ilk kez 1924 yılında, Aland adalarında yaşayan 5 yaşında bir kız çocukta tanımlanmış, 1926 yılında da "herediter psödohemofili" olarak bildirilmiştir. vWH toplumda

en sık görülen, genellikle kalıtsal, nadiren edinsel olarak ortaya çıkan bir kanama bozukluğudur. Genel nüfusta yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre vWH prevalansı ortalama %1 olarak verilmektedir, ancak semptomatik bireylerin ve vWH için tedavi gerekenlerin prevalansı daha düşüktür (%0,002-%0,01) (Simpson 2012).

vWF, megakaryosit ve endotel hücrelerinde sentezlenir. Trombositlerin alfa granüllerinde ve endotel hücrelerinin sitoplazmasında bulunan Weibel-Palade cisimciklerinde saklanan büyük multimerik bir glikoproteindir. vWF, bir uyarıyla depolardan plazmaya salındığında, yine plazmada bulunan bir metalloproteaz olan ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin type '1 repeats) tarafından parçalanarak daha küçük multimerlere ayrılır, böylece yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin düzeyi azalır ve molekülün normal fonksiyon göstermesi mümkün olabilir. vWF hemostazda çok önemli role sahiptir. Primer hemostazdaki rolü trombositlerin özellikle subendotelial bölgedeki kollajene adezyonunu sağlamak hatta trombosit agregasyonuna da yardımcı olur; sekonder hemostazdaki rolü, FVII plazmada taşınmasında bir taşıyıcı protein rolü oynayarak, FVII'i erken proteolizden korur (Simpson 2012, Acharya ve ark 2016). vWF geni 12. kromozomdadır ve bu gendeki değişik mutasyonlar farklı tipte vWH gelişimine neden olur. vWF 'nin niceliksel olarak kısmi (tip 1) ya da tam eksikliği (tip 3) ya da niteliksel bozukluğu (tip 2); en sık kolay morarma, tekrarlayan burun kanamaları, menoraji ve özellikle mukozayı ilgilendiren ameliyatlardan sonra kanama gibi değişen şiddette ve lokalizasyonda mukokütanöz kanamalarla kendini gösterir. Tanı; hastada ve ailede kanama öyküsü ile birlikte, vWF proteininin hem niceliksel eksikliğini hem de niteliksel bozukluğunu gösteren çeşitli testler yapılarak konulur (Metjian ve ark 2009, Laffan ve ark 2014).

### **2.2.1 Klinik bulgular**

vWH tipine göre kanama bulgularının ciddiyeti de değişir. Hastaların kanama fenotipi asemptomatikten ciddi kanamalara kadar değişir. Hatta aynı ailenin bireylerinde kanama ağırlığı farklılıklar gösterebilir. Genellikle kolay morarma, tekrarlayan burun kanamaları, menoraji, gastrointestinal kanama, diş çekimi ve özellikle mukozayı ilgilendiren (tonsillektomi gibi) operasyonlar sonrası uzamış ve/veya ciddi kanama en önemli klinik bulgularını oluşturur. Özellikle kız çocuklarında dirençli demir eksikliği anemisi varsa vWH da araştırılmalıdır. Tip 3 vWH olanlarda klinik bulgular hemofiliye benzer, bu hastalarda eklem kanamaları ve merkezi sinir sistemi kanamaları da görülebilir, morbidite ve mortalite

riski diğer tiplerden daha fazladır (Nichols ve ark 2009, Simpson 2012, Acharya ve ark 2016).

### 2.2.2 Laboratuvar bulguları

Kanama bozukluğu düşünülen tüm hastalarda testler sabah saatlerinde ve aç karnına yapılmalıdır. vWH şüphesi olan hastalardan ilk basamakta tam kan sayımı, periferik kan yayması, PT, aPTT istenmesi (yapılabiliyorsa fibrinojen düzeyi ve TT de) önerilir. Ayrıca, kanama zamanı ya da PFA 100 testi (daha çok tercih edilmeli) de ilk basamakta istenebilir. Ancak, bu testler çok hassas testler değildir, genellikle kanama zamanı ya da PFA 100 testi normal veya uzamış (özellikle tip 3 ve bazı tip 2'lerde), aPTT ise uzamıştır. Bu sonuçlar alındıktan sonra karışım testi de yapılmalıdır (Laffan ve ark 2014, Ng ve ark 2015).

vWH düşünülen bir hastada bu ilk basamak testleri normal çıksa dahi vWF antijeni (vWF: Ag), ristosetin kofaktör aktivitesi (vWF: RCo) ve FVIII düzeyleri mutlaka istenmelidir. Stres, egzersiz, enflamasyon, sigara, östrojen kullanımı ve gebelik gibi durumlar vWF düzeylerini geçici olarak artırır. Ayrıca, adet sırasında da vWF düzeyleri değişiklik gösterir ve genellikle adetin 1-4. günleri arasında en düşük düzeylerde saptanır (Laffan ve ark 2014). Kişinin kan grubu da vWF düzeyini etkileyebilir, "0" kan grubuna sahip olan bireylerin vWF düzeylerinin diğer kan gruplarını taşıyanlara göre %25 daha düşük olduğu bilinmektedir (Miller ve ark 2003). Bu nedenle, test sonuçlarını yorumlarken bu faktörler de unutulmamalı, kesin tanı öncesi testler iki ayrı günde tekrarlanmalıdır. Bu testlere ilave olarak, alt tiplerin ayırımı için gereğinde düşük doz-RİPA (ristosetin uyardığı trombosit agregasyonu; ristocetin-induced platelet aggregation) testi de istenmelidir. Ayrıca, günümüzde, ülkemizde yapılamayan multimer analizi, vWF kollajen bağlama aktivitesi (vWF:CB), vWF'nin FVHF'ye bağlanmasının ölçümü (vWF:FVIII), vWF propeptid (vWF:pp) ölçümü diğer tamsal testlerdir (bu testler dünyada da az sayıda merkezde yapılabilmektedir) (Budde ve ark 2006).

vWF proteini büyük ve karmaşık bir moleküldür, bu nedenle DNA analizi zordur. Tip 1 ve 2 vWH'de vWF geninde "missense" mutasyonlar, tip 3'de "null" mutasyonlar ya da delesyonlar vardır. Ancak, bu mutasyonlar henüz tanısal kriterlerin bir parçası değildir, sadece tanı ve/veya tedavide değişiklik olabileceği düşünülen vakalarda yapılması önerilmektedir. Günümüzde, ülkemizde bir merkezde, çok az sayıda hasta için bazı alt tiplerde araştırma bazında genetik çalışma yapılabilmektedir (Nichols ve ark 2009, Laffan ve ark 2014, Ng ve ark 2015).

### 2.2.3 vWH tipleri ve tedavi

vWH başlıca üç alt tipe ayrılır. Tip 1'de vWF'nin kısmi niceliksel eksikliği, tip 2'de vWF'nin niteliksel bozukluğu vardır ve bu tip, 2A, 2B, 2M ve 2N olarak alt gruplara ayrılır. Tip 3'te ise; vWF'nin tam niceliksel eksikliği vardır (Sadler ve ark 2006).

Tip 1 vWH'de, vWF'nin kısmi niceliksel eksikliği vardır, toplumda en sık görülen alt tiptir (hastaların yaklaşık %70-80'inde) (Acharya ve ark 2016). Değişken penetranslı otozomal dominant kalıtım nedeniyle klinik olarak hafif veya önemsiz kanama bulgularından sık tekrarlayan kanama epizodlarına değişen klinik spektrumu vardır. Laboratuvar bulgularında VWF antijeni (vWF: Ag) ve Ristosetin kofaktör aktivitesi (vWF:RCo) orantılı olarak azalmıştır (vWF:Ag/ vWF:RCo>0.6) (Laffan ve ark 2014).

FVIII düzeyleri de vWF'nin niceliksel eksikliği nedeniyle azalmış olabilir, ancak vWF multimerleri normaldir. Tip1'li vakalarda plazma vWF düzeyleri farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde değişkenlik gösterebilir ve bu da tip 1 vWH tanısının konmasını güçleştirebilir. Bu nedenle tanısal yaklaşımda testler en az iki ayrı günde tekrarlanmalıdır. Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün "Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBT)" rehberinde, tip 1 vWH ön tanısı için vWF: Ag düzeyinin >30 IU/dl olması gerektiği vurgulanmaktadır. vWF: Ag 30-50 IU/dl arasımda olan vakalar "olası vWH" ya da "düşük vWF'li bireyler" olarak tanımlanmaktadır (Nichols ve ark 2009, Ng ve ark 2015).

Tip 1c vWH (Vicenza varyant): Bu hastalarda düşük vWF düzeyi, vWF'nin artmış klirensine bağlıdır. vWF antijen düzeyleri genellikle 6-12 IU/dl'dir. DDAVP infüzyonu sonrası vWF düzeyinde anlamlı bir artış olur, ancak plazma vWF yarı ömrü belirgin olarak azalmıştır (2-4 saat), bu nedenle DDAVP tedavisinin etkisi hızla kaybolur. Bu hastaları belirlemek için DDAVP testi sonrası 1. ve 4. saatte vWF antijeni çalışılmalıdır. vWF propeptid ölçümü de bu alt tip için kullanılan bir laboratuvar testidir (Ng ve ark 2015).

Tip 2 vWH, vWF'nin kalitatif bozukluğu gösteren varyantlarını içerir ve vWH olgularının yaklaşık %20-25'ini oluşturur (Acharya ve ark 2016). Laboratuvar bulgularında vWF antijeni (vWF:Ag) ve Ristosetin kofaktör aktivitesi (vWF:RCo) orantısız olarak azalmıştır, vWF:RCo daha düşüktür (vWF:Ag/vWF:RCo <0.6) (Laffan ve ark 2014).

Tip 2A vWH, otozomal dominant kalıtımla geçer, hastaların yaklaşık %10-12'si bu tipte yer almaktadır (Acharya ve ark 2016)

vWF'nin ADAMTS13 tarafından anormal proteolizisi ya da anormal sentezi ve azalmış sekresyonu nedeniyle gelişir, sadece en küçük vWF multimerleri vardır, yüksek molekül ağırlıklı multimerler yoktur. vWF antijen düzeyleri azalmış olmakla birlikte, vWF aktivitesi (vWF: RCo) daha belirgin olarak azalmıştır. DDAVP tedavisi bu vakalarda her zaman etkili olmayabilir. vWF multimer analizi tanıda önemlidir (Laffan ve ark 2014).

Tip 2B vWH, "hiperaktif vWF" ile sonuçlanan birkaç mutasyonun biri ile ortaya çıkar, otozomal dominant kalıtım gösterir, hastaların yaklaşık %3-5'i bu tiptedir. Bu vakalarda vWF'nin trombosit glikoprotein Ib reseptörlerine karşı anormal artmış affinitesi vardır, vWF spontan olarak trombositlere bağlanır, dolayısıyla vWF'nin yüksek molekül ağırlıklı multimerlerinin ve trombositlerin klirensi hızlanır, orta-ağır derecede trombositopeni sıklıdır. Düşük konsantrasyonda ristosetin testi (RIPA) ile tanı konulur. Bu vakalarda DDAVP kullanımı sırasında trombositopeni ağırlaşır, bu nedenle kontrendikedir, tedavide gereğinde vWF konsantreleri kullanılmalıdır (Simpson 2012).

Tip 2M vWH otozomal dominant kalıtılır, hastaların yaklaşık %1-2'si bu tiptedir. Trombosit glikoprotein Ib için vWF'nin bağlanma bölgesinde anormallik vardır, bu nedenle ristosetin kofaktör aktivitesi, vWF antijenden belirgin olarak daha düşüktür. Laboratuvar tetkikleri tip 2A'ya benzer, ancak bu tipte multimer analizi normaldir. Tedavide DDAVP etkili olmayabilir, bu durumda vWF içeren konsantreler kullanılmalıdır (Ng ve ark 2015).

Tip 2N vWH, otozomal resesif kalıtlıdır, hastaların yaklaşık %1-2'si bu tiptir. Mutasyon nedeniyle oluşan anormal vWF molekülü FVIII'e bağlanamaz. Bu nedenle serbest kalan FVIII hızla parçalanır ve vWF'den daha düşük düzeye sahiptir (%8-10 civarı). Bu vakalar ilgili testler yapılmazsa yanlışlıkla hafif hemofili tanısı alır. FVIII bağlanma testi ile tanı doğrulanabilir (Saxonhouse ve Burchfield 2009).

Tip 3 vWH, otozomal resesif kalıtımla geçer, hastaların yaklaşık %1-3'ü bu tiptedir. vWF'nin tam eksikliği ile karakterizedir. Laboratuvar testlerinde; vWF antijen ve ristosetin kofaktör aktivitesi saptanamayacak düzeydedir (<3 U/dl). FVIII düzeyleri de %10'un altındadır. Bu nedenle kanama bulguları hemofiliye benzer. DDAVP tedavisi yanıtıdır, tedavide vWF içeren konsantreler kullanılır (Sumner ve Williams 2004, Saxonhouse ve Burchfield 2009).

Tedavi destek tedavisi, DDAVP, vWF içeren faktör konsantreleri ve antifibrinolitik ilaçlar (traneksamik asid gibi) başlıca tedavi seçenekleridir (Rodeghiero ve ark 2009).

DDAVP, vasopressin hormonunun sentetik bir analogudur ve endotelde Weibel-Palade cisimlerinden vWF'nin endojen olarak salınımını uyararak plazma vWF düzeyini 3-5 katına çıkarabilir, etkisi 6-8 saat sürebilir ve tedavi gereksinimi devam ediyorsa 12-24 saatte bir, en fazla üç kez tekrarlanabilir. Tekrarlanan dozlar, taşiflaksiye neden olur, depolardaki vWF tükenir (Abshire ve ark 2015). DDAVP'nin başlıca yan etkileri taşikardi, baş ağrısı, yüzde kızarma (flushing), su tutulması ve hiponatremidir. Serum sodyum düzeyinin izlenmesi, idrar çıkışının takibi önemlidir. İki yaşın altındaki çocuklarda, koroner kalp hastalığı olanlarda, gebelerde, vWH tip2B'de kullanımını kontrendikedir. DDAVP özellikle tip 1 vWH için önerilen bir tedavidir. Şiddetli tip 1 ve tip 3 vWH'de etkisizdir. Tip 2A ve 2M'de yanıtlar değişkendir (Rodeghiero ve ark 2009).

Tüm hastalarda (tip 2B vWH hariç) tanı sonrası, kanamanın olmadığı bir zamanda, DDAVP testi yapılıp, bazalde ve tedavi sonrası 1. saatte alınan kanlardan vWF antijen vWF; RCo ve FVIII düzeylerinin çalışılması bireysel cevabın belirlenmesi için önerilir. vWF konsantreleri, ya plazmadan üretilmiş FVIII içeren vWF konsantreleri ya da saf vWF içeren ürünlerden oluşur. Bu konsantreler tip 3 vWH veya DDAVP'ye yanıt vermeyen hastaların kanamalarında veya tüm tiplerin majör kanamaları ya da cerrahi girişimlerinde kullanılır. Bu ilaçların FVIII/vWF oranları farklı olduğundan replasman dozu, faktörün RCo düzeyine göre belirlenir. Özellikle Tip 3 hastaların ciddi kanamalarında, faktör konsantrisine cevapsızlık varsa ya da yeterli yanıt alınamıyorsa tedaviye trombosit süspansiyonu da eklenmelidir. Bu vakalarda inhibitör de araştırılmalıdır. Ürogenital sistem dışındaki mukoza kanamalarında Antifibrinolitik ilaçlardan (traneksamik asit) ağız yoluyla, intravenöz ya da topikal kullanım yoluyla yararlanılabilir. Menoraji için kadın doğum uzmanı konsültasyonu ile ortak takip ve tedavi planı oluşturulmalıdır (Ünüvar 2017).

