

Prof.Dr.Bülent ZÜLFİKAR



1958 yılında Bitlis'te doğdu. 1975'de Haydarpaşa Lisesini bitirdi. Aynı yıl İstanbul Tıp Fakültesine başladı ve 1981'de tıp doktoru oldu. Aynı fakültenin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 1982-86 yıllarında uzmanlık çalışmasını tamamladı. 1987'den itibaren aynı klinikte Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı Sağlık kuruluşunda çalışmaya başladı. 1991 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dalında doçent oldu. 1992'de Londra'da Hemofili hastalığı ve Akdeniz anemisinin doğum öncesi tanısı üzerinde, 1993'de Londra'da Akdeniz anemisi tedavisi, Chicago'da kemik iliği nakli konusunda çalışmalar yaptı. Dönüşünde Çocuk Onkolojisi üst iktisatı çalışmasına başladı. 1994 yılında Kan Hastalıkları Uzmanı oldu. Temmuz 1994 Temmuz 1997 arasında İstanbul Büyükşehir Belediyesi Sağlık Dairesi Başkanlığı yaptı. Bu dönemde gıda güvenliği, hava ve su temizliği, hepatit B aşılama programı, özürülülerin şehir hayatına katılmaları, haşere mücadelesi, mobil sağlık ünitelerinin yaygınlaştırılması dahil olmak üzere bir çok hastalığa ve şehir sağlığı sorununun çözümü üzerine önemli katkıları oldu. 1992'de kurduğu Türkiye Hemofili Derneği'nin başkanlığını yapmakta, ülkemizi Dünya ve Avrupa hemofili platformlarında Bakanlar Kurulunun yetkilendirdiği ülkemizin tek kuruluşu olarak temsil etmektedir. Temmuz 1997'den itibaren İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde çocuk sağlığı, kan hastalıkları ve tümörleri üzerinde akademik çalışmalarını sürdürmektedir. 1999 yılında Chicago'da Üniversitesi Çocuk Hastanesinde, kan hastalıkları ve tümörler üzerinde çalışmalar yaptı. Dönüşünde 2000 yılında Profesör oldu. Çocuk Sağlığı üzerinde 9, Kan hastalıkları üzerinde 6, Şehir ve Toplum sağlığı üzerine 11 kitabı mevcuttur. Ayrıca yurt içinde ve dışında yayınlanmış 65 makalesi ve sunulmuş 179 tebliği bulunmaktadır. Evli ve bir kız çocuk babası olan Dr.Zülfi Kar İngilizce bilmektedir.

HEMOFİLİ HASTALIĞI

68

Hemofili; kanın pıhtılaşma sisteminde rol alan faktör VIII ve IX' un kalıtsal olarak eksikliği, yokluğu veya işlevinin bozuk olması sonucu ortaya çıkan kronik komplike bir hastalık olarak tarif edilir (1, 2).

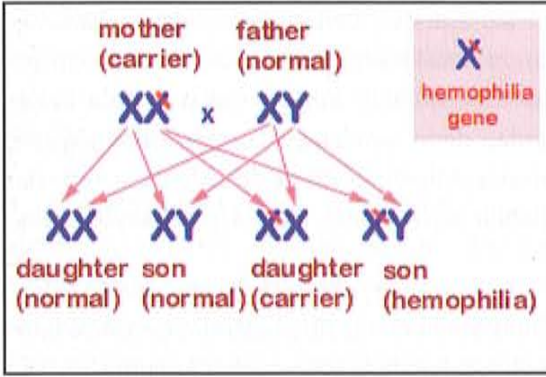
Hastalık antik çağlardan itibaren bilinir. Kralliyet mensuplarında görüldüğü için "kralların hastalığı" olarak anılır. Bilinen kadarıyla hastalığın ilk tanısı 936-1013 yılları arasında yaşayan Endülüslü alim Ebu-l Kasım Zehravi tarafından yapılmıştır. Güncel anlamda ise hastalık 1920' de tanımlanmış ve 1937' de ise patogenezi belirlenmiştir.

Sıklık; Ülkeler arasında cinsi ve tipleri değişiklik göstermekle beraber her 10.000 doğumda 1

(16.000 doğumda ise 1 ağır tip) hemofili görülme sıklığı kabul edilir (3, 4). Coğrafi farklılık bilinmemektedir.

Genetik geçiş; Hastalığa ait kusurlu gen, X-kromozomunun uzun kolunun distalinde bulunur. Gendeki delesyon ve nokta mutasyonları ağırlığı değişen derecelerde hemofiliye neden olurlar (5-7). Hastaların az bir kısmında (%5) görülen gen delesyonlarından bir kaç hariç, tümü ağır hemofiliye ve tedavi sonrası yüksek oranda inhibitör gelişmesine yol açar (8). Hastaların %95 gibi büyük bir bölümünde ise nokta mutasyonları şeklinde genetik bozukluk saptanır. Bunun iki tipi vardır:

1. Nonsense mutasyon; burada farklı yapıda ve farklı şekilde protein sentezlenir. Bu protein



yapıldığı hücrede hızla yıkıma uğrar ve plazmada etkili düzeye çıkamaz. Bu plazmada hiç faktör saptanamayan ağır tip hemofiliyle sonuçlanır (8).

2. Misense mutasyon; Amino asit diziminde yer değişikliği yaparak işlevi, aktivasyonu, bağlanması kusurlu olan ve stabil olmayan proteinlerin sentezlenmesiyle sonuçlanır. Yol açtığı hastalığın fenotipi farklılık gösterir. Böylece farklı ailelerde benzer tipte hemofili görülebilir (9-10).

Hemofili tipleri; Hemofili, eksik olan faktörün cinsine ve miktarına bağlı olarak isimlendirilir. Faktör VIII eksikliği **Hemofili A**, Faktör IX eksikliği ise **Hemofili B** adını alır. Hemofili A, 5 kez daha fazla görülür. Normal plazma faktör düzeyi %50-150 ünite (=0.2 mg/ml) arasında değişir. Bu düzeyin %50'nin altında olduğu hastalarda ağır travmalar, kanamalara neden olabilir. Plazmada çok az miktarda bulunan FVIII dahi normal insanda pıhtılaşmayı sağlar, nitekim faktör düzeyleri %80 azalmadan ciddi sorunlar görülmez. Faktör düzeyinin %40'ın altında olmasına **Hafif tip hemofili** adı verilir. Genellikle sessiz seyreder ve erişkinlerde ağır travma ve cerrahi girişim sonrasında kanamalar görülür (11). Faktör düzeyi %5'in altında (%1-5) ise **Orta tip hemofili**'den, %2'nin altında (%0-1.99) ise **Ağır tip hemofili**'den bahsedilir. Bunlarda semptomlar daha belirgindir, büyük eklemlerin ve kasların içine kanamalar olur ve tekrarlayan kanamalar sonucu doku ve eklem hasarları ile deforme olabilir. Özellikle ağır tiplerde gelişen spontan kanamalar ve bunların neden

olduğu gerek eklem, gerekse merkezi sinir sistemine (MSS) ait sekeller önem taşır. Hemofili tedavi edilebilir bir hastalıktır. Tedavi edilemeyenler sakat kalır veya erken yaşta kaybedilirler.

Faktör VIII'in yapısı; Faktör VIII, 2 kısımdan oluşur. FVIII küçük molekülü kısım olup, pıhtılaşmadan sorumludur. Büyük molekülü kısım ise trombosit fonksiyonlarından sorumlu olan ve von Willebrand hastalığının patogeneğinde rol alan von Willebrand faktördür (vWF). Plazmada bunlar birbirine bağlı olarak dolaşırlar. vWF; faktör VIII'i proteolizden korur ve hemostaz alanında yoğunlaşmasını sağlar (12,13). Bunlar ayrılmadan FVIII aktiflenemez ve Xase (tenaz) komplekse katılarak pıhtılaşmanın gerçekleşmesinde rol alamaz. Plazma faktör düzeyi %150 üniteyi aşınca bu kişilerde tromboz riski yükselir.



KLİNİK BULGULAR

Hemofili olgularında klinik tablo, kanamalar ve buna bağlı gelişen erken ve geç dönem komplikasyonlarından oluşur. Günün herhangi bir saatinde kanama olabilir ve travmanın şiddetine göre kanamanın miktarı da değişir. Tedavi edilmezse kanamalar uzar. Kafatası, eklem ve büyük kaslar gibi sınırlanmış alanlara doğru o-



lan kanamalar çevre doku basıncı eşit olunca veya boşluğa dolan kanın basıncı artınca durur. Eklem ve kasiçi kanamaları tekrarlar. Koruma tedavisi altında olmayan hemofili A olguları bir senede ortalama 35 kez kanayabilirler, hemofili B olguları ise daha az kanarlar. En sık görülen klinik tablolar şunlardır:

1. Morarmalar,
2. Kesik ve sıyrıklar,
3. Hematom,
4. Hemartroz,
5. Kırıklar,
6. Hematüri,
7. Ağız içi ve burun kanaması,
8. Gastro-intestinal kanama,
9. Periferik sinir kanamaları,
10. Merkezi Sinir Sistemi kanaması,
11. Intraspinal kanamalar,
12. Retrofaringeal kanama,
13. Retroperitoneal kanama,
14. Psödötümör,
15. Majör ve minör cerrahi girişimleri izleyen kanamalar

Morarmalar; Deri altı kılcal damar kanamalarıdır, emekleyen, yürümeye yeni başlayan çocuklarda görülür. Yürüteç kullananlarda kalçalarda, derin sandalyeye oturanlarda göğüste, emekleyenlerde ise diz ve dirseklerde morarmalar olabilir. Ağrı yapmaz, 2 hafta içinde kaybolabilir.

Kesiler ve sıyrıklar; Kesik yer hızla su ve sabunla yıkanır, kısa süre bastırılır, gerekirse bandajlanır. Büyük kesiklere sütür konulmalıdır. Bu halde 1 kez düşük dozda faktör konsantresi verilmelidir.

Hematom; Deri altı ve kas içine olan kanamalardır. Ileopectas, quadriseps, gastrocnemius başta olmak üzere sıklıkla fleksor kaslarda gelişir. Kanama ağrıya neden olur. Erken dönemde müdahale edilmezse kaslarda kasılma, nedbeleşme, kontraktür, kompartman sendromu ve psödötümör oluşumuyla sonuçlanabilir. Hematom, sinir ve damarlara baskı yapar, eklemlerin hareketini kısıtlar. Tedavide amaç kanamanın durmasını sağlamak, deforme ve sekel gelişmesini önlemektir.

Akut dönemde kanama sahası istirahate alınır, faktör konsantresi verilir. Bilahare buz tatbik edilerek, elastik bandajlama yapılır. Genellikle 10-15 ü/kg faktör yeterli olur (14). Şikayetler devam ederse hemofili A' da 24 saat, hemofili B' de 48 saat içinde faktör desteği tekrarlanmalıdır. Ilerlemiş büyük hematomlar kas nekrozuna ve atrofisine yol açabilir, bu hallerde fizik tedaviden yararlanılır. Ileri dönemlerde fasiotomi, aşıloplastisi ve release ameliyatları gerekebilir. Bu işlemlerin tümünde plazma faktör düzeyi %50'nin üzerinde kalacak şekilde düzenli faktör replasmanı yapılır. Son yıllarda sık tekrarlayan büyük hematomlar için profilaktik faktör uygulamaları önerilmektedir (15,16).

Hemartroz; Hemofili olgularının en önemli sorunlarından biri eklem içi kanamalarıdır. Ağır tip olgularda çoğu kez spontan olarak, diğer ol-

gularda ise travmaları izleyerek gelişir. En sık dizler, dirsekler ve ayak bilekleri eklemlerinde görülür (17, 18). Eklem içi kanama ağrılıdır, hareketi kısıtlar.

Hastanın ayakta iken veya kolunu uzattığında ağrı ve huzursuzluk duyması, kol veya bacağı tek taraflı olarak kullanması, yürümeyi ve emeklemeyi reddetmesi, bir ekleminden diğerinden şiş olması, alt bezi değiştirilirken huzursuz olması kanama belirtisi olarak kabul edilmelidir. Kanayan bölgedeki kaslar zamanla atrofiye uğrar ve bağlı olduğu eklemlerde deformiteye neden olur. Tekrarlayan kanamalar sonucunda hipertrofiye olan sinovya eklem boşluğuna doğru uzanarak ilerleyici fibrozise ve eklem kartilajında yıkıma neden olur. Böylece eklem mesafelerinde daralma, kemik değişiklikleri ve bazı eklemlerde de ankiloz gelişir. Bu durumlarda ancak rekonstrüktif ortopedik girişimle rahatlama sağlanabilir. Eklem içi kanamalarda, muayene ile şişme, kas atrofisi, hareketle krepitasyon varlığına bakılır, eklem hareket açıklığı ölçülür (19).

Kanamalar ağır, orta derecede veya hafif olabilir. Hafif kanamalarda; hafif şişme, hareket kısıtlılığı vardır. Tedavi ile 24 saatte düzelir. Ağır kanamalarda ise; ağrı, effüzyon, hareket kısıtlılığı olur, tedavi ile 24 saatte yeterli cevap alınmaz. Eklem içi kanamalarına mümkün olan en kısa sürede (ilk dört saatte) müdahale edilmeli faktör konsantrisi verilmelidir. Başlangıçta eklem çevresi ölçülmeli ve eklem üzerine 20 dakika süreyle buz (kağıt havlu veya beze sarılarak) konulmalıdır. Bazı olgulara bandaj yapılabilir. Yük binen eklemler ağrının en az olduğu ekstansiyon pozisyonunda istirahate alınmalıdır (20). Daha sonra koltuk değneği-askılar-araba kullanılarak istirahat sonlandırılır. Çevre kaslarını güçlü tutabilmek için önce pasif, daha sonra aktif ekzersiz programları uygulanır, geç dönemde hareket açıklığını arttırmak için sıcak keçe veya ultrason uygulamalarından yararlanılır.

Hafif ve orta tip hemofililere damar yoluyla desmopressin (=DDAVP) verilirken, ağır tip hemofililerde, uzamış kanamalarda ve büyük eklemlerde olan hemartrozlarda ise faktör düzeyini %40-50' de tutacak şekilde (kalça eklemleri için %100) 3-5 günlük faktör replasmanı yapılmalıdır. Hastalara analjezik ve sinovya hipertrofini önleyici etkileri olan ibuprofen, indometasin ve Cox 2 (siklooksijenaz) inhibitörleri gibi antiinflamatuvar ilaçlar da kullanılır. Replasman sonrası hala şiş, gergin ve parlak olan eklemler için ortopedi konsültasyonu sonrası artrosentez gerekebilir. Bu uygulama ile septik artrit ihtimali ekarte edilir ve avasküler nekroz riski ortadan kaldırılır (20). Bu hızlı ve erken yaklaşım olguların %90'ında sorunu çözer ve hastaların okul-ış hayatlarının etkilenmesini önler.

Eklemlerin radyolojik incelenmesi ile; osteoporoz, epifizde genişleme, subkondral alanın düzensizliği, eklem mesafelerinde daralma, subkondral kist, eklem uçlarında erozyon, eklem-kemik bileşim yerinde uyumsuzluk ve eklem deformiteleri belirlenir.