### **2.3 Nadir görülen faktör eksiklikleri**

Nadir kanama bozuklukları, faktör I (fibrinojen), II, V, VII, X, XI ve XIII'ün kalıtsal kantitatif veya fonksiyonel eksikliklerinden oluşur. Nadir kanama bozuklukları, tüm kalıtsal kanama bozukluklarının yaklaşık %3 ile %5'ini oluşturur (World Federation of Hemophilia 2011).

Kanama fenotiplerinde değişken olan bu bozuklukların birçoğu yenidoğan döneminde ve erken çocukluk döneminde karşımıza çıkarken, diğerleri yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar (Paola ve ark 2015).

### **2.3.1 Fibrinojen hastalıkları**

Fibrinojen, insan plazmasında en bol bulunan pıhtılaşma faktörüdür ve normal konsantrasyonları 200 ila 450 mg/dL arasında değişir. En son Dünya Hemofili Federasyonu yıllık araştırmasında nadir görülen kanama bozukluklarının sadece %7'sini oluşturan kalıtsal fibrinojen eksikliği durumları (afibrinojenemi ve hipofibrinojenemi) ve fonksiyonel anormallikler (disfibrinojenemiler), nadir görülen kanama bozuklukları arasında en nadir olanları arasındadır (World Federation of Hemophilia 2011).

#### **2.3.1.1 Hipofibrinojenemi ve afibrinojenemi**

Fibrinojen sentezinin azalmasına neden olan genetik anormallikler, heterozigot bir eksiklik (hipofibrinojenemi) veya homozigot bir eksiklik (afibrinojenemi) olarak ortaya çıkabilir (Peyvandi 2012).

Klinik bulgular, ekimozlar, deri altı hematomlar, hemartrozlar, mukozal kanama, menoraji ve postoperatif kanamayı içerir. Kanama şiddeti, fibrinojen aktivitesi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, 100 mg/dL'den büyük fibrinojen aktivite seviyelerine sahip hastalar, kanama semptomlarından tamamen korunmuş gibi görünürken, aktivite seviyeleri 70 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar spontan kanamadan korunur (Peyvandi ve ark 2012).

Afibrinojenemi, yaşamın erken dönemlerinde, sıklıkla yenidoğan döneminde, gastrointestinal kanama, doğumla ilişkili travmaya bağlı kanama ve sünnetle kanama ile kendini gösterir. Tersine, hipofibrinojenemili hastalar yaşamın ilerleyen dönemlerine kadar teşhis edilmemiş kalabilir; Menorajinin tek semptom olabileceği kadınlar dışında, preoperatif tarama sonucunda veya posttravmatik kanamadan sonra durumları tespit edilebilir (Paola ve ark 2015).

Afibrinojenemili bir hastanın laboratuvar değerlendirmesi, TT, PT ve aPTT uzamalarını ortaya çıkarır. Fibrinojen eksikliğini saptamak için en iyi tarama testleri, plazmadaki fibrinojenin bir fibrin pıhtısına dönüşümü için gereken süreyi ölçen TT ve reptilaz süresidir. Fibrinojen, fonksiyonel, çökelme veya immünolojik testlerle tespit edilebilir. Bununla birlikte, afibrinojenemili hastalarda genellikle tespit edilemeyen seviyelerde fibrinojen bulunur (Neerman-Arbez ve Moerloose 2010).

Hemofili hastalarında görülenlere benzer şekilde afibrinojenemili hastalarda klinik kanama epizodları, epizodik replasman tedavisi gerektirir. Fibrinojenin uzun plazma yarı ömrü nedeniyle (yaklaşık 4 gün), şiddetli semptomları olan hastalarda profilaktik fibrinojen

infüzyonları düşünölmelidir. Fibrinojen konsantrelerinin mevcudiyetiyle, fibrinojen replasman tedavisi kriyopresipitat ve taze donmuş plazmaya kıyasla daha basit hale gelmiştir (World Federation of Hemophilia 2011). Hemorajik semptomlar genellikle başlangıçta 80 ila 100 mg/dL plazma seviyelerine ulaşarak ve kanama azalana kadar 50 ila 60 mg/dL'den daha yüksek bir seviyede idame sağlanarak kontrol edilir. Fibrinojenin uzun yarı ömrü nedeniyle, yerine koyma tedavisi 3 ila 4 günlük aralıklarla sağlanabilir (Paola ve ark 2015).

### **2.3.1.2 Disfibrinojenemi**

Disfibrinojeneminin çoğu ya klinik semptom göstermez ya da kanama ile ilişkiliyken diğerleri ilginç bir şekilde venöz ya da arteriyel tromboza yatkınlıkla ilişkilidir (Paola ve ark 2015). Bir seride hastaların yarısından fazlası klinik komplikasyon yaşamamış, %25'inde kanama ve %20'sinde tromboz meydana gelmiştir (Acharya ve ark 2008).

Disfibrinojenemide uzamış bir PT veya aPTT olabilir. Kanama ile ilişkili kalıtsal disfibrinojenemi genellikle uzun süreli bir TT ile sonuçlanır. Disfibrinojenemi için laboratuvar değerlendirmesi, azaltılmış fonksiyonel fibrinojen varlığında normal bir fibrinojen antijen seviyesi göstermesi gereken fibrinojen için fonksiyonel ve immünolojik testleri içerir. Fonksiyonel olanın antijenik fibrinojene oranı genellikle 0,5'ten azdır. Reptilaz süresi de uzayabilir (Neerman-Arbez ve Moerlose 2010).

### **2.3.2 FII eksikliği**

FII, plazma konsantrasyonu yaklaşık 100 µg/mL olan, K vitaminine bağımlı bir glikoproteindir. Hemostatik FII seviyesi yaklaşık %20 ile %40'tır (Davie ve Kulman 2006).

FII eksikliği son derece nadirdir ve yaklaşık 1 ila 2 milyon kişide 1 oranında görülme sıklığı vardır (Acharya ve ark 2004). Fibrinojenin konjenital anormalliklerine benzer şekilde, FII'deki kusurlar ya kantitatif (hipoprotrombinemi veya tip 1 bozukluklar) veya fonksiyonel eksiklik (disrotrombinemi veya tip 2 bozukluklar) şeklindedir (Paola ve ark 2015).

Aprotrombinemi yaşamaı bağıdaşmaz. Hipoprotrombinemi, protrombin genindeki otozomal resesif kusurlar olarak kalıtılır ve bu da protein üretiminin azalmasına yol açar. Disprotrombinemiye neden olan mutasyonlar, FII molekülünün FXa tarafından kusurlu aktivasyonuna neden olur veya fibrinojen ile değiştirilmiş etkileşime neden olur (Brenner 2000).

Klinik görünüm, fonksiyonel protein seviyesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Heterozigotlar genellikle asemptomatiktir, ancak postoperatif kanama bildirilmiştir.

Homozigotlarda klinik kanama, kolay morarma ve mukozal kanamadan şiddetli posttravmatik veya postoperatif kanamaya kadar değişir. Yenidoğan döneminde aşılardan sonra hematomlar, umbilikal kord kanaması, intrakraniyal kanama ve majör hematomlar bildirilmiştir (Acharya ve ark 2004).

FII eksikliği için hâlihazırda mevcut olan tedaviler arasında taze donmuş plazma ve protrombin kompleksi konsantreleri (PCC'ler) bulunmaktadır (Meeks ve Abshire 2008).

### **2.3.3 Faktör V eksikliği**

İlk olarak 1947'de Owren tarafından bildirilen faktör V eksikliği, parahemofili olarak da adlandırılır (Owren 1947). Prevalansının etnik bir yatkınlığı olmayan 1 milyon kişide 1 olduğu tahmin edilmektedir (World Federation of Hemophilia 2011). Otozomal olarak kalıtılır ve genellikle sadece homozigot veya bileşik heterozigot durumda semptomatiktir (Huang ve Koerper 2008). Faktör V aktivitesinin kanama şiddeti ile sınırlı bir ilişkisi vardır. Mukokutanöz kanama ve hematom en sık görülen semptomlardır, ancak hemartrozlar, gastrointestinal sistem kanaması ve merkezi sinir sistemi kanamasına nadiren rastlanır. Menarş sıklıkla şiddetli menoraji ile ilişkilidir. Hem PT hem de aPTT uzar ve bu da genellikle spesifik faktör tahlillerini gerektirir. Faktör V için immünoanalizler hemen bulunmaz ve bu nedenle çoğu vaka, pıhtılaşma testlerinin kullanılmasıyla faktör V'in fonksiyonel eksikliklerinin tanımlanmasıyla tanımlanır. Faktör V eksikliği teşhisi konulmadan önce karaciğer hastalığı, yaygın intravasküler koagülopati, bir faktör V inhibitörü ve kombine faktör V ve VIII eksikliği durumları dışlanmalıdır. Klinik kanama, hâlihazırda mevcut olan faktör V kaynağı olan taze donmuş plazma ile kontrol edilebilir. Hafif mukokutanöz kanama, antifibrinolitik ajanlarla tedavi edilebilir (Paola ve ark 2015).

### **2.3.4 FX eksikliği**

FX eksikliği, dünya çapında yaklaşık 1 milyon kişide 1 oranında görüldüğü tahmin edilen nadir bir otozomal bozukluktur (Karimi ve ark 2002, Peyvandi ve ark 2002).

FX, karaciğer tarafından üretilen K vitaminine bağımlı bir faktördür ve FX'un "tenas" kompleksleri tarafından aktivasyonu, ortak koagülasyon yolundaki ilk adım olarak kabul edilir. Diğer pıhtılaşma faktörlerine benzer şekilde, FX eksiklikleri de hem antijenik hem de fonksiyonel aktivitenin orantılı olarak azaldığı tip 1 ve normale yakın antijenik seviyeler ancak azalmış fonksiyonel aktivite ile karakterize edilen tip 2 olarak sınıflandırılabilir (Brown ve Kouides 2008).

Mukokutanöz kanama, travma sonrası kanama ile birlikte en sık görülen kanama semptomlarıdır. Hemartroz ve intrakraniyal kanama fonksiyonel seviyeleri %1'den az olan kişilerde bildirilmiştir. Hem PT hem de aPTT uzadığında genellikle tanıdan şüphelenilir. Bir FX fonksiyonel testi ve FX antijenini ölçmeye yönelik immünolojik testler tanıyı doğrular. FX seviyeleri doğumda düşüktür ve yaklaşık 6 aylık olduğunda yetişkin seviyelerine ulaşır. FX seviyeleri, karaciğer hastalığı olan kişilerde düşük seviyelerde faktör II, V, VII ve IX ile birlikte düşük olabilir (Paola ve ark 2015).

### **2.3.5 FVII eksikliği**

FVII eksikliği, dünya genelindeki genel nüfusta 500.000'de 1 tahmini insidansa sahiptir (Lapecorella ve ark 2008).

Otozomal resesif kalıtılır, etkilenen hastalarda hemorajik yatkınlık oldukça değişkendir. Heterozigot eksiklik genellikle hemorajik semptomlarla ilişkili değildir.

Faktör düzeyi %1'den daha az düzeylere sahip hastalar, klasik hemofili hastalarına kıyasla hemartrozlar ve sakatlayıcı artropati dâhil olmak üzere ciddi kanama atakları yaşayabilir. FVII eksikliği olan yenidoğanlar, doğum sırasındaki travmaya bağlı intrakraniyal kanama gelişimi için yüksek risk altındadır (Paola ve ark 2015).

FVII eksikliği olan hastalarda hemostaz tarama testleri, normal bir aPTT ve TT ile uzamış PT dir. Heterozigotlar tipik olarak normal PT'lere sahiptir. FVII, K vitaminine bağımlı bir faktördür, ancak K vitamini uygulamasının kalıtsal eksikliklerin tedavisinde terapötik bir faydası yoktur. FVII'nin plazma yarı ömrü kısa olduğundan (yaklaşık 3 ila 6 saat), plazma infüzyonları normal hemostaz için yeterli seviyelere ulaşamayabilir. FVII konsantreleri, FVII eksikliği olan hastalar için mevcuttur (Paola ve ark 2015).

### **2.3.6 FXI eksikliği**

FXI eksikliği genellikle otozomal resesif bir bozukluk olarak kalıtılır. FXI eksikliğinde aPTT uzamışken, PT normaldir. Teşhisi yapmak için FXI koagülan aktivitesi için spesifik bir tahlil gereklidir. FXI eksikliği hemofili C olarak adlandırılmasına rağmen, kanama eğilimi oldukça değişkendir ve kanama hemen hemen her zaman ameliyat veya travma ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Epistaksis, yumuşak doku kanaması ve diş çekimi sonrası kanama olabilir, ancak hemartrozlar ve eşlik eden artropati görülmez. Etkilenen kadınlar menoraji olabilir (Paola ve ark 2015).

Kanamaya riski taşıdığı düşünülen FXI eksikliği olan hastalarda, aminokaproik asit veya traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar küçük cerrahi prosedürlerden (örn. diş çekimi) sonra kanamayı önlemek için kullanılabilir (World Federation of Hemophilia 2014).

Daha önce plazma ile tedavi görmüş ciddi FXI eksikliği olan hastalarda FXI'e karşı inhibitör gelişimi bildirilmiştir (Salomon ve ark 2003).

### **2.3.7 FXIII eksikliği**

FXIII (fibrin stabilize edici faktör), fibrin polimerinin pıhtı stabilizasyonu ve çapraz bağlanmasından sorumludur, fibrinolizden korur ve dolayısıyla FXIII eksikliği, gecikmiş kanama ile karakterizedir (Muszbek ve ark 2011).

Travma sonrası morluk veya hematoma bir gün sonra olması tipiktir. FXIII eksikliğinin diğer semptomları arasında gecikmiş göbük kordonu kanaması, neonatal dönemde göbük kordonunun gecikmiş ayrılması (3,5 ila 4 haftadan fazla), kafa içi kanama, zayıf yara iyileşmesi ve kadınlarda tekrarlayan spontan düşükler bulunur. Laboratuvar değerlendirmesi, kanama süresi, aPTT, PT ve TT dâhil olmak üzere normal hemostaz tarama testi sonuçlarını ortaya çıkarır. Tarama testi sonuçları normal olan ancak bir kanama bozukluğunun klinik semptomları olan bir hasta için, yanlış teşhisten kaçınmak için bir FXIII testi yapılmalıdır (Paola ve ark 2015).