Hemofililerde sık sık tekrarlayan eklem içi kanamalar kronik hemartrozla sonuçlanır. Gelişmiş ülkelerde hemartrozu olan olguların %2'si, gelişmekte olan ülkelerde ise %20'den daha fazlası sakat kalır (3). Sakat kalma oranı bizim hastalarımız arasında %59'lara ulaşmaktadır (21). Bu nedenle kas ve eklem kanaması geçiren tüm olgular fizik tedavi programlarına ve düzenli spor ve egzersiz programlarına alınmalıdırlar. Kas testi ve diğer testlerle hareket açısı belirlenen hastalara 6 hafta süreyle haftada 2 veya 3 kez plazma faktör düzeyi %10'un üzerinde tutulacak şekilde faktör replasmanı yapılır, antiinflamatuvar ilaçlar (2 hafta) kullanılarak yoğun egzersiz yaptırılır. Genellikle başarılı olan bu yöntem 2-3 kür halinde





de sürdürülür (22). 6 aylık uygulamalara rağmen istenen başarı sağlanamayan hastalar ortopedi konsültasyonu yapılarak sinovektomi veya diğer ortopedik girişimlere hazırlanırlar (23). Sinovektomi ile kanayan, hasarlı sinovyal doku eklemde çıkarılarak, kanamanın önlenmesi ve akabinde artropatinin yerleşmesine engel olunmaya çalışılır. Sinovektomi açık cerrahi, artroskopik-kapalı cerrahi veya radyonüklit (radyosinovyoortez) sinovektomi şeklinde yapılır (24-27).

Kırıklar; Hemofililerde eklem ve kas içi kanamalarının yaptığı hasarlar, eklem kısıtlılığına, kaslarda nedbeleşmelere ve kemiklerde osteoporoza neden olur. Bu sorunlar ve buna travmaların eklenmesi, diz çevresi başta olmak üzere kemik kırıklarıyla sonuçlanır. Öncelikle faktör replasmanı yapılarak kırığa lokal veya genel anestezi altında müdahale edilir. Öte yandan yeniden harekete başlanacağı zaman, faktörlerle profilaksi yapılmalıdır.

Hematüri; Hemofilide sık görülmeyen bir kanama şeklidir. Genellikle travmaları izler. Bu esnasında gelişen ve böbreklerin pelvisi ile kalikslerine yerleşen pıhtı ağrıya neden olur. Düzelmeleri için hastalara bol su içirilir. Erken dönemde başvuran olgulara 2-3 gün süreyle steroid kullanılması yararlı olabilir. Bu uygulamaların yetersiz kaldığı veya gecikmiş olgulara 3-5 gün süreyle plazma faktör düzeyi %50'nin üzerinde olacak şekilde replasman yapılır (28). Taş, polip ve tümör şüphesini ekarte etmek için ileri tetkikler yapılır.

Ağız içi kanamalar; çocuk yaştan itibaren hemofiliklerin ağız hijyenine önem verilmesi, dişlerin bakımı, sık sık diş hekimi tarafından kontrolü gereklidir. Yumuşak diş fırçaları ile ağız temizliği, ilave flor ve kalsiyum alınması ağız içi sorunlarını önemli ölçüde azaltır. Ağız içi kanamalarda faktör replasmanı yapılarak plazma faktör düzeyi %50-75'e yükseltilmeli, 3-10 gün süreyle traneksamik asit kullanılmalıdır (29). Bu arada hastanın bir süre soğuk yiyecek ve içecek alması oldukça yararlıdır (30).

Diş çekimlerinde ise; çekimden dört saat önce traneksamik asit başlanır ve bir hafta süreyle kullanılır, çekimden sonraki 3 gün plazma faktör düzeyi %50 olacak şekilde replasman sürdürülür. Son yıllarda çekilen dişin yuvasına 0.5-1ml konularak kullanılan fibrin jel (glue), kanamanın durmasını sağlayarak olgularda uzun süreli faktör replasmanı ihtiyacını azaltmaktadır (32,32).

Burun kanamalarında ise; öncelikle buruna bası yapılır, tampon konur. 3-7 gün süreyle antifibrinolitik ilaçlar ve faktör konsantreleri kullanılır.

Periferik sinir kanamaları; kas, eklemiçi ve perinöral yumuşak doku kanamaları sıklıkla femoral ve ulnar sinirlerde hasarlara yol açarak sinir felçlerine neden olabilir. Dıştan belirti ve şişlik görülmemesine rağmen, sinir trajesi boyunca şiddetli ağrı, his kusuru ve his kaybı (parezi) olabilir. Tedavi için 7-14 gün süreyle faktör replasmanı yapılması ve sinir üzerindeki baskının kaldırılması esastır. Gecikmiş olgularda elektrikle stimülasyondan istifade edilir (33,34).

Merkezi sinir sistemi kanaması; hemofililerde hayati önemi olan kanamalardır. İlk kanamalar genellikle travma sonrası gelişir, ancak tekrarlamalar spontan da olabilir. Kanamaların sıklığı %2-13 arasında değişir (35, 36). Hemofililerde ayrıca hipertansiyona, serebrovasküler olaylara ve

enfeksiyonlara bağlı kafa içi kanamalar da görülebilir. Kafa travması geçiren hemofili olgularında baş ağrısının 4 saatten fazla sürmesi, konvülsiyon ve nörolojik bulgu saptanması hallerinde kafa içi kanamalarından şüphelenilmeli ve ilk 6 saat içinde plazma faktör düzeyi %100 olacak şekilde replasman yapılarak takibe alınmalıdır (37). Bu uygulama ile genellikle kanamanın gelişmesi ve yayılması önlenir. Travmaya bağlı kanamalar diğer nedenlerin aksine daha hızlı düzelir. Nörolojik muayene yanında bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MRI) ile tanı konur (38). Yüksek dozda faktör replasmanı 10-14 gün sürdürülür. Tedaviye ilave edilen antikonvülsif ilaçlar EEG'de bozukluk saptanmışsa, bozukluk giderilene kadar sürdürülür. Nörolojik durumun düzelmediği, MSS'de hayati merkezlerin etkilendiği olgularda nöroşirürjik girişim (kraniyotomi) yapılmalıdır. MSS kanaması olan olgularda mortalite %25-35 oranında değişir. Yaşayanlarda ise %40-50 arasında hafiften ağıra kadar değişen nörolojik sekel gelişebilir ve kanamalar nüksedebilir (39,40). Bu nedenle MSS kanamaları olan hemofililer profilaktik tedavinin gerektiği olguların ilk sırasını alırlar.

Intraspinal kanama: Merkezi sinir sistemi kanamalarının %2-8'ini omuriliğe olan kanamalar oluşturur. Basınç değişikliklerine bağlı olarak epidural venlerin yırtılmasıyla ekstramedüller (%75 olgu) veya intramedüller (%25) tipte intraspinal kanama gelişebilir. Erken tanı için faktör replasmanı sonrası lomber ponksiyon yapılması bilgi verir. 24 saat sonra çekilen MRI veya kontrastlı BT tetkikleriyle de tanı konulabilir. Tedavi için 7-14 gün süreyle %30-50 arasında faktör replasmanı yapılması, nörolojik bulgu verilerin rehabilitasyon programına alınması gerekir (41).

Retrofaringeal kanama; Hemofililerde hayati önemi olan kanama bölgelerinden bir de retrofaringeal bölgedir. İlk bulgu hastada gelişen

yutma güçlüğüdür. Kanama, hava yolunu basıyarak tikanıklığa yol açabilir. Yumuşak dokuları gösteren lateral boyun grafisi ile tanıya varılabilir. Plazma faktör düzeyi %100 olacak şekilde faktör replasmanı yapılması tedavinin esasını oluşturur. Gerektiğinde dışarıdan hava yolu konmalı veya trakeostomi yapılmalıdır (14).

Retroperitoneal kanama; Ileoasoas kaslarının içine olan kanamalar, şiddetli ağrı ve akut batın tablosu ile kliniğe yansır. Hastalarda kalça eklemi ekstansiyon pozisyonun alır, patella refleksi azalır veya lakayt bulunur. Sağ taraftaki kanamalar apandisit ile karışabilir. Hastalar hastaneye yatırılır. Cerrahi konsültasyon yapılır, ancak pelvis ultrasonografisi, batın ve pelvis BT yapılmadan cerrahi girişimde bulunulmamalıdır. Hemofililere erken dönemde faktör replasmanına başlanarak cerrahi girişimlere gerek kalmadan etyoloji aydınlatılabilir. Plazma faktör düzeyi 6-7 gün süreyle %100'de tutulmalı, 1-2 hafta daha düşük düzeyde replasmana devam edilmelidir. Femoral sinirde gelişen hasar aylarca sürebilir. Bu nedenle fizik tedavi ve profilaktik tedavi de gerekebilir (42).

Psödötümör; Kemikler üzerine lokalize olan ve kitle bulgusu veren kanamalardır. Psödötümör hematoma büyük olması, tekrarlaması veya tedavinin yetersiz kalması sonucu gelişir (43). Öncelikle ağır tip hemofili olgularında %1.5 sıklıkta bilekler, tibia, diz, ileum ve yüz kemiklerinde görülür (44). Kitle bulgusu vermesi nedeniyle kemik ve yumuşak doku tümörleriyle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kesin tedavisi cerrahi yolla çıkarılmasıdır (45).

Cerrahi girişimler; Hemofili takibinde en önemli sorunlardan biri acil veya elektif cerrahi girişimlerdir. Bunlar arasında kanamaların yol açtığı



sorunları gidermeye yönelik ortopedik girişimler ekip halinde yaklaşımı gerektirir. Gerek büyük cerrahi operasyonlar, gerek diş çekimi, sünnet, böbrek taşlarını kırma gibi küçük cerrahi girişimlerde iyi bir hemostaz sağlanmalıdır. Faktör kullanımının esas olduğu bu uygulamalarda faktör düzeyinin hızlı yükseltilmesi yerine devamlı replasman yapılarak (kontinü ambulator faktör VIII enfüzyonu=CAFE) yüksek oranda plazma faktör aktivitesi sağlanılmaya çalışılır. Bu uygulama daha etkili ve daha emin olup %50'ye yakın ürün tasarrufu sağlar. Aynı seansta birçok cerrahi girişim yapılarak aynı anda bir çok sorun çözülür (20). Büyük cerrahi girişimlerde başlangıçta plazma faktör düzeyi %80'e çıkarılmalı ve 7-14 gün boyunca %40-50'de tutulmalıdır (46, 47). Sünnet ve diğer küçük cerrahi girişimlerde ise lokal anestezi, termokoter kullanımı, laserterapi ve fibrin jel kullanımı ile başarılı olunmaktadır (48). Hastalara sonda konulacak veya lomber ponksiyon yapılacaksa, önceden faktör verilmelidir. Hemofili de mide-barsak kanamaları olduğunda, ülser, varis, polip, hemoroid ve benzeri nedenler araştırılmalıdır. Unutulmamalıdır ki hemofili, kolay bulunamayan çok küçük lezyonlarda bile kolayca kanar. Böbrek taşları ise ekstrakorporeal şok dalgaları ile kırılır (49). Hem anesteziye bağlı sorunları ve postoperatif kanamaları önlemek, hem de hastanelerde kalış süresini azaltmak amacıyla 3 gün süreyle faktör replasmanı yapılır. Tüm hemofili olgularında cerrahi girişimlerden önce ve girişim sonrası replasman yapılırken gerektiğinde inhibitör araştırılmalı ve varsa düzeyi saptanmalıdır.

TANI

Hemofili tanısı; klinik bulguların irdelenmesi, dikkatli bir anamnez alınması, soyağacı çıkarılmasıyla konur. Sıyrık ve kesiklerin uzun süre kanaması, eklem ve kaslar başta olmak üzere derin doku içi kanamalar, doğumda gelişen göbek kordonu kanamaları, adolesan dönemde u-

zun süren menorajiler hemofiliyi düşündürmelidir.

Hastalık X'e bağlı resesif geçiş gösterdiğinden olguların 2/3'sinde daha fazlasında aile anamnezi pozitif olarak bulunur. Aile ağacında birden fazla hemofili olan vakalar **familiyal**, ilk defa kindisi hemofili olan vakalar ise **sporadik** olarak adlandırılır (50). Ailelerde özellikle ağır tip hemofili olgusu varsa taşıyıcı olan kadının belirlenmesi gereklidir. Hemofili geni bulunan kadınlara taşıyıcı denilir. Bu annelerin her bir kızının taşıyıcı olma şansı %50 (1/2)dir. Her bir erkek çocuğun ise %50 (1/2) oranında hasta (hemofilik) olma riski vardır. Taşıyıcılar genellikle semptom vermezler (**Şekil 5**). Sporadik vakalarda ise yeni mutasyondan bahsedilir. Ancak bunların sonradan gelen nesillerinde hemofili görülür (3).

Kesin tanı, laboratuarda incelemelerinde aPTT (parsiyel tromboplastin zamanı)'nin uzun olması, faktör düzeylerinde azalma ve trombosit jenerasyon testlerinin normal olması ile konulur.

Prenatal tanı;

Hastalığın tanısında iyi bir soygeçmiş anamnezi ve aile ağacı oldukça yararlıdır. Genetik ve moleküler analiz konusundaki gelişmeler ve PCR teknolojisi sonucu günümüzde prenatal olarak hemofili tanısı konulabilmektedir (51). 18-20 haftalık fetüs kanında taşıyıcılık saptanabilmekte, hamileliğin 8-10 haftasında da koryon villüs DNA analizleriyle kesin tanıya varılabilmektedir (52). Bu işlemler gerek fetüs gerekse anne açısından riskler taşır. Ailesinde hemofili olguları bulunan kadınların, evlilik öncesi eşleriyle beraber taşıyıcılık açısından incelenmesi, muhtemel hasta doğumları önleyebileceğinden oldukça önemlidir. Bunun yanında;

1. Babası veya bir erkek kardeşi hemofilili olan kadınlar,

2. Bir veya birden fazla hemofilili oğlu olan anneler,

3. Kızları hemofilili doğuran anneler,

4. Ailenin kadın tarafında önceden hemofilili olduğu kesinleşmiş evlatlarının bulunduğu kadınların taşıyıcılık şansı yüksek olduğu için hamileliklerinde prenatal tanı gerekmektedir (53).

Genetik çalışma yapılarak ailelerde yeni nesiller için de bilgi edinilmelidir. Preimplantasyon genetik tanı ile hem taşıyıcıların tayini, hem de sağlıklı evlat sahibi olma şansı yüz güldürücü bir gelişme olarak hızla gelişmektedir.

Ayırıcı tanı;

1. Von Willebrand Hastalığı (vWH)= Burada vWF ile birlikte FVIII de düşük bulunabilir.
2. FVIII'e karşı inhibitör varlığı
3. Herediter FXI eksikliği
4. Antifosfolipid antikor (lupus antikoafulan) varlığı
5. Alınan kan numunesine heparin karışması
6. Temas sonucu aktiflenebilen FXIII, ağır moleküllü kininojenler (high molecular weight kininogen=HMWK) ve prekallikreinin herediter eksikliği hallerinde PTT uzar ama kanama olmaz (54).