Son zamanlarda ısıtılmış işlem görmüş, liyofilize edilmiş, plazmadan türetilmiş FXIII konsantresi, kullanıma sunulmuştur (Inbal ve ark 2012, Kohler 2012). Gerektiğinde, 5 ila 10 mL/kg taze donmuş plazma infüzyonu da etkilidir. Kriyopresipitat da kullanılabilir. Bir torba kriyopresipitat 75 birim FXIII içerir (Paola ve ark 2015).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1999-Ocak 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi çocuk hematoloji polikliniğinde izlenen Hemofili A, Hemofili B, vWH, nadir görülen faktör eksiklikleri (Afibrinojenemiler, FII eksikliği, faktör V eksikliği, FVII eksikliği, FX eksikliği, FXI eksikliği, FXIII eksikliği) tanıları ile izlenen 157 vakanın klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için gerekli bilgiler hasta dosyalarından ve hastane kayıtlarından elde edildi. Hastaların demografik verileri, hastalık ile ilgili tanımlayıcı bilgileri ve başvuru nedenleri ile ilgili veriler kaydedildi.

Hastaların hastaneye başvuru nedenleri, eklem ve diğer organ kanama yerleri, başvuru yaşları, inhibitör pozitif olma durumları ve profilaksi alma durumu kaydedildi. İnhibitör pozitif olan hastaların faktör maruziyet gün sayısı sayısı, yaşı ve yüksek doz uzun süre faktör gereksinimi olan kanamaları veya cerrahi girişim öyküsü olup olmadığına bakıldı. Profilaksi alan hastalarda profilaksiye başlanma nedenleri profaksi tipi ve rejimi, hedef eklem gelişimi, profaksi öncesi ve sonrasındaki kanama sıklığı araştırıldı. Eklem kanaması olan hastalarda hangi ekleme ne sıklıkla kanama olduğu kaydedildi. Hedef eklem gelişme oranı tanılara göre değerlendirildi. Radyoaktif sinoviyektomi yapılan hastalarda hangi ekleme ve kaç kez sinoviyektomi yapıldığı kaydedildi. Santral sinir sistemi kanaması olan hastalar kendi içinde tanılarına göre ve kanama şekillerine göre kaydedildi.

#### 3.1 İstatistiksel Analiz

Katılımcıların farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler olarak sunulmuştur ve tablolarda kategorik değişkenler için sayı ve % değerleri, sürekli değişkenler içinse ortalama ve standart sapma değerleri rapor edilmiştir. Katılımcıların değişkenlere dağılım oranları arasındaki farklılaşmaları incelemek için bir dizi Ki-kare analizi yürütülmüştür. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmanın örneklemini, farklı tanılara sahip 33 (%21) kız ve 124 (%79) erkek olmak üzere toplam 157 vakadan oluşmaktadır. Vakaların büyük kısmını (%44,6) Hemofili A hastaları oluşturmaktadır. Hastaların tanılarına göre sıklık analizi sonuçları Tablo 4.1’de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Hastaların Tanılarına Göre Dağılımı

Hastalık Tanısı	n	%
<b>Fibrinojen Bozukluğu (hipoafibrinojenemi)</b>	7	4.5
<b>FII Eksikliği</b>	1	0.6
<b>von Willebrand hastalığı</b>	13	8.3
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	3	1.9
<b>Faktör V Eksikliği</b>	1	0.6
<b>FVII Eksikliği</b>	30	19.1
<b>FX Eksikliği</b>	4	2.5
<b>FXI Eksikliği</b>	7	4.5
<b>FXIII Eksikliği</b>	1	0.6
<b>Hemofili A</b>	70	44.6
<b>Hemofili B</b>	20	12.7
<b>Toplam</b>	157	100

Hastaların tanılarının cinsiyete göre dağılımını incelendiğinde faktör II eksikliği, faktör V eksikliği tanılarında vakaların sadece kızlardan oluştuğu, hemofili A ve hemofili B tanılarında vakaların ise sadece erkeklerden oluştuğu görülmektedir. Ayrıca FX eksikliği ve FXI eksikliği hastalık tanısına sahip vakalarda kızların sayıca erkeklerden daha fazla olduğu, diğer bütün vakalarda ise erkeklerin sayıca kızlardan daha fazla olduğu görülmektedir (tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastaların Tanılarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Hastalık Tanısı	Cinsiyet	n	%
<b>Fibrinojen Bozukluğu</b>	Erkek	5	71.4
	Kız	2	28.6
<b>FII Eksikliği</b>	Kız	1	100
<b>von Willebrand hastalığı</b>	Erkek	7	53.8
	Kız	6	46.2
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	Erkek	2	66.7
	Kız	1	33.3
<b>Faktör V Eksikliği</b>	Kız	1	100
<b>FVII Eksikliği</b>	Erkek	16	53.3
	Kız	14	46.7
<b>FX Eksikliği</b>	Erkek	1	25
	Kız	3	75
<b>FXI Eksikliği</b>	Erkek	3	42.9
	Kız	4	57.1
<b>FXIII Eksikliği</b>	Erkek	1	100
<b>Hemofili A</b>	Erkek	70	100
<b>Hemofili B</b>	Erkek	20	100

Hastaların tanı yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde, vakaların ortalama  $3.76 \pm 4.13$  yaşında tanı aldıkları görülmektedir. Örnekleme tanı alma yaşı en düşük olan grup fibrinojen bozukluğu, FVII eksikliği ve hemofili A iken en yüksek olan grup ise hemofili B'dir. Örneklemedeki vakaların tanı yaşlarına ilişkin betimsel istatistikler için Tablo 4.3 incelenebilir.

**Tablo 4.3.** Hastaların Tanı Yaşlarına Göre Dağılımı

Hastalık Tanısı	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	Median
<b>Fibrinojen Bozukluğu</b>	.02	16.92	3.45	,17
<b>FII Eksikliği</b>	4.04	4.04	4.04	4,04
<b>vWH</b>	.05	16.05	4.78	3,45
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	.04	4.25	2.09	1,96
<b>Faktör V Eksikliği</b>	1.34	1.34	1.34	1,34
<b>FVII Eksikliği</b>	.02	14.98	5.24	5,54
<b>FX Eksikliği</b>	.03	12.09	3.41	,75
<b>FXI Eksikliği</b>	1.51	13.95	5.36	3,69
<b>FXIII Eksikliği</b>	1.85	1.85	1.85	1,85
<b>Hemofili A</b>	.02	12.70	2.56	,84
<b>Hemofili B</b>	.26	17.28	5.16	4,38
<b>Tüm Vakalar</b>	.02	17.28	3.76	2,00

Çalışmada hastaların tanılarına göre akrabalık öyküsü incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 4.4'te incelenebilir. Ayrıca hemofili A tanısı almış olan hastalar, inhibitör pozitif ve inhibitör negatif olmalarına göre ayrı ayrı da incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, hemofili A inhibitör pozitif vakalarda, akrabalık oranının %16,9; hemofili A inhibitör negatif vakalarda ise akrabalık oranının %9,1 olduğu görülmektedir. Gruplarda akrabalık oranları açısından anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.5)

**Tablo 4.4.** Hastaların Tanılarına Göre Akrabalık Öyküsü

Hastalık Tanısı	n	%
<b>Afibrinojenemi</b>	3	42,9
<b>FII Eksikliği</b>	1	100
<b>vWH</b>	5	38,5
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	1	33,3
<b>FVII Eksikliği</b>	12	40
<b>FX Eksikliği</b>	3	75
<b>FXII Eksikliği</b>	4	57,1
<b>FXIII Eksikliği</b>	1	100
<b>Hemofili A</b>	11	15,7
<b>Hemofili B</b>	5	25

**Tablo 4.5.** Hemofili A Hastalarının İnhibitör Varlığına Göre Akrabalık Öyküsü

Hastalık Tanısı	Akrabalık Öyküsü	n	%
<b>HemofiliA(İnhibitör negatif)</b>	Yok	49	83,1
	Var	10	16,9
<b>HemofiliA(İnhibitör pozitif)</b>	Yok	10	90,9
	Var	1	9,1

Çalışmada hastaların tanılarına göre aile öyküsü incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara ilişkin ayrıntılı bilgiler Tablo 4.6’da incelenebilir. Ayrıca hemofili A tanısı almış olan hastalar, inhibitör pozitif ve inhibitör negatif olmalarına göre ayrı ayrı da incelenmiştir.

**Tablo 4.6.** Hastaların Tanılarına Göre Aile Öyküsü

Hastalık Tanısı	Aile Öyküsü	n	%
<b>Afibrinojenemi</b>	Var	2	28,6
<b>vWH</b>	Var	4	30,8
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	Var	1	33,3
<b>FVII Eksikliği</b>	Var	5	16,7
<b>FX Eksikliği</b>	Var	1	25
<b>FXI Eksikliği</b>	Var	1	14,3
<b>Hemofili A</b>	Var	35	50
<b>Hemofili B</b>	Var	11	55,0
<b>FXIII Eksikliği</b>	Yok	1	100
<b>FV Eksikliği</b>	Yok	1	100
<b>FII Eksikliği</b>	Yok	1	100

Elde edilen sonuçlarda inhibitörlü hemofili A olgularında, ailede hemofili öyküsü oranının %50,8; inhibitör negatif Hemofili A olgularında ise ailede hemofili öyküsü oranının %45,5 olduğu görülmektedir. Gruplarda aile öyküsü oranları açısından anlamlı bir farklılık olmadığına işaret etmektedir,  $p>0,05$ . (Tablo 4.7.)

**Tablo 4.7.** Hemofili A Hastalarının İnhibitör Durumlarına Göre Ailede Hemofili Öyküsü

Hastalık Tanısı	n	%
<b>Hemofili A inhibitör pozitif</b>	30	50,8
<b>Hemofili A inhibitör negatif</b>	5	45,5

Hemofili hastalarının faktör düzeylerine göre dağılımı incelendiğinde, Hemofili A hastalarının büyük çoğunluğunun (%54,3) orta düzeyde hastalık derecesine sahip olduğu görülmektedir. Hemofili B hastalarında ise en yüksek orana sahip grup, hafif düzeyde hastalık derecesine sahip olanlardır. Hemofili hastalarının faktör düzeylerine göre dağılım oranlarında Ki-kare analizi sonucunda, faktör düzeylerine göre dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür  $\chi^2(1) = 4.03$ .  $p = ,045$ . (Tablo 4.8)

**Tablo 4.8.** Hemofili Hastalarının Faktör Düzeylerine Göre Dağılımı

Hastalık Tanısı	Düzyey	n	%
<b>Hemofili A</b>	Hafif	18	25,7
	Orta	38	54,3
	Ağır	14	20
<b>Hemofili B</b>	Hafif	11	55
	Orta	6	30
	Ağır	3	15

Vakalarının başvuru şikâyetleri bir bütün olarak incelendiğinde, bazı vakalar aynı anda birden fazla şikâyet ile başvurmuştur. Toplam 168 başvuru şikâyeti olmuştur. Ekimoz şikâyeti ile gelen vakaların en yüksek orana (%21,4) sahip olduğu görülmektedir. Kan alınan yerde hematoma şikâyeti ise en düşük orana (%1,2) sahip olan şikâyet türüdür. (Tablo 4.9)

**Tablo 4.9.** Vakaların Başvuru Şikâyetlerine İlişkin Sıklık Analizleri

Başvuru Şikâyeti	n	%
<b>Ekimoz</b>	36	21,4
<b>Kanamamanın geç durması</b>	21	12,5
<b>Ağız içi kanama</b>	10	6
<b>Hemartroz</b>	21	12,5
<b>Pre-op alınan tetkikler</b>	24	14,2
<b>Sünnet sonrası kanama</b>	5	3
<b>Enjeksiyon yerinde hematoma</b>	4	2,3
<b>Aşı sonrası hematoma</b>	5	3
<b>Kan alınan yerde hematoma</b>	2	1,2
<b>Burun kanaması</b>	18	10,7
<b>GİS kanaması</b>	5	3
<b>Kas içi kanama</b>	4	2,3
<b>SSS kanaması</b>	8	4,7
<b>Göbekte kanama</b>	5	3

Hemofili A vakalarının başvuru şikâyetleri bir bütün olarak incelendiğinde, toplamda 80 başvuru şikâyeti olmuştur. Ekimoz şikâyeti ile gelen vakaların en yüksek orana (%31,2) sahip olduğu görülmektedir. GİS kanama ve ağız içi kanama şikâyetleri ise sadece birer vakanın başvurduğu en düşük orana (% 1,3) sahip olan şikâyet türleridir. Ayrıca hemofili A vakaları arasında, göbekte kanama şikâyeti ile başvuran hasta bulunmamaktadır. (Tablo 4.10)

**Tablo 4.10.** Hemofili A Vakalarının Başvuru Şikâyetlerine ilişkin Sıklık Analizleri

Başvuru Şikâyeti	n	%
<b>Ekimoz</b>	25	31,2
<b>Kanamamanın geç durması</b>	13	16,2
<b>Ağız içi kanama</b>	1	1,2
<b>Hemartroz</b>	14	17,5
<b>Pre-op alınan tetkikler</b>	3	3,8
<b>Sünnet sonrası kanama</b>	5	6,3
<b>Enjeksiyon yerinde hematoma</b>	8	10
<b>Kan alınan yerde hematoma</b>	2	2,5
<b>Burun kanaması</b>	4	5
<b>GİS kanaması</b>	1	1,3
<b>Kas içi kanama</b>	2	2,5
<b>SSS kanaması</b>	2	2,5

Vakaların hastalık tanılarına göre en fazla yapılan başvuru şikâyeti oranları incelenmiştir. Fibrinojen bozukluğu, FVII eksikliği, FXIII eksikliği, hemofili A ve hemofili B vakalarında sadece tek bir şikâyet diğerlerinden oran olarak daha yüksek bulunurken, diğer vakalarda bazı şikâyetlerin benzer oranlarda olduğu görülmüştür. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.11 incelenebilir.

**Tablo 4.11.** Vakaların Hastalık Tanılarına Göre En Fazla Yapılan Başvuru Şikâyeti Oranları

Hastalık Tanısı	En Fazla Yapılan Başvuru Şikâyeti / Şikâyetleri	n	%
<b>Afibrinojenemi</b>	Göbekte kanama	3	42,9
<b>FII Eksikliği</b>	Ağız içi kanama Burun kanaması	1	100
<b>vWH</b>	Ekimoz Kanamanın geç durması Ağız içi kanama GİS kanama	2	15,4
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	Pre-op tetkik sonucu Burun kanaması GİS kanama SSS kanama	1	33,3
<b>FV Eksikliği</b>	Kanamanın geç durması Ağız içi kanama	1	100
<b>FVII Eksikliği</b>	Pre-op tetkik sonucu	15	50
<b>FX Eksikliği</b>	Ekimoz Kanamanın geç durması Ağız içi kanama Pre-op tetkik sonucu Burun kanaması Göbekte kanama	1	25
<b>FXII Eksikliği</b>	Pre-op tetkik sonucu Burun kanaması	2	28,6
<b>FXII Eksikliği</b>	Ekimoz	1	100
<b>Hemofili A</b>	Ekimoz	25	35,7
<b>Hemofili B</b>	Hemartroz	4	20

Hastaların tanılarına göre hayatı tehdit eden kanama sıklıkları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar ayrıntılı olarak incelendiğinde 18 hastada iliopsoas kanaması olmuştur. Sadece vWH, FX eksikliği, hemofili A ve hemofili B vakalarında olduğu görülmüştür. vWH tanılı hastalarının %7,7 'sinde, FX eksikliği olan hastalarının %25'inde, hemofili A hastalarının %20'sinde, hemofili B hastalarının %10 'unda iliopsoas kanaması görülmüştür. Hemofili A ve hemofili B hastalarının bazılarında iliopsoas kanaması tekrarlamıştır. (Tablo 4.12)

**Tablo 4.12.** Hastaların Tanılarına Göre İliopsoas Kanama Sıklığı

Hastalık Tanısı	Kanama Sıklığı	n	%
<b>vWH</b>	1	1	7,7
<b>FX Eksikliği</b>	1	1	25
<b>Hemofili A</b>	1	9	12,9
	2	3	4,3
	3	1	1,4
	8	1	1,4
<b>Hemofili B</b>	1	1	5.0
	5	1	5.0

İnhibitörlü hemofili A olgularında, iliopsoas kanama oranının %18,6; inhibitörü negatif hemofili A olgularında ise %27,3 olduğu görülmektedir. Gruplarda iliopsoas kanama oranları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.13)

**Tablo 4.13.** Hemofili A Hastalarında İnhibitör Varlığı Ve İliopsoas Kanaması Arasındaki İlişki

Hastalık Tanısı	Kanama Sıklığı	n	%
<b>Hemofili A İnhibitör Negatif</b>	1	8	13,6
	2	2	3,4
	8	1	1,7
<b>Hemofili A İnhibitör Pozitif</b>	1	1	9,1
	2	1	9,1
	3	1	9,1

**Tablo 4.14.** İliopsoas Kanamsı Olan Olguların Özellikleri

Hasta no	Tanı	Tanı yaşı	Akarabalık	Aile öyküsü	Profilaksi	İnhibitör	Kanama sıklığı
1	vWH	0,67	-	-	-	-	1
2	Hemofili A	4	-	-	+	-	8
3	Hemofili A	0,92	-	+	+	-	2
4	Hemofili A	0,5	-	+	+	-	2
5	Hemofili A	12,7	+	+	-	-	1
6	Hemofili A	1	-	+	+	-	1
7	Hemofili A	0,7	-	-	+	-	1
8	Hemofili A	1	-	+	+	-	1
9	Hemofili A	4	-	-	+	-	1
10	Hemofili A	0,09	+	+	+	-	1
11	Hemofili A	0,42	-	+	+	-	1
12	Hemofili A	0,5	+	-	+	-	1
13	Hemofili A	12	+	-	+	+	3
14	Hemofili A	2	-	+	+	+	2
15	Hemofili A	0,75	-	-	+	+	1
16	Hemofili B	1,5	-	+	+	-	5
17	Hemofili B	0,26	+	+	+	-	1
18	FX eksikliği	1	-	-	+	-	1

Elde edilen sonuçlar ayrıntılı olarak incelendiğinde GİS kanamasının FII eksikliği, FV eksikliği, FXI eksikliği, FXIII eksikliği ve hemofili B vakalarında olmadığı görülmüştür. Bazı hastalarda GİS kanamaları tekrarlamıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.15 incelenebilir.

**Tablo 4.15.** Hastaların Tanılarına Göre GİS Kanama Sıklığı

Hastalık Tanısı	Kanama Sıklığı		n	%
<b>Fibrinojen Bozukluğu</b>	5		1	14,3
<b>vWH</b>	1		2	15,4
	3		1	7,7
	4		1	7,7
	5		1	7,7
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	1		1	33,3
<b>FVII Eksikliği</b>	1		2	6,7
	2		1	3,3
	3		1	3,3
<b>FX Eksikliği</b>	2		1	25
<b>Hemofili A</b>	1		5	7,1
	2		5	7,1

Ayrıca inhibitörlü hemofili A vakalarında GİS kanama oranı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, inhibitör negatif hemofili A vakalarında, GİS kanama oranının %11,9(n=7); inhibitörlü hemofili A vakalarında ise %27,3(n=3) olduğu görülmektedir. Gruplarda GİS kanama oranları açısından anlamlı bir farklılık olmadığına işaret etmektedir, (p>0,05). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.16 incelenebilir.

**Tablo 4.16.** Hemofili A Olgularında İnhibitör Varlığı Ve GİS Kanaması Arasındaki İlişki

Hastalık Tanısı	Kanama Sıklığı	n	%
<b>Hemofili A İnhibitör negatif</b>	1	4	<b>6,8</b>
	2	3	<b>5,1</b>
<b>Hemofili A İnhibitör pozitif</b>	1	1	<b>9,1</b>
	2	2	<b>18,2</b>

Çalışmada SSS kanaması olan hastaların tanılarına göre sıklıkları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar 8 (%5,1) vakanın SSS kanaması şikâyeti ile başvurduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlar ayrıntılı olarak incelendiğinde, fibrinojen bozukluğu, kombine faktör eksikliği, FVII eksikliği, hemofili A ve hemofili B olan vakalarda SSS kanaması şikâyetinin olduğu görülmektedir. (Tablo 4.17)

**Tablo 4.17.** Hastaların Tanılarına Göre İlk Başvuruda SSS Kanama Şikâyeti Oranları

Hastalık Tanısı	n	%
<b>Fibrinojen Bozukluğu</b>	1	12,5
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	1	12,5
<b>FVII Eksikliği</b>	2	25
<b>Hemofili A</b>	2	25
<b>Hemofili B</b>	2	25
<b>Toplam</b>	8	100

Toplam 16 (%10,2) vakada SSS kanaması olduğu görülmüştür. FII eksikliği, vWH, FV eksikliği ve FXI eksikliği olan vakalarda santral sinir sistemi kanaması saptanmadı. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.18 incelenebilir.

**Tablo 4.18.** Santral Sinir Sistemi Kanaması Olan Hastaların Tanılarına Göre Sıklıkları

Hastalık Tanısı	n	%
<b>Fibrinojen bozukluğu</b>	2	28,6
<b>Kombine faktör eksikliği</b>	2	66,6
<b>FVII eksikliği</b>	3	10
<b>FX eksikliği</b>	1	25
<b>FXIII eksikliği</b>	1	100
<b>Hemofili A</b>	4	5,7
<b>Hemofili B</b>	3	15

Santral sinir sistemi kanaması olan vakaların tanı yaşı ortalamaları  $1,69 \pm 2,33$  yıl olarak hesaplanmıştır. Söz konusu vakalar, 12 erkek ve 4 kızdan oluşmaktadır. Ayrıca bu vakaların hastalık dereceleri de ayrıntılı olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar 1 hastanın hafif, 6 hastanın orta ve 1 hastanın ise ağır hastalık derecelerine sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.19 incelenebilir

**Tablo 4.19.** Santral Sinir Sistemi Kanaması Olan Vakaların Hastalık Dereceleri

Hastalık Derecesi	N	%
<b>Hafif</b>	2	12,5
<b>Orta</b>	6	37,5
<b>Ağır</b>	1	6,3
<b>Kayıp Veri</b>	7	43,8
<b>Toplam</b>	16	100

Ayrıca Hemofili A tanısı almış olan hastalar, pozitif inhibitör ve negatif inhibitör olmalarına göre ayrı ayrı da incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, inhibitörsüz Hemofili A vakalarında kanama oranının %5,1; inhibitörlü Hemofili A vakalarında ise %9,1 olduğu görülmektedir. Gruplarda SSS kanama oranları açısından, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.20 incelenebilir.

**Tablo 4.20.** Hemofili A Hastalarında İnhibitör Varlığı Ve SSS Kanaması Arasındaki İlişki

Hastalık Tanısı	Kanama Sıklığı	n	%
<b>Hemofili A İnhibitör Negatif</b>	1	3	5,1
<b>Hemofili A İnhibitör Pozitif</b>	1	1	9,1

Santral sinir sistemi kanaması olan hastaların kanama şekline (subdural, epidural, subaraknoid ve intraparaknoidal) göre sıklıkları incelenmiştir. 5 vakada subdural kanama 1 kez, 4 vakada ise 2 kez görülmüştür. Epidural kanama birer vakada bir ve diğer bir vakada da iki kez görülmüştür. Subaraknoid kanamanın 6 kez, intraparaknoidal kanamanın ise 8 kez görüldüğü birer vaka vardır. (Tablo 4.21)

**Tablo 4.21.** Vakaların Subdural, Epidural, Subaraknoid Ve İntraraknoidal Kanama Sıklıkları

	Kanama Sıklığı	n	%
Subdural	1	5	3,2
	2	4	2,5
	Kayıp Veri	2	1,3
Epidural	1	1	0,6
	2	1	0,6
	Kayıp Veri	2	1,3
Subaraknoid	1	2	1,3
	2	1	0,6
	6	1	0,6
	Kayıp Veri	2	1,3
Intraraknoidal	1	3	1,9
	8	1	0,6
	Kayıp Veri	2	1,3

Hemofili hastalarında 11 hastada inhibitör pozitif saptanmıştır. Hastaların hepsi erkek vakalardan oluşmaktadır. Bu vakaların tanı yaşları ortalaması  $2,51 \pm 3,78$  yıldır. Bununla birlikte inhibitör oluşma süresi ortalaması  $9,49 \pm 6,5$  yıldır. Ayrıca yedi vakanın hastalık derecesi orta düzeyde, dört vakanın hastalık derecesinin ise ağır düzeydedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.22 incelenebilir.

**Tablo.4.22.** İnhibitör Pozitifliği Vakaların Tanı Yaşı Ve İnhibitör Oluşma Süresi

	En küçük	En büyük	Ort	S
<b>Tanı Yaşı (yıl)</b>	0,08	12	2,51	3,78
<b>İnhibitör Oluşma Süresi</b>	1	18	9,49	6,51

İnhibitör pozitif olan hastaların faktör mazuriyet gününe göre dağılımı incelenmiştir. Vakaların mazuriyet günü 10 ile 275 gün arasında değişmektedir ve ortalaması  $67 \pm 100,29$  gün olarak bulunmuştur. Ayrıca vakaların mazuriyet günü sıklıklarına ilişkin analiz sonuçları Tablo 4.23’de sunulmuştur.

**Tablo 4.23.** İnhibitör Pozitif Olan Hastaların Faktör Mazuriyet Günü Sıklıkları

Mazuriyet Günü	n	%
<b>10</b>	2	18,2
<b>11</b>	1	9,1
<b>15</b>	2	18,2
<b>21</b>	1	9,1
<b>40</b>	1	9,1
<b>206</b>	1	9,1
<b>275</b>	1	9,1
<b>Kayıp veri</b>	2	18,2
<b>Toplam</b>	11	100,0

İnhibitör pozitif hastaların başlangıç titreleri ve son titreleri incelenmiştir. Başlangıçta 2 hastanın düşük titreye, 9 hastanın da yüksek titreye sahip olduğu görülmüştür. Son titreler incelendiğinde ise 2 yüksek titrelili vakanın negatife döndüğü, iki yüksek titreli vakanın ise düşük titreye dönüğü görülmüştür. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.24 incelenebilir.

**Tablo 4.24.** İnhibitör Pozitif Olan Hastaların Başlangıç Titreleri Ve Son Titrelerine İlişkin Sıklık Analizi Sonuçları

Değer	Başlangıç Titre		Son Titre	
	n	%	n	%
<b>Negatif</b>	0	0	2	18,2
<b>Düşük Titre</b>	2	18.2	4	36,4
<b>Yüksek Titre</b>	9	81.8	5	45,5
<b>Toplam</b>	11	100	11	100

**Tablo 4.25.** İnhibitör Pozitif Olguların Özellikleri

Hasta no	Tanı yaşı	FVIII düzeyi (%)	İlk İnhibitör düzeyi	Son inhibitör düzeyi	Faktör maruziyet gün sayısı	Hayatı tehdit eden kanama	Profilaksi
1	0,08	1,3	41	4,65	eksik	-	+
2	0,24	<1	16	17	10	-	+
3	0,39	1,1	3,7	1,3	15	-	+
4	0,66	1	6	6	275	SSS	+
5	0,68	0,7	4,1	4,9	10	-	-
6	0,75	<1	8,8	-	15	İLİOPSOAS	+
7	1	1,1	31	6	40	GİS	+
8	1,26	3,5	20	32	11	-	+
9	2	<1	53,5	15	eksik	-	+
10	2	1	12	-	21	İLİOPSOAS/ GİS	+
11	12	2,4	11,6	4,3	206	İLİOPSOAS/ GİS	+

Çalışmada hemofili A hastalarının primer profilaksi ve sekonder profilaksi oranları incelenmiştir. 4 (%5,7) vakada primer profilaksi görülürken, 41 (%58,5) vakada sekonder profilaksi görülmüştür.

Profilaksi alan hastaların tanılara göre dağılımı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar fibrinojen bozukluğu, FII eksikliği, vWH ve FXI eksikliği olan vakaların profilaksi almadıklarını göstermektedir. Diğer hastalık gruplarında profilaksi alanların oranları Tablo 4.26’te ayrıntılı olarak sunulmuştur. Profilaksi başlanma yaşı ortalamasının  $4.87 \pm 5.57$  yıl olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.26.** Profilaksi Alan Hastaların Tanılara göre Dağılımı

Hastalık Tanısı	n	%
<b>Kombine Faktör Eksikliği</b>	1	33,3
<b>FVII Eksikliği</b>	3	10
<b>FX Eksikliği</b>	3	75
<b>FXIII Eksikliği</b>	1	100
<b>Hemofili A</b>	45	64,3
<b>Hemofili B</b>	6	30

Profilaksi başlananan vakaların hastalık derecesine göre dağılımı incelendiğinde orta şiddette bir hastalığa sahip olanların en yüksek oranları (n= 37, %62,7) oluşturduğu görülmektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.27 incelenebilir.

**Tablo 4.27.** Profilaksi Başlananan Vakaların Hastalık Derecesine Göre Dağılımı

Hastalık Derecesi	N	%
<b>Orta</b>	37	62,7
<b>Ağır</b>	14	23,7
<b>Kayıp Veri</b>	8	13,6
<b>Toplam</b>	59	100

Çalışmada hemofili A hastalarının profilaksi başlanma nedenine göre dağılım oranları incelenmiştir. En yüksek oranı (%62,2) oluşturan neden, hedef eklem ve ayda üçten fazla kanamadır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.28 incelenebilir.

**Tablo 4.28.** Hemofili A Hastalarının Profilaksi Başlama Nedenleri

Profilaksi Başlama Nedeni	n	%
<b>Hayatı tehdit eden kanama</b>	4	8,9
<b>Hedef eklem ve ayda 3 ten fazla kanama</b>	28	62,2
<b>Sık kanama</b>	3	6,7
<b>Ağır hemofili</b>	4	8,9
<b>Menometrorajiye bağlı anemi</b>	1	2,2
<b>Hayatı tehdit eden kanama, hedef eklem ve ayda 3'ten fazla kanama</b>	4	8,9
<b>Hayatı tehdit eden kanama ve sık kanama</b>	1	2,2
<b>Toplam</b>	45	100

Toplam 45 hastaya profilaksi verilmiştir. 10 hastada inhibitör gelişmiştir. Hemofili A hastalarının, profilaksi alan hastalarda inhibitör gelişip gelişmeme oranları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için yapılan Ki-kare analizi sonucunda grupların inhibitör oluşmayan hasta oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

( $\chi^2(1) = 13,89$ ;  $p = .002$ ). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.29 incelenebilir.