TEDAVİ

Hemofili; tedavisinde önemli gelişmelerin olduğu kan hastalıklarının başında gelir. Nitekim şimdi doğan hemofilili çocuklar 15-20 yıl önce doğanlara oranla oldukça avantajlıdırlar. Plazma faktör konsantrasyonlarında gelişmeler hastalarda kanamaların deformite ve sekellere yol açmadan kontrol altına alınmasını sağlamış, kan

ürünleri ve geliştirilen yeni sentetik ilaçlarla, hastaların ömürleri, yaşam kaliteleri artmıştır. Rekombinant ürünler, antifibrinolitikler, antiinflamatuvar ilaçlar, lokal hemostatikler ve vasopressin analogları ile tedavi olanaklarının artmış olması, son yılların en önemli gelişmelerinden biridir (55). Hasta ve ailelerine eğitim verilmesi, hastalara enfüzyon kateterleri takılması hastalara evde tedavi olanağı sağlamıştır.

Hemofili ekip halinde ve bütünlük içinde tedavi edilmesi gereken hastalıkların ön sırasını alır. Tedavi; hasta ailesi ile hematolog, deneyimli hemşire, psikolog, sosyal danışman, fizyoterapist, genetik uzmanı, diş hekimi, ve ortopedi uzmanından oluşan bir ekibinin işbirliğiyle yapılır. Burada en önemli görev hemofili hemşiresidir.



Tedaviye başlamadan;

- * Hastanın öyküsü
- * Kas eklem sisteminin detaylı değerlendirilmesi (fitness, egzersiz programı, ortotik alet kullanımına karar verme)
- * Diş bakımı
- * Düzenli takip planı yapılması
- * Kişisel, ailevi ve ekonomik sorunların irdelenmesi gereklidir.

Tedavinin amacı; kanamayı durdurmak, kısa sürede ve daha az ürün kullanarak daha az masraflı iyileşme sağlamak, deformite ve sekel gelişmesine engel olmak, normal bir sosyal hayat yaşamasını sağlamaktır. Kanama durumunda hastalara mümkün olan en kısa sürede, hatta evde müdahale edilerek faktör konsantreleri verilmeli, kanama bölgesine buz konularak ve bandaj yapılarak istirahate alınmalıdır. Daha sonra kanamanın şiddetine göre faktör replasmanı sürdürülmelidir. Erken dönemde verilen az miktardaki faktör (gerekenin 1/3 veya 1/2'si) etkili olarak, daha az masrafla kanamanın durmasını sağlar. Bu yapılmadığında tedavi süresi uzayacak, daha fazla ürün kullanılması gerekecek ve komplikasyon görülme şansı yükselecektir. Ağır hemofilik çocuklar en az 6 ayda bir, erişkinler ise en geç yılda bir kez hemofili deneyimi olan doktora muayene olmalıdır. Hastalar ise kanamalarını, aldıkları tedaviyi kendi tuttukları bir takvim üzerinde işaretlemelidirler.

Hemofili tedavisinde kullanılan ilaçlar; kan ürünleri ve sentetik ilaçlar olmak üzere ikiye ayrılır.



1. KAN ÜRÜNLERİ;

Sağlıklı donörlerden alınarak hastalara verilen kan ürünleri ile eksik olan pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi yükseltilecek kanamaların durması sağlanır. Tedavide 1950'lerde sadece plazma kullanılırken, bu tarihten sonra önce kriyopresipitat, 1970'lerde ise faktör konsantreleri satışa sunulmuştur (56). Başlangıçta bilinmeyen ancak daha sonra transfüzyona bağlı olarak geliştiği bilinen hepatit B ve C, 1980'den sonra ise HIV virüsü geçişi bilim adamlarını bu alanda yeni arayışlara yöneltmiştir. 1990'larda rekombinant ürünler üretilerek virüslerden arındırılmış

faktörler kullanıma sunulmuştur. 2000'li yıllarda ise gen nakli üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Hemofilide kullanılan kan ürünleri, soğukta saklanır, kullanılacağı zaman çözündürülerek, hazır hale getirilir ve hızla hastalara verilir. Faktör konsantrelerinin yarı ömürlerinin kısa (Hemofili A'da 8-14 saat, Hemofili B'de 24 saat) olması nedeniyle düzenli aralıklarla tekrarlanarak kanamalar önlenir. Ürünler içlerindeki pıhtılaşma faktörünün aktivitesi ve miktarıyla değerlendirilir. 1 ünite faktör VIII ile plazma düzeyi %2, faktör IX ile %1 oranında yükseltilir. Kanamalarda asgari plazma faktör düzeyi %30 olmalı, kas içi ve eklem içi kanamalarda %50, travma ve ciddi kanamalarda ise %100'e yükseltilmelidir.

1.1.Taze dondurulmuş plazma: Donörden alınan 1 ünite tam kandan şekilli elemanların uzaklaştırılması ile elde edilir, dondurularak saklanır, kullanılacağı zaman eritilir. Genellikle 150-250 ml gelen TDP paketleri yaklaşık 100'ü faktör VIII, IX, vWF ve plazmadaki diğer pıhtılaşma faktörlerini kapsar. Tek donörden alınan ve virüs kontaminasyon şansı az olan TDP ile istenen faktör düzeyine ulaşmak için aşırı miktar ürüne ihtiyaç duyulur, bu da alıcıda volüm yüklenmesine neden olacağından cerrahi girişimlerde ve ağır tip hemofililerin tüm kanamalarında kullanışsızdır. Ancak minör kanamalarda ve hafif tip hemofililerde faydalı olur. Son yıllarda TDP'lara da virüs inaktivasyon yöntemleri uygulanabilmektedir (57). TDP saf olmayıp ayrıca V, VII, X, XI, XII, Fletcher ve Fitzgerald faktörleri de kapsandığından bunların eksikliğinde ve ayrıca bunların çoğunun eksildiği karaciğer hastalıklarında kullanılabilecek tek üründür.

1.2.Kriyopresipitat: TDP'nin, +40C'de çöktürülmesi ile elde edilir. 200C'de 6-12 ay saklanabilir. İlk kez 1964'de yapılan bu ürünle daha az volümde daha çok faktör aktivitesi sağlanmıştır. 10-30 ml'lik bu ürün 100-300 ünite kadar faktör

kapsar, plazma düzeyinde %30 ile %60 arasında artış sağlar. Hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edici iken, hemofili B'de etkisizdir. Tek donörden sağlandığı için virüs nakli açısından güvenilir olmakla beraber saf olmaması nedeniyle ciddi kanamalarda yeterli olmayabilir. Giderek kullanımdan kalkmaktadır.

1.3. Faktör konsantreleri: Pool ve arkadaşları 1964'de faktör konsantrelerinin geliştirilmesiyle hastaların hayat kaliteleri ve yaşam süreleri önemli ölçüde artmıştır (56). Bu ürünler donörlerden doğrudan toplanabilir. Ancak günümüzde en sık kullanılan yöntem; plazmaferazlarla 2000 ile 20.000 donörden toplanan plazmanın ortak varillerde biriktirilerek sterilize edilmesi, saflaştırılması, stabilize edildikten sonra ambalajlanarak satışa sunulması yöntemidir. Bir ağır hemofili olgusu için yılda en az 20 000 ünite, ortalama 40 000 ünite faktör gerekmektedir. Oldukça pahalı olan ürünler az bir vütle yüksek faktör aktivitesi sağladıklarından ötürü tüm hemofililerde her tür kanamanın tedavisinde, cerrahi girişimlerde rahatlıkla kullanılmaktadırlar. Orta saf ürünlerin 1 ünitesi 0.30 Amerikan doları (\$), monoklonal antikor kullanılarak sağlanan ürünün 1 ünitesi 0.78\$, rekombinant yöntemle yapılan ürünün 1 ünitesi ise 1.20\$ olarak hesaplanmaktadır (58). Faktör konsantreleri hazırlamak amacıyla plazma toplanacak olan donörler sifiliz, tetanus ve viral hastalıklar (HIV, hepatit A,B,C, Parvovirüs, sitomegalovirüs...) yönünden 3.jenerasyon serolojik testlerle taranmalıdırlar. Ayrıca emin olması için donörlerde serum transaminaz (ALT) düzeyi, Anti Hbc-IgM titresi ve uyuşturucu ilaçların dozajı tayin edilmelidir. Toplanan plazma bir süre (karantina süresi) kullanılmadan bekletilmelidir. Konsantrelerde stabilizatör olarak bulunan fibronojen-fibronektin, IgG, IgM, albumin gibi maddeler allerjik reaksiyonlara, anti -A ve anti-B izohemoglobinler ise hemolize neden olabilir. Bu amaçla donörlerde; protein elektroforezi, in-

direk Coombs testi yapılır ve ürünlerin saflaştırılması işlemine gerek duyulur. İşleme tabi tutulmayan veya başarısız işlenen ürünler, kronik karaciğer hastalığına, böbrek hasarlarına ve immün sistemin bozulmasına yol açabilirler.