İnhibitör gelişimi 11 hemofili A vakasında saptandı. 10 vakanın profilaksi alan, 1 vakada ise kanadıkça tedavi edilen (profilaksi almayan) grupta olduğu görüldü.

**Tablo 4.29.** Hemofili A inhibitör Pozitif Ve Negatif Vakaların Profilaksi Alma Oranları

Hasta Grubu	Profilaksi		Toplam
	Almadı	Aldı	
<b>Hemofili A İnhibitör Negatif</b>	24	35	<b>59</b>
<b>Hemofili A İnhibitör Pozitif</b>	1	10	<b>11</b>

Çalışmada inhibitör pozitif ve negatif olan hemofili A hastalarının profilaksi öncesi yıllık kanama oranına göre dağılımı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar inhibitör pozitif olan vakaların %59,3'ünde kanama olduğunu göstermektedir. İnhibitör pozitif olan vakalarda ise bir kişi profilaksi almamıştır. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.30 incelenebilir.

**Tablo 4.30.** Profilaksi Öncesi Yıllık Kanama Miktarı

	Kanama Miktarı	n	%	
<b>Hemofili A İnhibitör Negatif</b>	1	2	5,7	
	2	2	5,7	
	3	1	2,8	
	4	7	20	
	5	6	17,3	
	6	4	11,5	
	7	3	8,5	
	8	3	8,5	
	9	2	5,7	
	10	2	5,7	
	11	1	2,8	
	14	1	2,8	
	15	1	2,8	
		Toplam	35	100
	<b>Hemofili A İnhibitör Pozitif</b>	2	1	10
3		2	20	
5		2	20	
6		2	20	
7		1	10	
Kayıp Veri		2	20	
	Toplam	10	100	

Çalışmada inhibitör pozitif ve negatif olan hemofili A hastalarının profilaksi sonrası yıllık minimum ve maksimum kanama oranına göre dağılımı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, inhibitör pozitif ve inhibitör negatif olan vakaların ortalama kanama miktarları tablo 4.31’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.31.** Profilaksi Sonrası Ortalama Yıllık Kanama Miktarı

	Kanama Miktarı	n	%
	0	25	71,5
<b>Hemofili A İnhibitör Negatif</b>	1	7	20
	2	2	5,7
	4	1	2,8
	Toplam	35	100
<b>Hemofili A İnhibitör Pozitif</b>	0	3	30
	1	3	30
	2	2	20
	5	1	10
	Kayıp Veri	1	10
	Toplam	10	100

Bu çalışmada eklem kanaması olan hastaların tanılara göre hedef eklem gelişme oranı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar sadece faktör 7 eksikliği olan vakalarda, hemofili A ve hemofili B vakalarında hedef eklem geliştiğini göstermektedir. (Tablo 4.32) Bazı hastalarda birden fazla eklemden hedef eklem gelişmiştir. (Tablo 4.33)

**Tablo 4.32.** Eklem Kanaması Olan Hastaların Tanılara Göre Hedef Eklem Gelişme Oranı

	n	%
<b>FVII Eksikliği</b>	1	3,3
<b>Hemofili A</b>	32	45,7
<b>Hemofili B</b>	2	10

**Tablo 4.33.** Eklemlere Göre Hedef Eklem Gelişme Oranları

Hedef eklem	n	%
<b>Sağ dirsek</b>	6	14,6
<b>Sol dirsek</b>	8	19,5
<b>Sağ diz</b>	10	24,5
<b>Sol diz</b>	8	19,5
<b>Sağ ayak bileği</b>	8	19,5
<b>Sol ayak bileği</b>	1	2,4

Profilaksi alan ve almayan hastaların hedef eklem oranları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için yapılan ki-kare analizi sonucunda grupların hedef eklem oranları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. ( $\chi^2(1) = 27,27$ ; p: .000). Elde edilen sonuçlar ayrıntılı olarak incelendiğinde profilaksi almayan vakalardan yalnızca birisinin sol dizinde hedef eklem oluştuğu görülmüştür. Profilaksi hedef eklem gelişimini engeller ama bu vakalarımızda profilaksi hedef eklem geliştikten sonra başladığı için bu farklılık elde edilmiştir. (Tablo 4.34)

İnhibitör pozitif ve inhibitör negatif olan Hemofili A hastaların toplam hedef eklem oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür,  $p > 0,05$ . (Tablo 4.35)

**Tablo 4.34.** İnhibitör Pozitif Ve Negatif Olup Profilaksi Alan Ve Almayan Hastaların Toplam Hedef Eklem Oranları

	Profilaksi almayan(n)	Profilaksi alan (n)	Toplam
Hemofili A inhibitör pozitif	0	5	5
Hemofili A inhibitör negatif	1	26	27
Toplam	1	31	32

**Tablo 4.35.** Hemofili A İnhibitör Pozitif Ve Negatif Vakaların Hedef Eklem Oranları

Hedef eklem	İnhibitör pozitif		İnhibitör negatif	
	n	%	n	%
Sağ dirsek	6	14,6	0	0
Sol dirsek	6	14,6	2	4,8
Sağ diz	9	22	1	2,4
Sol diz	6	14,7	2	4,8
Sağ ayak bileği	7	17,2	1	2,4
Sol ayak bileği	1	2,4	0	0

Hastalara yapılan sinoviyektomi uygulamasının, vaka türlerine göre dağılımları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre hemofili A inhibitör pozitif vakalardan 7 kişi, hemofili A inhibitör negatif hastalardan ise 3 kişi olmak üzere toplam 10 kişi sinoviyektomi uygulaması almıştır. Ayrıca, eklemlerdeki sinevyektomi oranları incelenmiştir.

Sinoviyektomi oranının en yüksek olduğu eklem sol dirsek (%5,7) iken en düşük olduğu eklem ise sol ayak bileğidir (%1,4). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.36 incelenebilir.

**Tablo 4.36.** Eklemlerdeki Sinoviyektomi Oranları

Sinevyektomi	n	%
<b>Sağ Dirsek</b>	2	<b>14,2</b>
<b>Sol Dirsek</b>	4	<b>28,4</b>
<b>Sağ Diz</b>	2	<b>14,2</b>
<b>Sol Diz</b>	3	<b>21,5</b>
<b>Sağ ayak bileği</b>	2	<b>14,2</b>
<b>Sol ayak bileği</b>	<b>1</b>	<b>7,1</b>



## 5. TARTIŞMA

Hemofili ve diğerk kalıtsal pıhtılaşma faktör eksiklikleri önemli morbiditeye neden olması ve hayat boyu tedavi ihtiyacı olması nedeni ile topluma ciddi mali yük oluşturan önemli sağlık problemleridir. vWH (vWH), hemofili A ve hemofili B en sık görülen kalıtsal kanama diyatezi bozuklukları olup bütün kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinin %95-97'sini oluştururlar (Mannucci ve ark 2004, Singleton ve ark 2010).

Ülkemizde hemofili A, hemofili B ve von Willebrand hastalarının dahil edildiği, erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %68,6'sını hemofili A, %17,6'sı vWH ve %13,7'sini hemofili B hastaları oluşturmaktadır (Çelebi 2016). Çocuk hastaların katıldığı Selvi'nin (2009) çalışmasında ise hastaların %70,4'ü hemofili A, %22,2'si vWH %7,4'ü hemofili B tanısı ile izlenmiştir.

Çalışmamızda hemofili A hastaları %44,6 (n=70), hemofili B %12 (n=20), vWH ise %8,3 (=13) oranında görülmüştür.

Ülkemizde nadir görülen pıhtılaşma bozuklarını içeren çok merkezli pediatrik bir çalışmada en sık görülen hastalık %34 ile FVII eksikliğidir. Aynı çalışmada FVII eksikliğini sırası ile %15,4 ile FV, %14,7 ile FX, %10,3 ile FXIII, %9,6 ile fibrinojen eksikliği izlemiştir (Fışgın ve ark 2012). Yirmi üç yıllık başka bir çalışmada da FVII eksikliği (%73,9) en sık görülmüştür. Aynı çalışmada FX eksikliği %7,8, FXI eksikliği %7,2, fibrinojen eksikliği %5,2, FV eksikliği %3,1, FXIII eksikliği ise %1 oranında görülmüştür (Tuğcu ve ark 2015). Bir başka çalışmada hastaların %46,7'si hemofili A, %16,2'si vWH, %8,6'sı hemofili B tanısı almıştır. Nadir faktör eksikliklerinin sıklığı ise %28,5 olarak saptanmıştır. Bunlar içinde en sık fibrinojen eksikliği (%10,5) ve FVII eksikliği (%7,6) görülmüştür. Diğerk nadir görülen faktör eksiklikleri sırasıyla FXI eksikliği %3,8, FV eksikliği %2,9, FXI eksikliği %3,8, FII eksikliği %1 şeklindedir (Akelma ve ark 2015). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak nadir görülen pıhtılaşma bozuklukları içerisinde en sık görülen hastalık FVII eksikliğidir (%55,5, n=30). FVII eksikliğini, FXI eksikliği (%12,9, n=7), fibrinojen bozukları (%12,9, n=7), ve ile FX eksikliği (%7,4, n=4) izlemektedir.

Çalışmamızda nadir faktör eksiklikleri, hemofli A, hemofili B ve vWH ile birlikte değerlendirildiğinde ilk sırada %44,6 ile hemofili A, ikinci sırada %30 ile FVII eksikliği, üçüncü sırada ise %12,7 ile hemofili B yer almaktadır. FVII eksikliğinin görülmek sıklığının ikinci sırada olması bölgemizde akraba evliliklerinin sık ve FVII eksikliğinin otozomal

resesif geçişli olmasına bağlı olabilir. FVII eksikliğinin vWH'dan daha sık görülmesini, bu iki hastalığın kliniğinin bazen hafif seyirli olmasına bağlı geç tanı almasıyla açıklayabiliriz.

Akelma ve arkadaşlarının (2015) hemofili ve nadir kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinin dahil edildiği çalışmasında hastaların 88'i (%83,8) erkek, 17'si (%16,2) kızıdır. Başka bir çalışmada hastaların %53,12'si erkek, %46,88'i kız olarak bildirilmiştir (Al-Rahal 2018). Araştırmamızda hastaların %78,9'u (n=124) erkek, %21,1'i (n=33) kızıdır. Çalışmamızda, hemofililerin hepsi X'e bağlı resesif geçiş gösterdiğinden erkekti. FXII eksikliği tanılı bir hastamız vardı ve erkekti. FII eksikliği ve FV eksikliği tanılarına sahip vakaların sadece kızlardan oluştuğu, ayrıca FX eksikliği ve FXI eksikliği hastalık tanısına sahip vakalarda kızların sayıca erkeklerden daha fazla olduğu, diğer bütün vakalarda ise erkeklerin sayıca kızlardan daha fazla olduğu görülmektedir. Hemofili A ve B'nin erkeklerde görülmesi, X'e bağlı resesif kalıtıldığı için normaldir. Turner sendromu (45,X0), X kromozomu inaktivasyonu veya akkiz hemofili A gibi durumlarda kızlarda görülebilir. Bizim kız hemofili A ve hemofili B hastamız yoktu. Faktör II ve V eksikliği olgularımızın sadece kız olması, vaka sayısının az olmasına bağlı rastlantısal olarak görülmüş olabilir.

Literatürde kalıtsal faktör eksiklikleriyle ilgili yapılan bir çalışmada ortalama yaş 8.42±8.62 yıldır (Al-Rahal 2018). Bir diğer çalışmada ise ortalama tanı yaşı 4 yıl olarak bildirilmiştir (ner ve ark 2020). şalcıoğlu ve arkadaşları (2018) alışmalarında tanı yaşını ortalama 4,1 yıl olarak not etmişlerdir. Çalışmamızda hastaların tanı yaşları ortalama 3.76±4,13 yıl idi. Literatürde nadir görülen faktör eksiklikleri için ortalama tanı yaşı 2,34 yıl olarak bildirilmiştir (Shetty ve ark 2014). Çalışmamızda nadir görülen faktör eksiklikleri kendi içinde değerlendirildiğinde ortalama tanı yaşı 3,3 yıl olarak saptandı.

Literatürde kalıtsal faktör eksiklikleriyle yapılan çeşitli çalışmalarda, genel olarak kalıtsal kanama bozukluklarında akraba evliliği %63, aile öyküsü %60,5 oranlarında bildirilmiştir (Bostany ve ark 2008, Karimi ve ark 2009). Başka bir çalışmada akrabalık %33,3 aile öyküsünün %48,6 olarak belirtildi (Akelma ve ark 2015). Serimizde ise akraba evliliği %29, pozitif aile öyküsü %38 idi. Otozomal resesif geçiş olması, tanı konulmamış hafif tipler olması, ile akraba evliliklerinin görülme sıklığının ülkelerdeki farklılığı sonuçların değişken olmasına sebep olmaktadır (Montgomery ve ark 2009). Literatürde inhibitör pozitif hemofili A hastalarında aile öyküsü olması ile inhibitör gelişimi arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Peyvandi ve ark 2016). Japonya'da yapılan başka bir çalışmada inhibitör pozitif hemofili A hastalarında aile öyküsü %52,5, inhibitör negatif olanlarda ise %42,6 olarak bildirilmiştir (Shirahata ve ark 2011). Ayrıca alışmamızda

hemofili A tanısı almış olan hastalar, inhibitör olup olmamasına göre ayrı ayrı incelenmiş, elde edilen sonuçlarda inhibitör pozitif hemofili A vakalarında, aile öyküsü oranının %50,8; inhibitör negatif hemofili A vakalarında ise aile öyküsü oranının %45,5 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, inhibitör pozitif hemofili A vakalarda, akrabalık oranının %16,9; inhibitör negatif hemofili A vakalarında ise akrabalık oranının %9,1 olduğu görülmektedir. Gruplar arasında akrabalık oranları açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Kalıtsal faktör eksiklikleri ile ilgili bir çalışmada hemofili A ve hemofil B hastaları hastalık derecesine göre değerlendirilmiştir. Hemofili A hastalarının %18,4'ü ağır, %51'i orta ve %30,6'sı hafif formda bildirilmiştir. Aynı çalışmada hemofili B hastalarının, %33,3'ü orta, %66,7'si hafif formda olduğu kaydedilmiştir (Akelma ve ark 2015). İran'da yapılan 287 vakalık bir çalışmada hemofili A hastalarının % 49,8 'i ağır ,%20,6 'sı orta ve %29,6' sı hafif hemofili olarak bildirilmiştir (Mansouritorghabeh ve ark 2012). Çalışmamızda da hemofili A hastalarının %20'si ağır, %54'ü orta, %25'i hafif formda idi. Hemofili B hastalarımızın da %15'i ağır, %30'u orta ve %55'i hafif formdadır. Bulgularımızı literatür ile benzerlik göstermektedir.