Ürünlerin virüslerden arındırılması;

Faktör konsantreleri, birçok metod kullanılarak sterilize edilir (59,60). Kan ürünlerinin sterilizasyonu, içinde bulunması muhtemel virüslerin inaktive edilmelerine yönelik olduğundan ürünün güvenliği olarak adlandırılır. Bu amaçla;

A - Fiziksel Arıtma Yöntemleri;
(kromatografi, fraksinizasyon, ultrafiltrasyon)

B - Fiziksel Uygulamalar;
(ısı, pastörizasyon, ışın)

C - Biyokimyasal İşlemler;
(immün nötralizasyon, etanol fraksiyonu, kimyasal maddeler, solvent/deterjan metodu)

D - Biyoteknoloji; (gen nakli, rekombinan ve monoklonal yöntemler) kullanılmaktadır.

Kuru ısı uygulaması: Ürünün 80° C'de 72 saat uygulamaya tabi tutulmasıyla özellikle son yıllarda biyolojik uygulamalardan etkilenmeyen ve önem kazanan lipid kılıfı olmayan hepatit A virüsü ile parvovirüs (HPV)'ün ve lipid kılıfı olan hepatit C virüsü (HCV) dahil olmak üzere diğer virüslerin inaktivasyonu sağlanır (61,62). Günümüzde bu yöntemle hazırlanan BPL firmasının 8Y ve 600C'de 144 saat kuru ısı uygulanan Baxter Hyland-Immuno firmasının Proplex T, Autoplex T (faktör IX) ürünleri piyasada bulunmaktadır.

Pastörizasyon metodu: Burada ürünler sıvı içinde 60°C'de 10 saat ısıya tabi tutulurlar. Tüm kan ürünlerinde lipid zarfı olan veya olmayan tüm virüslerin inaktive olmasını sağlayan bu iş-

lem sırasında proteinlerin moleküler yapıları hafif değişikliğe uğrayabilir ve ürünler antijenik özellik kazanabilirler. Bu nedenle bu ürünleri kullanan hastalarda inhibitör gelişme şansı artar. Pas-törizasyon HIV, HBV, HCV'nin inaktivasyonu için oldukça başarılıdır (62, 63). Günümüzde Aventis Behring firmasının Beriate, Hemate P, Monoclate P (faktör VIII) ve Berinine P (faktör IX) ürünleri, Baxter Hyland-Immuno firmasının Immunine (faktör IX) bu yöntemle satışa sunulmuştur.

Solvent/deterjan (S/D) metodu: Burada ürünlere kimyasal kaynaklı TNBP (trin butil fosfat) ve Twenn 80 Na-cholat kombinasyonu ile 24°C'de 8 saat süreyle işleme tabi tutulurlar (64). Burada deterjan virüsün zarfını bozar, açığa çıkan protein partiküllerini ise solvent eritir (**Şekil 9**). Bu müdahale metodu 1985 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde izin almış ve günümüzde tüm kan ürünleri (IVIG, protrombin kompleks (PCC), Antitrombin III ...) için kullanılmaktadır (65,66). HIV, HBV, HCV başta olmak üzere tüm lipid zarflı virüslerin inaktivasyonunda oldukça etkilidir (67). Uygulama ürünlerdeki proteinlerde minimal (%10 Ü azalma) değişikliğine neden olabilir, ancak ürünün kalitesini etkilemez. Bu yöntemin yaygın olarak kullanıldığı kan ürünleriyle hepatit A virüsünün geçtiğini bildirilmesi lipid kırılışlı virüslerin bu yöntemden etkilenmediğini göstermiştir (68). Bu nedenle son yıllarda S/D metoduna kuru ısı veya pastörizasyonun eklendiği çift inaktivasyon yöntemleri tercih edilmeye başlanmıştır. Günümüzde piyasada bulunan Alpha firmasının Profilat, Bayer firmasının Koate, Baxter Hyland Immuno firmasının Hemofili M, Biotest firmasının Faktör VIII, Octapharma firmasının Octavi SD (Faktör VIII) ürünleri ile gene Alpha firmasının Profiline (Faktör IX) ürünleri S/D metodu kullanılarak üretilmiştir.

Gen nakli; Gen nakli birçok hastalıkta olduğu gibi X-kromozomdaki genetik defektin belirlenebildiği hemofili olgularında da hayli ilgi

çekmektedir. Başarılabildiği takdirde gen naklinin küratif bir yöntem olduğu bilinmektedir (69). Son yıllarda büyük molekülü faktör VIII ve IX genleri fibroblast kültürlerinde üretilebilmektedir. Bu moleküller retrovirüslerle hücreye sokularak viral genomun hücre DNA'sına bağlanması sağlanmakta böylece anormal kısım tamamlanarak hücrenin normal faktör üretmesi beklenmektedir (70). Gen tedavisinden beklenen birkaç ayda bir gen nakledilerek plazmada % 5-10 ünite faktör düzeyi sağlamak, böylece spontan kanamaları önlemek ve hayat kalitesini yükseltmektir. Bu yöntem bir anlamda endojen yolla tranfüzyon yapmadan profilaksi yapmakla eşdeğerdir (71). Gen tedavisi viral geçişler açısından emin gözükse de viral replikasyon yoluyla etkili olması nedeniyle potansiyel olarak malignite riski taşımaktadır.

Gen tedavisi 2 yöntemle yapılır;

* Fiziki yolla gen nakli; konağın kromozomundan ayrı olan bu yeni gen (DNA) verildiği konakta faktör üretimini sağlar. Bu yöntem emin olmakla beraber etkisi azdır.

* Rekombinant viral vektör kullanılarak yapılan gen nakli; burada vücutta veya vücut dışında retrovirüsler, adenovirüsler hazırlanır ve konağa enjekte edilir. Bunlar konağın kromozomuna (genom) yapışır. Adenovirüs dışındakiler sadece bölünebilen hücreleri enfekte ederek karaciğerde, kaslarda faktör üretimini gerçekleştirirler. Bu yeni ürünler ancak kısa süreli düzelme sağlarlar. Bu nedenle özellikle ağır tiplerde, problemlilerde kullanımı düşünülmektedir (71a).

Günümüzde hem hemofili A hem de hemofili B olgularında süren klinik çalışmalar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) tarafından desteklenmektedir. Gen naklinin başarılması hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hemofililere büyük yarar sağlayacaktır.