Hemofili hastalarının çoğunda ilk başvuru şikayetleri ciltte kolay morarma (ekimoz), ağız içine kanama, eklem kanamaları ve kas içine olan kanamalardır (Montgomery ve ark 2009). Ağır hemofililerde spontan kanama sık görülürken, orta ve hafif hemofilide genellikle travma veya cerrahi işlem sonrası kanama görülmektedir (Aledort ve ark 2001). vWH ise kanama yerleri sıklık sırasına göre burun kanaması, ekimoz, menoraji, diş çekimi sonrası kanama, dişeti kanaması gibi mukozal kanamalar şeklindedir. Nadiren gastrointestinal sistem kanaması veya hemartoz görülebilir (Fışgın ve ark 2012). Bir çalışmada hemofili A hastaların ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde hemofili A hastalarının %32'sinde eklem içi kanama %29'unda ekimoz ve hematoma olduğu bildirilmiştir (Karaman ve ark 2015). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise en sık görülen ilk başvuru şikâyeti ekimoz olarak bildirilmiştir (Selvi 2009). Vakalarımızda hemofili A hastalarında en sık görülen başvuru şikâyeti %35,7 ile ekimoz iken, hemofili B hastalarımızda ise %20 ile hemartroz idi. Literatürde kalıtsal faktör eksiklikleriyle yapılan bir çalışmada hastalarda en sık görülen başvuru şikâyet ekimoz olarak bildirilmiştir (Al-Rahal 2018). Çalışmamızda da tüm hastalarımızın hepsi değerlendirildiğinde en sık görülen başvuru şikâyeti ekimozdur.

Kalıtsal faktör eksiklikleri ile yapılan bir çalışmada ilk başvuru şikâyeti santral sinir sistemi kanaması olan hasta oranı %3,8 olarak bildirilmiştir (Akelma ve ark 2015).

Çalışmamızda da ilk başvuru şikâyeti santral sinir sistemi kanaması olan hasta oranımız %5,1'dir. Başvuru şikâyeti SSS kanaması olan hasta gruplarımız; fibrinojen bozukluğu, FVII eksikliği, hemofili A, hemofili B ve kombine faktör eksikliği olan hastalarımızdan oluşmaktadır.

Kanama bozukluğu olan hastalarda iliopsoas kanaması, morbidite ile önemli ölçüde ilişkili olan potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur (Ashrani 2003). Balkan ve arkadaşlarının (2005) 146 kişilik çalışmasında iliopsoas kanama sıklığı hemofili A'da %5,6, hemofili B'de %5 olarak bildirilmiştir. Sekiz hemofilide 14 iliopsoas kanama epizodu tespit edilmiştir. Üç hastada (%37) bir, dördünde (%50) iki ve bir hastada (%13) üç kanama epizodu tespit edilmiş. Biri hariç hepsi ağır tip hemofili olan hastaların %25'inde yüksek titreli inhibitör tespit edilmiş ve profilaksi alan hiçbir hastada iliopsoas kanaması görülmemiştir. Ashrani'nin (2003) konjenital faktör eksikliği ile ilgili çalışmasında 297 hastada, iliopsoas kanama sıklığını hemofili A'da %12,3, ağır hemofili A'da %15,2, hemofili B'de %13,6, ağır hemofili B'de %8,6, vWH'da %1,8 olarak bildirmiştir. Başka bir çalışmada, iliopsoas kanaması hemofili A'da %21 olarak saptanmıştır. Hafif hemofili A, hemofili B ve vWH'de iliopsoas kanamasına rastlanmamıştır (Selvi ve ark 2009). Çalışmamızda 157 vakada 18 (%11) hastada iliopsoas kanaması olmuştur. 14 (%77) hasta hemofili A, 2 (%11) hasta hemofili B, 1 (%5,5) hasta vWH, 1 (%5,5) hasta FX eksikliğidir. Serimizde hemofili A hastalarının iliopsoas kanama sıklığı %20, ağır hemofili hastalarının %14,2, hemofili B hastalarının %5 olarak saptandı. 14 hemofili A hastasının 2'si (%14) ağır hemofili diğerleri orta dereceli hemofili idi. Hafif tip hemofili hastalarında iliopsoas kanaması görülmedi. İliopsoas kanamalı hemofili A hastalarının dokuzunda bir, üçünde iki, birinde üç ve birinde ise sekiz kanama atağı olmuştur. Bu hastaların üçü (%21) inhibitör pozitif hastalardan oluşmaktadır. İnhibitör pozitif hastaların hepsi yüksek titreli inhibitör seviyesine sahipti. Hemofili B hastalarının ikisinde iliopsoas kanaması vardı. Bu hastalardan biri ağır tipte diğeri orta derecede hemofili idi.

Ülkemizde nadir faktör hastalarıyla ilgili yapılan 23 yıllık deneyimi yansıtan 192 vakalık bir çalışmada gastrointestinal kanaması olan hasta oranı %3,8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma FVII eksikliği ve fibrinojen eksikliği olan hastalarda gastrointestinal kanama görülmüştür (Tuğcu ve ark 2015). Başka bir çalışmada hemofili A hastalarının %4,8'inde gastrointestinal kanama bildirilmiştir (Karaman ve ark 2015). Başka bir çalışmada gastrointestinal kanama sıklığı tüm hemofili A hastalarında %10,5, ağır hemofili A'da %8,3,

orta hemofili A'da %25 olarak bildirilmiş (Selvi ve ark 2009). Çalışmamızda hastalarımızın 22'sinde (%14) gastrointestinal kanama görülmüştür. Bu hastalar hemofil A (n=10), vWH (n=5), FVII eksikliği (n=4), FX eksikliği (n=1), fibrinojen bozukluğu (n=1), kombine faktör eksikliği (n=1) tanılı hastalarımızdan oluşmaktadır. Hemofili A hastalarımızın %14'ünde gastrointestinal kanama görülmüştür. Ağır hemofililerin %14'ünde orta hemofililerin %13'ünde ve hafif dereceli hemofili hastalarımızın %16,6'sında gastrointestinal kanama görülmüştür. Bu hemofili A hastalarının üçü inhibitör pozitif olarak saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan 403 kişilik konjenital faktör hastalarıyla ilgili yapılan bir çalışmada santral sinir sistemi kanama sıklığı %4,96 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki nadir görülen faktör eksiklikleri ayrı değerlendirildiğinde, santral sinir sistemi kanaması görülme sıklığı %9,34 olarak bildirilmiştir. Afibrinojenemide ve ciddi FX ve FVII eksikliklerinde tekrarlayan santral sinir sistemi kanaması olduğu bildirilmiştir (Öner ve ark 2020). Fışgın ve arkadaşlarının (2012) nadir faktör hastalıkları ile yaptığı 156 kişilik çalışmada santral sinir sistemi kanaması görülen hasta oranı %15 olarak bildirilmiştir.

Selvi'nin yaptığı çalışmada hemofili A'da santral sinir sistemi kanama sıklığı %21 olarak bildirilmiştir (Selvi 2009). Tuğcu ve arkadaşlarının yaptığı nadir faktör hastalıkları ile ilgili çalışmada santral sinir sistemi kanama sıklığı %14,4 olarak bildirilmiştir (Tuğcu ve ark 2015). Ülkemizde yapılan tüm faktör eksikliklerini kapsayan bir çalışmada santral sinir sistemi kanama sıklığı %16,5 olarak bildirilmiştir (Şalcıoğlu ve ark 2018).

12 yıllık deneyimi yansıtan bir çalışmada konjenital koagülasyon faktör eksikliği olup, intrakranial kanama ile başvuran 66 hasta incelenmiş. Bu hastaların %82'si hemofil A ve B, %3'ü vWH %15'i nadir görülen faktör eksikliklerinden (afibrinojenemi, FV, FVII, FX, FXI) oluştuğu bildirilmiştir. Bu çalışmada kanama yerleri açısından değerlendirilmiş ve subdural %48, intraserebral %48, subaraknoid kanama %4 olarak bildirilmiştir. Hemofili A hastaları inhibitör gelişimi açısından takip edilmiş; 47 hemofili hastasının 40'ı hayatta kalmış, hemofili A hastalarının %50'sinde inhibitör gelişimi olmuş. İntrakraniyal hemoraji yönetimi, yoğun bir maruziyeti temsil eden yüksek doz faktör replasman tedavisini içerir. Hemofili A'da yüksek doz faktör replasmanının inhibitör gelişimi için bir risk faktörü olduğu not edilmiştir (Chalmers ve ark 2018). Literatürde yapılan 9 yıllık bir çalışmada (n=457) intrakraniyal hemoraji görülme sıklığı %11 olarak bildirilmiştir. Çalışma gruplarını hemofili, vWH, FX eksikliği, FXIII eksikliği, FV eksikliği olan hastalar oluşturmaktadır. Kanama yerleri açısından kanama epizodları değerlendirilmiş intraparakranial kanama %68, subdural kanama %26, subaraknoid kanama %3,5 ve serebellar kanama %1,7 olarak

bildirilmiştir (Mishra ve ark 2008). Japonya’da yapılan bir çalışmada inhibitör pozitifliği olan hastaların santral sinir sistemi kanama oranına bakılmış ve bu oran %10,2, inhibitör negatiflerde ise %19,5 olarak bildirilmiş (Shirahata ve ark 2011).

Çalışmamızda toplam 16 (%10,2) hastada SSS kanaması görülmüştür. SSS kanaması görülen hastalıklar: hemofili A ve B, fibrinojen bozukluğu, FVII eksikliği, FX eksikliği, FXIII eksikliği ve kombine faktör eksikliğidir. Hemofililerin %7,7’sinde; nadir faktör eksikliklerinin %13’ünde SSS kanaması görülmüştür. Nadir faktör eksikliklerinde SSS kanama oranımız literatür ile uyumlu iken; hemofililerde görülme sıklığı çalışmamızda daha az bulunmuştur. Bu durum vaka sayısının azlığı ve ağır hemofililerde profilaksi alma oranımızın yüksek olması ile açıklanabilir.

Serimizde dört hemofili A hastasında SSS kanaması görülmüştür. Bu hastalardan sadece birinde inhibitör pozitifleşmiştir. Literatürden farklı olarak SSS kanaması ile inhibitör oluşumu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebi olarak da literatürden farklı olarak hemofili hastalarımızda daha az SSS kanaması olduğu düşünülmektedir. 401 hemofili hastasını kapsayan bir çalışmada SSS kanaması olan 45 kanama atağının %26,7 ‘si subdural, %15,5 ‘u subaraknoid, % 8,9 ‘u epidural, % 4,4 intraserebral, % 2,2’ si intraventriküler , %42,3 ü birden fazla yerde kanam olarak bildirilmiştir (Antunes ve ark 2003). Hastalarımız kanama yeri açısından değerlendirildiğinde; toplam 37 atak görülmüştür. Bu 37 atağın %35’i subdural kanama, %29’u intraserebral, %27’si subaraknoid, %8,1 epidural kanama olarak görülmüştür.

Hemofili A’da hastaların %30’unda önemli bir komplikasyon, FVIII aktivitesini inaktive eden ve replasman tedavisini geçersiz kılan alloantikörlerin (inhibitörlerin) ortaya çıkmasıdır (Darby ve ark 2004, Walsh ve ark 2015). Hemofili A’da faktör VIII’e karşı inhibitör antikor oluşumu için risk faktörleri; rezidüel plazma FVIII konsantrasyonu ve gen mutasyonu gibi değiştirilemeyen hastayla ilişkili faktörleri içerir. (Gouw ve ark 2007). Hemofililerde inhibitör oluşumu literatürde bakıldığında Windyga ve arkadaşları (2006) 2269 hemofili hastası ile yaptıkları bir çalışmada inhibitör gelişimini tüm hemofili A’da %8, ağır hemofili A’da %13,5, hemofili B olgularında %0,6 olarak bildirmişlerdir. Kavaklı ve arkadaşlarının (2006) yaptığı 1226 kişilik bir çalışmada hemofili A’da %11,2, ağır hemofili A’da %15,8, hemofili B hastalarında %1,9, vWH’da ise %1,5 olarak bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada hemofili A hastalarının %12’sinde inhibitör saptandığı bildirilmiştir (Akelma ve ark 2015). Ülkemizde yapılan 17 yıllık başka bir çalışmada hemofili A hastalarında inhibitör pozitifliği sıklığı %9,6 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada inhibitör

gelişen hastaların hepsinin ağır hemofili olduğu ve inhibitör gelişimi ortalama olarak 20-30 faktör kullanım günü arasında saptandığı bildirilmiştir (Karaman ve ark 2015). Şalcıoğlu ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada ise hemofili A hastalarında inhibitör pozitifliği sıklığı %5,2 olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada (n=184) hemofili A hastalarının %26,8'inde inhibitör pozitif saptandığı ve hastaların %90,2'si ağır hemofil %9,8'i orta dereceli hemofili olduğu bildirilmiştir (Shirahata ve ark 2011). Literatürde yapılan 721 kişilik başka bir çalışmada hastaların %22'sinde inhibitör pozitifliği saptandığı ve vakaların %80'i yüksek titreli inhibitöre sahip olduğu bildirilmiştir (Mancuso ve ark 2012).

Araştırmamızda hemofili A tanılı 70 hastanın 11'inde (%15,7) inhibitör pozitifliği saptanmıştır. Hemofili A hastalarımızda inhibitör gelişim yaşı en küçük 1 yaş en büyük 18 yaş idi. Hemofili B hastalarında inhibitör pozitifliği tespit edilmemiştir. İnhibitör pozitif olan 11 hemofili A hastasının 4'ü (%36) ağır hemofili, geriye kalan 7'si (%64) orta dereceli hemofili idi. Hastalarımızın faktör maruziyet günleri 10 ile 275 gün arasında değişmekteydi. Bir hastada 206, bir hastada ise 275 gün faktör maruziyet günü sonrası inhibitör pozitif tespit edilmişti. Hastalarımızın başlangıç inhibitör titreleri iki hastada (%19) düşük, dokuz (%81) hastada yüksek titrede saptandı. Bulgular literatür ile örtüşmekte idi.

Karaman ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada hemofili A hastalarında primer profilaksi oranı %2, sekonder profilaksi oranı %48'dir ve bu hastaların sekiz (%9,6) tanesinde inhibitör pozitifliği saptanmış; hemofilik artropatinin 17 hastada geliştiği ve bunların sekiz tanesine radyoaktif sinovektomi uygulanmıştır. Şalcıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı tüm faktör eksikliklerini kapsayan çalışmada primer profilaksi oranı %4,3 ve hepsi hemofili A hastası olup hemofili A hastalarının %7,4'ünü oluşturmaktadır aynı çalışmada sekonder profilaksi oranı hemofililerde %24,8 ve nadir faktör eksikliklerinde ise %5,1 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada profilaksi alan nadir faktör eksiklikleri; fibrinojen eksiklikleri, FV, FVII ve FX olarak bildirilmiştir (Şalcıoğlu ve ark 2018).

Almanya 'da yapılan bir çalışmada erken yaşta başlanan profilaksinin inhibitör gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir (Kurnik ve ark 2010). Vakalarımızda tüm hastaların profilaksi oranı %37,5'tir. Profilaksi verilen hasta grubu hemofili A, hemofili B, FVII, FX, FXIII eksikliği ve kombine faktör eksikliği olan hastalardan oluşmaktadır. Hemofili A tanılı 70 hastanın 45'i (%64) profilaksi almakta idi. Profilaksi alan hemofili A hastalarının 4'ünün (%8,8) primer profilaksi, 41'unun (%91,2) sekonder profilaksi şeklinde başladığı görüldü. Toplam 45 hastaya profilaksi verilmiştir. 10 hastada inhibitör gelişmiştir. Hemofili A

hastalarının, profilaksi alan hastalarda inhibitör gelişip gelişmeme oranları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için yapılan Ki-kare analizi sonucunda grupların inhibitör oluşmayan hasta oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. ( $\chi^2(1) = 13,89$ ;  $p < 0.01$ ). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da profilaksi almanın inhibitör gelişimi sıklığı azalttığı yönündedir.