Rekombinant faktörler; Genetik kodunu belirlenmiş olan pıhtılaşma faktörlerinden FVII, VII, IX ilk kez 1984'de rekombinant DNA teknolojisiyle üretilebilmiş ve dünyada klinik kullanıma sunulmuştur (72). Ürünler 10 yıldır kullanıma girmiştir. Günümüzde Baxter Hyland Immuno firmasının Recombinate, Bayer firmasının Kogenate, Aventis Behring firmasının Bioclate ve Halixate adlı rekombinant faktör VIII'leri, Genetic Institute firmasının Benefix adlı rekombinan faktör IX'u ve Novo Nordisk firmasının novoseven adlı rekombinan faktör VII'si piyasada kullanılmaktadır (73, 75). Bu yöntemin en önemli avantajı antijenik özelliğinin ve virüs kontaminasyonunun olmaması, istenilen miktarda ürün elde edilmesi ve içinde mevcut antiakorlar, inhibitörler, protein C, vWF ayıklandığı için saf olmasıdır. Olumlu özellikleri yanında pahalı ve inhibitör gelişme şansı çok yüksek olan bu ürünler daha çok yeni tanı konulmuş hastalarda ve hepatit gelişen vakalarda tercih edilir (74, 75).

Monoklonal antikor yöntemi; Bu yöntemle FVIII preparatlarının saflaştırılması sağlanır. Böylece viral artıklar ve yabancı proteinler uzaklaştırılarak etkili ve güvenilir saf ürünler elde edilir (77). Saflaştırılma vWF'e karşı özel monoklonal antikor kullanılarak immün tanımı olan kromatografi ile yapılır. Burada FVIII kompleksi (FVIIIc + vWF) özel solit fazdaki antikor ile uzaklaştırılır. Kalsiyum kullanılarak bu yapıdan FVIIIc ayrıştırılır. Kalan ürünün yapısı değişmez (78). Günümüzde Aventis Behring firmasının Monacolate-P, Baxter Hyland Immuno firmasının Hemofili M ve Amerikan Kızılhaç kuruluşunun Monarc M adlı ürünleri bu metotla hazırlanmış ve kullanıma sunulmuş ürünlerdir. Son yıllarda benzer yöntemle faktör IX'un protrombin kompleksten ayrıştırılması, saflaştırılması da sağlanmış ve kullanıma verilmiştir (79). Bu yöntemle; ürün 10 saat 60°C sıvı pastörizasyona tabi tutularak virüs nakli açısından daha güvenli kılınabilir. İşlemlerden önce ve sonra aPTT ile ürünün pro-

koagulan aktivitesi ölçülür. Sonuçlar %80 ile %90'ının korunduğunu göstermektedir.

Isı veya ultrafiltrasyon+solvent/deterjan kombine uygulaması; Bu kombine uygulama çift inaktivasyon işleminden oluşur. Önce ısı uygulanır. Hepatit A virüsü 61,5°C'de öldüğünden uygulama 63°C veya daha yüksek tutulur. Akabinde ise S/D uygulanarak işlem tamamlanır. Böylece hem S/D yöntemine hassas hepatit B/C, HIV gibi lipid kılıflı virüsler, hem de kuru ısıya duyarlı HAV, HPV inaktive edilmiş olur. Bugün oldukça etkin ve güvenilir bir tercih olan bu uygulama günümüzde Aventis Behring firmasının Mononine, Kedrion firmasının Aimafix (faktör IX) adlı ürünleriyle, Alpha firmasının Alphanate, Kedrion firmasının Emoclat DI, Octapharma firmasının Octanate, LFB firmasının Factana, Biotest firmasının Haemactin SDH, Bayer firmasının Koate DVI (faktör VIII) adlı ürünlerinde kullanılmaktadır (80,81).

Ürünlerin saflaştırılması; Kan ürünlerinin hazırlanmasında yabancı proteinlerin uzaklaştırılması ve sadece ihtiyaç duyulan maddenin vücuda verilmesi günümüz transfüzyon tıbbının parolasıdır. Nitekim TDP, kriyopresipitat, protrombin kompleksi (PCC) gibi kombine preparatların yerini FVIII, FIX konsantresi, antitrombin III (AT III), protein C, vWF almıştır. Bunun yanında her ürün, içindeki muhtemel artıkların (immunoglobulinler, fibrinojen, immün kompleksler) uzaklaştırılması için saflaştırılma işlemine tabi tutulur. Saflaştırma; üründeki her 1 mg. protein için arıtılabilen FVIII ünitesi (veya diğer maddeler) olarak değerlendirilir. Buna göre orta saf, saf ve çok saf ürünler kullanıma sunulabilmektedir. Ancak saf olmayan ürünlerin alıcının hücrel immünitesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (82). Yararlarına rağmen saflaştırılmış ürünlerin kullanımı hastada inhibitör gelişmesine neden olmalarından ötürü bir ölçüde kısıtlanmıştır. Özellikle profilaksiye alınan olgu-

larda ve ciddi kanamalarda rekombinant ve çok saf ürün, geliştirdiği inhibitörler nedeniyle başarıyı kısıtlamaktadır (83,84). Çok saf ürünler ancak HIV (-) olgularda tercih edilmektedir.

2. SENTETİK İLAÇLAR;

Sentetik ilaçlar ağrının giderilmesinde, enfeksiyonlarda, küçük cerrahi girişimlerde kan ürünlerine destek amacıyla kullanılmaktadır. Biyolojik ürünlerin neden olduğu virüs nakli, inhibitör gelişmesi, hipersensitivite reaksiyonları, sentetik ilaçların önemini artırmıştır (85). Günümüzde kullanımda olan ilaçlar şunlardır :

2.1. Lokal Hemostatikler: Özellikle lokal yüzeysel kanamalar, sünnet, yara temizliği gibi küçük cerrahi girişimler, ağız içi kanamalar, diş çekimleri, diş tedavileri ve burun kanamalarında kullanıma sunulan bu ürünlerin başında kollagen, hemostat, fibrin zatkı gelmektedir (85). Sistemik etkilere yol açmadan kanamaların kontrolünü hızlandırır. Fibrin zatkı (glue); jel köpüklü traneksamik asit emdirilmiş, kriyoprecipitat türevidir. Soğukta saklanır, kullanılacağı zaman hazırlanır. Sünnetlerde kesim yerine sıkılır, diş çekimlerinde ise çekim yuvasına konur. Trombin tüketimini artıran bu ürünler, trombofilik sorunlara neden olabildiklerinden dikkatli kullanılmalıdır.

2.2. Antienflamatuvar İlaçlar: Hemofili olgularında kanamanın neden olduğu enflamasyon, hastalarda morbiditeyi arttıran en önemli nedendir. Bir yandan kanama kontrol altına alınmaya çalışılırken bir yandan da enflamasyonun yol açtığı şişlik ve ağrı da tedavi edilmelidir. Günümüzde kanama bölgesindeki inflamasyonu azaltmak ve ağrıyı gidermek amacıyla ibuprofen, indometasin, naproksen gibi nonsteroid antienflamatuvarlar veya siklooksijenaz (cox) 2 türevi ilaçlar (rofekoksib, selekoksib) kullanılmakta ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır (14).

2.3. Antifibrinolitikler: Hemofililerde sık görülen mukoza (ağız içi ve burun) kanamaları çoğu kez antifibrinolitik ilaçlarla durdurulabilir. Bu ilaçlar zamanında uygulandığı takdirde hafif ve orta tip hemofililerde diş çekimleri, sünnet ve diğer minör cerrahi işlemler faktör replasmanına gerek kalmadan yapılabilir.

Bunlar; **Traneksamik Asit:** Ağız içi kanamaları ve diş çekimlerinde oral olarak 25 mg/kg/gün-4 dozda 7-10 gün süreyle veya ağızda oluşan pıhtı düşene kadar kullanılır. Diş çekimlerinde ise ilaçta çekimden 4-6 saat önce başlanır. Burun kanamalarında ise; buruna adrenalini tampon konur ve 7-10 gün süreyle ağız yoluyla aynı dozda traneksamik asit kullanılır. **Epsilon Amino Kaproik Asit (EACA);** ise sadece damar yoluyla (IV) uygulandığı için genellikle tercih edilmektedir. EACA traneksamik asit'in kullanıldığı her durumda 100 mg/kg/gün-4 dozda, 7-10 gün süreyle kullanılır.