Hastalarımız hedef eklem gelişimi yönünden incelendiğinde FVII eksikliği, hemofili A ve hemofili B hastalarımızda hedef eklem geliştiği görülmüştür. Hemofili A hastalarımızın %45,7'sinde, hemofili B hastalarımızda %10 ve FVII eksikliği olan hastalarda %3,3 olarak belirlenmiştir. Toplam 10 hastamızda sineviyektomi yapılmıştır. Bu hastaların hepsi hemofili A hastalarından oluşmaktadır. Sineviyektomi olan yedi hasta, inhibitör pozitif hemofili A hastalarıdır. Sineviyektomi oranının en yüksek olduğu eklem sol dirsek eklemidir.

Ülkemizde nadir görülen faktör eksiklikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada afibrinojenemi hastası olan 14 (%3) olarak saptanmış. Hastaların 8'i erkek 6'sı kız olarak bildirilmiş. Hastalık derecesi 2 hastada hafif, 4 hastada orta, 8 hastada ağır olarak saptanmış. En sık görülen kanama tipi burun kanaması, ağız içi kanama olarak belirlenmiş (Şalcıoğlu ve ark 2018). Başka bir çalışmada 7'si kız ,8'i erkek olmak üzere 15 (%9,6) hasta bildirilmiş. En sık görülen kanama tipi ekimoz, travma sonrası kanam ve SSS kanması olarak saptanmış. 11 hastada akrabalık, 9 hastada aile öyküsü bildirilmiş. 4 hastada SSS kanması görülmüş (Fısgın ve ark 2012). Diğer bir çalışmada 24'ü ağır formda olmak üzere 39 (%12) afibrinojenemi hastası bildirilmiş. En sık başvuru şikayeti ekimoz, ağız içi kanama, burun kanaması ve menoraji olarak saptanmış. 4 hastada SSS kanaması bildirilmiş. Sadece 1 hastada eklem kanaması olmuş (Shetty ve ark 2014). Çalışmamızda afibrinojenemi hastası olan 7 (%4,5) hastamız vardı. Hastalık derecesi 1 hastada hafif, 1 hastada orta, diğer 5 hastada ağır formda idi. 2 hasta kız ,5 hasta erkek cinsiyetteydi. Ortalama tanı yaşı 3,5 yıldır. 3 hastada akrabalık öyküsü, 2 hastada aile öyküsü vardı. En sık görülen başvuru şikayeti göbekten kanama idi. En sık görülen kanama tipi burun kanaması, ağız içi kanama ve menoraji olarak saptandı. 1 hastada GİS kanaması, 2 hastada SSS kanaması görüldü. Hastalarda eklem kanaması görülmedi.

Hindistan'da yapılan 321 kişilik bir çalışmada FII eksikliği olan 7 vakanın 3 'ü ağır 4'ü hafif dereceli bildirilmiş. Ağır olan 2 vakada SSS kanaması saptanmış. Diğer kanama türleri; burun kanaması, ağız içi kanama, ekimoz ve GİS kanama olarak bildirilmiş (Shetty ve

ark 2014). Türkiyede yapılan 481 kişilik bir çalışmada, FII eksikliği biri ağır biri hafif formda olan 2 (%0,07) hasta bildirilmiş. Hastalarda ağız içi kanama, burun kanaması, ekimoz tipi kanamalar olmuş. (Şalcıoğlu ve ark 2018) Türkiyede yapılan başka bir çalışmada FII eksikliği olan ağır formda 1 (%0,5) hasta bildirilmiş. Beş yaşından sonra tanı almış. Hastada ekimoz, burun kanaması ve ağız içi kanamaları olduğu bildirilmiş. Hayatı tehdit eden kanaması olmamış. Profilaksi ihtiyacı olmamış (Tuğcu ve ark 2015). Çalışmamızda FII eksikliği olan 1 (%0,6) hastamız vardı. Ağız içi kanama şikayeti ile başvurmuştu. 4 yaşında tanı almıştı Tanı anı hastalık derecesi hafif düzeyde idi. Ailede akrabalık öyküsü vardı ama ailede hastalık öyküsü yoktu. Bir kez eklem kanaması, birden fazla burun kanaması ve ağız içi kanaması olmuştu. Profilaksi almıyordu. Hayatı tehdit eden kanaması olmamıştı.

Nadir görülen faktör eksiklikleri ile ilgili Fıışgın ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada en sık görülen grup FVII eksikliği olarak 53 (%34) hasta bildirilmiş. 19 (%34,6) ‘u kız, 34 (%65,4) ‘ü erkek olarak saptanmış. Ortalama tanı yaşı 6 yıl olarak bildirilmiş. En sık görülen kanama türleri; burun kanaması, ekimoz ağız içi kanama olarak bildirilmiş. 7 hastada SSS kanaması olmuş. Profilaksi alan 1 hasta varmış (Fıışgın ve ark 2012). Şalcıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 481 kişilik çalışmada FVII eksikliği olan 185 (%38,4) hasta bildirilmiş. Hastaların 124 (%67)’ü erkek, 61(%33)’i kız olara saptanmış. Profilaksi alan 5 hasta bildirilmiş (Şalcıoğlu ve ark 2018). Türkiye’de sadece nadir faktör eksiklikleri ile yapılan başka bir çalışmada FVII eksikliği tanılı hasta oranı %74 (n:142); %69’u erkek %31’i kız olarak bildirilmiş. Semptom veren grupta en sık kanama türü ekimoz, burun kanaması ve ağız içi kanama olarak bildirilmiş. Asemptomatik vakalarda en sık başvuru nedeni ameliyat öncesi alınan tetkiklerde bozukluk olması olarak saptanmış. 10 hastada SSS kanaması, 7 hastada GİS, 9 hastada eklem kanaması bildirilmiş. Hastalarda iliopsoas kanaması bildirilmemiş. Profilaksi alan 5 hasta bildirilmiş (Tuğcu ve ark 2015).

Çalışmamızda FVII eksikliği olan 30 (%19,1) hastamız vardı. Hemofili A’dan sonra en fazla olan hasta grubumuzdu. Hastaların %53,3 ‘ü erkek %46,7’si kızdı. Ortalama tanı yaşı 5,24 yıldı. Hastaların %40’ında akrabalık öyküsü, %16,7’ sinde aile öyküsü mevcuttu. FVII eksikliği olan hastaların en sık başvuru sebebi ameliyat öncesi alınan koagülasyon test bozukluğudur. 3 hastada SSS kanaması, 4 hastada GİS kanaması vardı. İliopsoas kanaması olan hasta yoktu. Profilaksi alan 3 hasta vardı. Hedef eklem 1 hastada gelişmişti.

Nadir faktör eksiklikleri ile yapılan bir çalışmada 23 (%14,7) hastada FX eksikliği saptanmış. Hastaların 13’ü erkek, 10’u kız olarak bildirilmiş. Ortalama tanı yaşı 9 ay olarak

saptanmış. En sık görülen kanama tipi ekimoz, burun kanaması ve kas içi kanam olarak belirlenmiş. 6 hastada akrabalık 4 hastada aile öyküsü saptanmış. 4 hastada SSS kanaması bildirilmiş. 1 hastaya profilaksi başlanılmış (Fısgın ve ark 2012). Çalışmamızda FX eksikliği olan 4 (%2,5) hasta vardı. Hastaların 3'ü kız 1'i erkekti. Ortalama tanı yaşı 3,4 yıldı. 3 hastada akrabalık ,1 hastada aile öyküsü vardı. 1 hastada iliopsoas kanaması, 1 hastada GİS kanama, 1 hastada SSS kanaması saptandı. 1 hastada birden fazla eklemde kanama saptandı ama hedef eklem saptanmadı. 3 hasta profilaksi almaktaydı.

Tuğcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14 (%7,3) hastada FXI hastalığı saptanmış. Hastaların 9 'u erkek 5'i kız olarak bildirilmiş. Hastaların yarısında akrabalık varmış. 4 hastada aile öyküsü saptanmış. Hastalarda en sık görülen kanama tipi ekimoz, burun kanaması ve ağız içi kanama olarak bildirilmiş. Hastalarda hayatı tehdit eden kanama görülmemiş. Hastaların profilaksi ihtiyacı olamamış (Tuğcu ve ark 2015). Sadece nadir faktör eksikliği tanılı hastalarda yapılan çalışmada 14 (%9) hastada FXI hastalığı saptanmış. Hastaların en sık başvuru nedeni cilt altı kanamaları ve ameliyat öncesi alınan koagülasyon test bozukluğu olarak saptanmış. eklem kanaması ve hayatı tehdit eden kanama görülmemiş. Profilaksi verilmemiş (Shetty ve ark 2014). Çalışmamızda FXI eksikliği olan 7 (%4,5) hasta vardı. Hastaların 3'ü erkek 4'ü kız idi. Ortalama tanı yaşı 5,3 yıl olarak saptandı. 4 hastada akrabalık öyküsü 1 hastada aile öyküsü vardı. En fazla başvuru sebebi burun kanaması ve sebebi ameliyat öncesi alınan koagülasyon test bozukluğu olarak saptandı. Hastalarda en sık görülen kanama tipi burun kanamasıydı. Hastalarda hayatı tehdit eden kanama ve eklem kanaması yoktu. Hastaların takibinde profilaksi ihtiyacı olmadığı görüldü.

Fısgın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FXIII eksikliği olan 16 (%10,3) hasta bildirilmiş. En sık görülen kanama tipi ağız içi kanama, burun kanaması ve SSS kanaması olarak saptanmış. 9 hastada akrabalık, 5 hastada aile öyküsü varmış. 4 hastada SSS kanaması görülmüş 2 hastaya profilaksi başlanılmış (Fısgın ve ark 2012). Başka bir çalışmada FXIII eksikliği olan 2 (%0,7) hasta bildirilmiş. İki hastada erkek cinsiyette ve faktör düzeyi <%5 olarak bildirilmiş. Her iki hastada da hayatı tehdit eden kanama görülmüş. Hastalara profilaksi verilmemiş (Şalcıoğlu ve ark 2018). Çalışmamızda FXIII eksikliği olan erkek bir hastamız vardı. Akrabalık öyküsü vardı, aile öyküsü yoktu. Başvuru şikayeti ekimozdu. Eklem kanaması yoktu. Hayatı tehdit eden kanama olarak SSS kanaması vardı. Profilaksi alıyordu.

Tüm hasta grubumuzda 157 hastadan sadece 2 hasta ex olmuştur. Ex olan hastalardan biri hemofili A diğer hasta ise kombine faktör eksikliği tanısı ile takip edilmekteydi.

Sonuç olarak ülkemizde hemofili A ve B hastaları için kas eklem kanamaları ve inhibitör gelişimi halen önemli bir problemdir. Profilaksi tedavisinde hasta uyumu çok önemlidir. Konjenital kanam bozukluğu olan hastaların düzenli bir şekilde aile ile işbirliği içerisinde takip olması gerekir.



## 6. SONUÇLAR

1-Çalışmadaki 157 hastanın %44,6'sı (n=70) hemofili A, %19,1'i (n=30) FVII eksikliği, %12,7'si (n=20) hemofili B, %8,3'ü (n=13) vWH, %4,5'u (n=7) fibrinojen bozukluğu, %4,5'u (n=7) FXI eksikliği, %2,5'u (n=4) FX eksikliği, %1,9 (n=3) kombine faktör eksikliği, %0,6'sı (n=1) FII eksikliği, %0,6'sı (n=1) FV eksikliği, %0,6'sı (n=1) FXIII eksikliği tanıli hastalardan oluşmaktadır. FVII eksikliği ile takip edilen hasta sayımız hemofili A'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır.

2- Hemofili A tanısı ile izlenen 70 hastanın 14'ü (%20) ağır, 38'i (%54,3) orta, 18'i (%25,7) hafif tip hemofiliydi. Hemofili B tanısıyla izlenen 20 hastanın 3'ü (%15) ağır, 6'sı (%30) orta, 11'i(%55) hafif tip hemofiliydi

3-Hastaların 33 (%21) kız ve 124 (%79) erkektir. Hemofili A ve hemofili B hastalarının hepsi erkek, FII eksikliği, FV eksikliği ve FXIII eksikliği tanıli birer hasta olup hepsi kızdır. Ayrıca FX eksikliği ve FXI eksikliği hastalık tanısına sahip vakalarda kızların sayısı erkeklerden daha fazla olduğu, diğer bütün vakalarda ise erkeklerin sayıca kızlardan daha fazladır.

4-Hastaların ortalama yaşı  $3,76 \pm 4,13$  yıldır. Tanı alma yaşı en düşük olan grup fibrinojen bozukluğu, FVII eksikliği ve hemofili A iken en yüksek olan grup ise Hemofili B idi.

5-Aile öyküsü en yüksek olan grup hemofili B hastalarıydı. Aile öyküsü pozitif olan hasta oranı Hemofili A'da %50, hemofili B'de %55 idi.

6-Hastalarda en sık görülen ilk başvuru şikayeti % 22,9 ile ekimozdu. İlk başvuruda santral sinir sistemi kanaması olan hasta sayısı 8 (%5) idi. İlk başvuruda santral sinir sistemi kanaması olanlar Fibrinojen bozukluğu, kombine faktör eksikliği, FVII eksikliği, hemofili A ve hemofili B tanıli hastalardı.

7- Hastalar hayatı tehdit eden kanamalar açısından değerlendirildiğinde iliopsoas kanaması 18 hastada, gastrointestinal kanama 22 hastada, santral sinir sistemi kanaması 16 hastada olmuştur. Hastalarımızda hayatı tehdit eden kanamalar hemofili A'da inhibitör pozitif ve negatif olan hastalar için ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktur.

8-Hemofili A hastalarının %15'inde (=11) inhibitör pozitifdir. İnhibitör oluşma süresi ortalaması  $9,49 \pm 6,51$  yıldır. Yedi vakanın i orta dereceli hemofili, dört vakanın hastalık derecesi ise ağır düzeydeydi. İnhibitör pozitif olan hastaların faktör mazuriyet günü 10 ile 275 gün arasında değişmektedir ve ortalaması  $67 \pm 100,29$  gündür.

9-Tüm hastalar içinde 59 hasta profilaksi alıyordu. Hemofili A 45 hasta, hemofili B 6 hasta, FVII eksiliği 3 hasta, FX eksikliği 3 hasta, FXIII eksikliği 1 hasta, kombine faktör eksikliği 1 hasta profilaksi alıyordu.

10-Hemofili A hastalarında en fazla profilaksi başlanma nedeni ayda üçten fazla eklem kanaması olması ve hedef eklem oluşması idi.

11-Hemofili A hastalarının 4'ü (%5,7) vakada primer profilaksi, 41'i (%58,5) vakada sekonder profilaksi alıyordu.

12-Inhibitör pozitif olan hastaların %59,3'ünün profilaksi alıyordu, inhibitör negatif olan hastaların %90,9'unun profilaksi alıyordu. Ki-kare analizi sonucunda grupların profilaksi alma oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmüştür ( $\chi^2(1) = 4.03$ .  $p < .05$ ). Hemofili hastalarında profilaksi almak inhibitör gelişme sıklığını azaltmıştır.

13-Hemofili A'da 32 hastada hemofili B'de 2 hastada ve FVII eksikliği olan 1 hastada hedef eklem gelişmiştir.

14-Toplam 10 hemofili A hastası sinevyektomi olmuştur. Sinevyektomi olan 7 hasta inhibitör pozitif hastalardır. Sinevyektomi oranı en yüksek olan eklem sol dirsektir.

15-Takip süresince mortalite oranımız %1,27 (n=2) idi.

## 7. KAYNAKLAR

- Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, Leebeek FWG, Carcao M, Kouides P, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1585-9.
- Acharya SS and Sarangi SN. Disorders of coagulation. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology.* 6th ed. London: Academic Press; 2016. p. 279-333.
- Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM, North American Rare Bleeding Disorder Study Group. Rare bleeding disorder registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost.* 2004;2(2):248-56.
- Acharya SS, Dimichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia.* 2008;14(6):1151-8.
- Acharya SS, Kaplan RN, Macdonald D, Fabiyi OT, DiMichele D, Lyden D. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. *Blood.* 2011;117(8):2484-93.
- Acharya SS. Hemostatic disorders. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology.* 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2011. p. 378-418.
- Aledort LM, Green D, Teitel JM. Unexpected bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:306-21.
- Al-Rahal NK. Inherited Bleeding Disorders in Iraq and Consanguineous Marriage. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018;12(4): 273–81.
- Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders – experience from one centre. *Haemophilia.* 2003;9(6):721-6.
- Antonarakis SE, Youssoufian H, Kazazian Jr HH. Molecular genetics of hemophilia in man (factor VIII deficiency). *Mol Biol Med.* 1987;4(2):81-94.
- Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59(3):287-305.

- Antunes S. V., Vicari P., Cavalheiro S. , Bordin J. O. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia*. 2003;9(5):573-7.
- Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*.2005;11(5):463-7.
- Barnes C, Rudzki Z, Ekert H. Induction of immune tolerance and suppression of anaphylaxis in a child with haemophilia B by simple plasmapheresis and antigen exposure. *Haemophilia*. 2000;6(6):693-5.
- Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
- Brenner B. Hereditary deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors. *Thromb Haemost*. 2000;84(6):935-6.
- Brown DL, Kouides PA. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1176-82.
- Budde U, Piecoirka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(5):514-21.
- Cafuir LA, Kempton CL. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(10):303-13.
- Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20(4):99-105.
- Castaman G, Linari S. Pharmacokinetic drug evaluation of recombinant factor VIII for the treatment of hemophilia A. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(2): 143-51.
- Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, MathiasM, Payne J, Richards M. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003-2015: A national cohort study. *Haemophilia*. 2018;24(4):641-47
- Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, Kan SW, Giangrande PLF, Collins PW etal. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004;2(7):1047-54.

- Davie EW, Kulman JD. An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(1):3-15.
- El-Bostany EA, Omer N, Salama EE, El-Ghoroury EA, Al-Jaouni SK. The spectrum of inherited bleeding disorders in pediatrics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(8):771-5.
- Escobar MA, Key NS, Roberts HR. Hemophilia A and hemophilia B. In: Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Lichtman MA, Kipps MJ, Prchal JT, editors. *Williams Hematology*. US: The McGraw-Hill Companies; 2010. p. 3199-236.
- Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005; 11(1):43-8.
- Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(5):571-6.
- Franchini M, Santoro C, Coppola A. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. *Thromb Haemost.* 2016; 116(1):201-3.
- Fışgın T, Balkan C, Celkan T, Kılınç Y, Türker M, Timur C. Rare coagulation disorders: A retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Turk J Hematol* 2012;29:48-54
- Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648-54.
- Gouw SC, Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donade S. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;368(3):231-9.
- Ginsburg D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1561-8
- Goodeve AC, Peake IR. Diagnosis of hemophilia A and B carriers and prenatal diagnosis. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R, editors. *Haemophilia*. London: Chapman & Hall; 1977. p. 63-74.

- Greene WB, McMillan CW. Nonsurgical management of hemophilic arthropathy. Instr Course Lect. 1989; 38:367-81.
- Greene WB, Yankaskas BC, Guilford WB. Roengenographic classifications of hemophilic arthropathy. Comparison of three systems and correlation with clinical parameters. J Bone Joint Surg Am. 1989; 71(2):237-44.
- Gringeri A. Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products. Blood Transfus. 2011; 9(4): 366-70.
- Heijnen L. The impact of physical therapy and rehabilitation for hemophilia. V. Ege hemofili günleri 10.yıl özel toplantısı. İzmir, 2004.p. 25-32.
- Hoffman M, Harger A, Lenkowski A, Hedner U, Roberts HR, Monroe DM. Cutaneous wound healing is impaired in hemophilia B. Blood. 2006;108(9):3053-60.
- Huang JN, Koerper MA. Factor V deficiency: a concise review. Haemophilia. 2008;14(6):1164-9.
- Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. Blood. 2012;119(22):5111-7.
- Karimi M, Haghpanah S, Amirhakimi A, Afrasiabi A, Dehbozorgian J, Nasirabady S. Spectrum of inherited bleeding disorders insouthern Iran, before and after the establishment of comprehensivecoagulation laboratory. Blood Coagul Fibrinolysis 2009;20:642-5
- Karimi M, Yarmohammadi H, Ardeshiri R, Yarmohammadi H. Inherited coagulation disorders in southern Iran. Haemophilia. 2002;8(6):740-4.
- Kavaklı K, Aktuğlu G, Kemahlı S. Inhibitor screening for patient with hemophilia in Turkey. Turk J Hematol, 2006;23 (1): 25-32
- Kavaklı K. Kalıtsal faktör eksiklikleri. In: Yurdakök M, editors. Yurdakök pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017. p. 3419-27.
- Khaniani MS, Ebrahimi A, Daraei S, Derakhshan SM. Genotyping of intron inversions and point mutations in exon 14 of the FVIII gene in Iranian Azeri Turkish families with hemophilia A. Indian J Hematol Blood Transfus. 2016;32(4):475-80.

- Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B, Mononine Study Group. Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia*. 2003;9(3):279-84.
- Kohler HP. Novel treatment for congenital FXIII deficiency. *Blood*. 2012;119(22):5060-1.
- Kong M, Kang JO, Choi J, Park SH. A long term results of external beam radiation therapy in hemophilic arthropathy of the ankle in children. *J Korean Med Sci*. 2010;25(12):1742-7.
- Kurnik K. , Bidlingmaier C., Engl W. , Chehadeh H., Reipert B., G Auerswald. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16(2):256-62.
- Laffan MA, Lester W, O'DomreH JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014; 67(4):453-65.
- Lambert T, Benson G, Dolan G, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, et al. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018; 9(9):295-308.
- Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*.2007; 13(3):233-43.
- Lapcorella M, Mariani G, International Registry on Congenital Factor VII deficiency. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia*. 2008;14(6):1170-5.
- Lieuw K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *J Blood M*. 2017;15(8): 67-73.
- Ljung R. Aspects of prophylactic treatment of hemophilia. *Thromb J*. 2016;14(1):30. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al.
- Maclean PS, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, Keeling DM et al. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17 (2):282-7.

- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357(6):535-44.
- Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):781-90.
- Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, Glader B, Ragni M, Rasko JJ, et al. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med.* 2006;12(3): 342-7.
- Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104 (5):1243-52.
- Mannucci PM, Franchini M. Is haemophilia B less severe than haemophilia A? *Haemophilia.* 2013;19(4):499-502.
- Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1349-55.
- Mansouritorghabeh H, Manavifar L, Banihashem A, Modaresi A , Shirdel A, Shahroudian M et al. An investigation of the spectrum of common and rare inherited coagulation disorders in north-eastern Iran. *Blood Transfus.* 2013;11(2):233-40.
- Meeks SL, Abshire TC. Abnormalities of prothrombin: a review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Haemophilia.* 2008;14(6):1159-63.
- Meeks SL, Josephson CD. Should hemophilia treaters switch to albumin-free recombinant factor VIII concentrates. *Curr Opin Hematol.* 2006;13(6):457-61.
- Metjian AD, Wang C, Sood SL, Cuker A, Peterson SM, Soucie JM, et al. Bleeding symptoms and laboratory correlation in patients with severe von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2009;15(4):918-25.
- Miller CH, Haff E, Platt SJ, Rawlins P, Drews CD, Dilley AB, et al. Measurement of von Willebrand factor activity: relative effects of ABO blood type and race. *J Thromb Haemost.* 2003;1(10):2191-7.

- Mishra P, Naithani R, Dola T, Bhargava R, Mahapatra M, Dixit A. Intracranial haemorrhage in patients with congenital haemostatic defects. *Haemophilia*.2008;14(5):952-5.
- Montgomery RR, Gill JC, Paola JD. Hemophilia and von Willebrand disease. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT (eds) *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:1487-525
- Muszbek L, Berczky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Katona E. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev*.2011;91(3):931-72.
- Nathwani AC, Tuddenham EGD, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2357-65.
- Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Hereditary fibrinogen abnormalities. In: Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Lichtman MA, Kipps MJ, Prchal JT, editors. *Williams Hematology*. US: The McGraw-Hill Companies; 2010. p. 3268-93.
- Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015;125(13): 2029-37.
- Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, Montgomery RR, Sadler JE, Yawn BP, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. *Am J Hematol*. 2009;84(6):366-70.
- Owren PA. Parahaemophilia: hemorrhagic diathesis due to absence of a previously unknown clotting factor. *Lancet*. 1947;1(6449):446-8.
- Öner N, Gürsel T, Kaya Z, Yılmaz Keskin E, Koçak Ü, Albayrak M. Inherited coagulation disorders in Turkish children: A retrospective, single-center cohort study. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(3):102728
- Paola JD, Montgomery RR, Gill JC, Flood V. Hemophilia and von Willebrand disease. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, editors. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.1028-54.

- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson, IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;149:153-9.
- Peyvandi F, Asselta R, Mannucci PM. Autosomal recessive deficiencies of coagulation factors. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5(4):369-88.
- Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia.* 2002;8(3):308-21.
- Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):615- 21.
- Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res.* 2012;130(2):7-11.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-64.
- Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1):650-6.
- Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med.* 1965;273(27):1443-7.
- Raso S, Hermans C. Recombinant factor VIII: past, present and future of treatment of hemophilia A. *Drugs Today.* 2018;54(4):269-81.
- Roberts HR. Contributions to the evolution of knowledge about hereditary hemorrhagic disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(5):517-21.
- Rodeghiero F, Castaman G, Di Bona E, Ruggeri M. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions inpatients with von Willebrand's disease and hemophilia A. *Blood.* 1989;74(6):1997-2000.
- Rodeghiero F, Castaman G, Toso A. Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;113-23.

- Rodriguez-Merchan EC. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia. *Adv Prev Med.* 2012;2012-201271.
- Roosendaal G, Lafeber F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia- cost versus benefit. *N Engl J Med.* 2007; 357(6):603-5.
- Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2006;12(3):117-21.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, Favaloro EJ, Hill FGH, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost.* 2006;4(10):2103-14.
- Şalcıoğlu Z, Bayram C, Şen H , Ersoy G, Aydoğan G , Akçay A. Congenital Factor Deficiencies in Children: A Report of a Single-Center Experience. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(6):901-07.
- Salomon O, Zivelin A, Livnat T, Dardik R, Loewenthal R, Avishai O, et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency. *Blood.* 2003;101(12):4783-8.
- Santagostino E, Young G, Carcao M, Mannucci PM, Halimeh S, Austin S. A contemporary look at FVIII inhibitor development: still a great influence on the evolution of hemophilia therapies. *Expert Rev Hematol.* 2018 ;11(2):87-97.
- Saxonhouse MA, Burchfield DJ. The evaluation and management of postnatal thromboses. *J Perinatol.* 2009;29(7):467-78.
- Schulman S, Rehnberg AS, Hein M, Hegedus O, Lindmarker P, Hellström PM. *Helicobacter pylori* causes gastrointestinal hemorrhage in patients with congenital bleeding disorders. *Thromb Haemost.* 2003;89(4):741-6.
- Scott JP, Montgomery RR. Hemostasis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1693-8.
- Shetty S, Shelar T, Mirgal D, Nawadkar V, Pinto P, Shabhag.S et al. Rare coagulation factor deficiencies: a countrywide screening data from India. *Haemophilia.* 2014;20(4):575-81.

- Shirahata A, Fukutake K, Higasa S, Mimaya, J, Oka T, Shima M. An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan. 2011 Sep;17(5):771-6
- Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with Hemophilia and von Willebrand Disease. J Emerg Med 2010;39(2):158-65
- Simpson ML. von Willebrand hastalığı: Klinik bulgular, tanı ve tedavi. Hematolog. 2012;2:82-96.
- Smith KJ, Thompson AR. Labeled factor IX kinetics in patients with hemophilia-B. Blood.1981 58(3):625-9.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19(1): e1-e47.
- Subaşı M, Dirier A, Kapukaya A, Uludağ A, Karadayı B, Cebesoy O. Successful treatment of hemophilic hand pseudotumors by only radiotherapy. Ann Plast Surg. 2007;59(3):338-40.
- Sumner M, Williams J. Type 3 von Willebrand disease: assessment of complications and approaches to treatment-results of a patient and Hemophilia Treatment Center Survey in the United States. Haemophilia. 2004;10(4):360-6.
- Tuğcu D, Salcıoğlu Z, Akcay A, Sen HS, Aydoğan G, Akıcı F, Keskindemirci G et al. How do we encounter rare factor deficiencies in children? Single-centre results from Turkey. Blood Coagul Fibrinolysis. 2015; 26(2):145-51
- Turner ML, Ludlam CA. An update on the assessment and management of the risk of transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood and plasma products. Br J Haematol. 2009;144(1):14-23.
- Ünsal SŞ, Gözen A, Gökalp MA. Hemofilik hastaların eklemlerinin klinik olarak değerlendirilmesi: derleme. Van Tıp Dergisi. 2015;22(1):62-5.
- Ünüvar A. von Willebrand hastalığı. In: Yurdakök M, editors. Yurdakök pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017. p.3427-30.
- Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C. Blood-induced joint disease: the confluence of dysregulated oncogenes, inflammatory signals, and angiogenic cues. Semin Hematol. 2008; 45(2):50-7.
- von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, Weiss J, Miesbach W, Albisetti M et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half- life factor concentrates. Haemophilia. 2017 ;23(4):566-74.

Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol* 2015;90:400-5.

Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-98.

World Federation of Hemophilia: Registry of Clotting Factor Concentrates, ed 9, 2012. at:<<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1227.pdf>>. Accessed April 16, 2014.

Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, Juszynski A, Wozniak D, Strzelecki O, Szczepanik AB. Haemophilia in Poland. *Haemophilia*, 2006;12(1):52-7

World Federation of Hemophilia: World Federation of Hemophilia report on the Annual Global Survey 2011, at: <<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1488.pdf>>. Accessed April 16, 2014.