Ağır hemofililerde ve tedavinin geciktiği vakalarda mukoza kanamaları sadece antifibrinolitiklerle kontrol altına alınamaz, bu vakalarda faktör replasmanı yapılması da gerekebilir. Üriner sistem kanamalarında traneksamik asit kullanımını tubulus içinde kan akımını engelleyerek pıhtı oluşumuna neden olduğundan ötürü kontrendikedir (85).

2.4. Desmopressin (DDAVP): Desmopressin sentetik bir hormondur, antidiüretik hormonun (ADH) başlıca ikinci (V₂) reseptörünü etkiler, V₁ (pressor) reseptörlerine etkisi daha azdır. V₂/V₁ etkisi 2-3 bin kez daha fazla olduğu için damarlarda, gastro-intestinal sistemde, uterusu vazokonstriksiyona neden olmaz. İlaç faktör sentezi yapmaz, sadece damar endotelinde depolanmış olan FVIIIC, FVIIIag, ve plasminojen aktivatör salınımını uyararak plazmaya geçmelerini sağlar ve plazma düzeylerini artırır (86). İlacın ciddi hallerde kullanımından önce test amacıyla perfüze edilerek etkinliği görülmelidir (87).

Kullanıldığı yerler:

a) Hemofili A: Faktör VIII üretiminin yapıldığı ancak yeterli olmadığı orta ve hafif tip olgularda kullanılır. Ağır tiplerde yeri yoktur. Hafif ve orta hemofili A olgularında diş çekimlerinde, mukoza kanamalarında ve yeni başlayan eklem içi kanamalarında hızla DDAVP perfüzyonu yapılarak önemli oranda başarı sağlanır (88). Fuente, Kasper ve ark. DDAVP kullanılarak 17 hemofili olgusunda diş çekimi sonrası %88 oranında kanamaları önlediler (89). Haydarpaşa GATA hastanesinden Yaylacı ve ark. 10 erişkin hafif ve orta hemofili A vakasında DDAVP ile PTT değerinin normalleştiğini bildirmektedir (90).

DDAVP hemofilide 0.3 qg/kg/doz olarak 50-100 cc serum fizyolojik içinde 15-30 dakika perfüze edilir veya derialtı dokuya enjekte edilir. Yarı ömrü 5-6 saat olduğu için dozlar 12-24 saat sonra tekrarlanır. Bu dozlarla 30 dakikada FVIII ve vWF'nin plazma düzeyini en yükseğe çıkartır. İlaç bazal değeri vWH'da 2-4 misli, hafif ve orta tip hemofili A'da ise 2-6 misli arttırır. Yeni kullanıma giren konsantre intranasal şekli ise evde kullanım için oldukça kolaylıklar sağlanmıştır. Bu form; Diabetes insipidus ve enüreziste kullanılan sulandırılmış burun damlası formunda tamamen ayrıdır, karıştırılmamalıdır. Erişkinlerde 300 pg/doz, 5 yaşın altındaki çocuklarda ise 150 pg/doz olarak kullanılır (91,92). İlaç damar içi, burun spreyi veya deri altı enjeksiyonu şeklinde kullanılabilir.

b) von Willebrand Hastalığı: Özellikle tip I ve tip II A'da görülen kanamalarda DDAVP, hemofilide kullanılan dozlarda kullanılarak kanamaların durmasını sağlar.

c) Fonksiyonel tromboasteniler;
Siröz, üremi gibi sekonder koagulopatiler

d) Cerrahi kanamalar,

e) Menorajiler,

f) Alınacak kandan faktör ayrıştırılacak olan donörlerde faktör uyarımı yapılması için DDAVP kullanılır.

DDAVP her kullanımda başarılı etkisini göstermesine rağmen devamlı kullanılması taşifilaksiye neden olabileceğinden ancak gerektiği zaman kullanılmalıdır. Bunun yanında ilaç vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, flaş, taşikardi ve hipertansiyona neden olabileceği gibi, ADH reseptörlerine olan etkisi nedeniyle sıvı-elektrolit bozuklukları da yapabilir. DDAVP'nin özellikle V1 reseptörlerine olan etkisinin azaltılarak hemofili A ve vWH'da kullanılmasıyla ilgili klinik çalışmalar son yıllarda artmış, özellikle kan ürünlerinin zor bulunduğu hallerde, hastalar için tedavi imkanı sağlanmıştır.

PROFİLAKSİ

Son yıllarda deformiteleri ve sekelleri önlemek amacıyla ağır tip hemofililere 1 veya 2 yaşından itibaren profilaktik faktör replasmanı önerilmekte ve bir çok merkezde uygulanmaktadır. Bilindiği gibi hemofililere kanama esnasında yapılan replasman, sadece kanamanın durdurmasını sağlarken, kas ve eklemler başta olmak üzere dokularda meydana gelen hasarı önlememektedir. Bunu önlemenin tek yolu plazmada sürekli yüksek düzeyde faktör aktivitesinin bulunmasıdır. Bu nedenle gerek başlangıçtan itibaren primer profilaksi gerekse hayatın her hangi bir döneminde şartların oluşması sonrasında başlanan sekonder profilaktik tedavi giderek önem kazanmaktadır (93). İsveç'te 1958'den beri uygulanan bu yöntem faktör konsantrelerinin gelişmesiyle daha da başarılı olmuştur. Bu yöntemle hastalara haftada 3 kez 25-40 u/kg dozunda faktör VIII veya haftada 2 kez aynı dozlarda faktör IX replasmanı yapılarak plazma faktör düzeyi %2'nin üzerinde tutulmaya çalışılmak-

tadır (94). Sekonder profilaksi; sık sık kas ve eklem kanaması geçirenlere, büyük cerrahi girişim uygulananlara ve hayati kanama geçirenlere yapılır. Profilakside kanamanın önlenmesi öncelikli amaç değildir. Gelişebilecek kanamalar ayrıca tedavi edilmelidir. Amaç;

1. Hemartropati ve doku hasarı oluşmasını önlemek,
2. Hastayı fonksiyonel ve verimli kılmak,
3. Okul veya iş hayatında devamlılığını sağlamak,
4. Hayat kalitesini arttırmaktır.

Profilaksi öncesi; hastanın tedaviye başlama yaşı, FVIII düzeyi, aldığı faktör sıklığı, eklemlerde kanama sıklığı, klinik ve radyolojik olarak eklem skoru saptanmalı, karaciğer enzimleri, virüs serolojisi, faktör antikorları (inhibitör varlığı), lenfosit subgrupları (CD) bilinmelidir. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hemofili Federasyonu'nun (WFH) önerisi ağır hemofililer ve tanısı yeni konmuş 1-2 yaşındaki çocukların bu programa alınması yönündedir (95). Bunun yanında 25 yaşından küçük olan inhibitör gelişmemiş ağır tip hemofili olguları da uygulamadan yararlanabilmektedir.

Profilaktik tedavide her hasta için senede 2000-9000 ü/kg faktöre ihtiyaç duyulur (95). Bunun ekonomik olarak karşılanması esastır. Profilakside yaştan, kullanılan damar yolunun önemi yoktur, viral enfeksiyonlar başta olmak üzere komplikasyonlara dikkat edilmelidir (96, 97). Bunun yanında devamlı venöz yol için Port a Cath takılması gerekliliği, inhibitör gelişme oranının artması, HIV pozitifleşmesi ve profilaksi sürdükçe daha yüksek doz faktöre ihtiyaç duyulması gibi mahsurları bilinmektedir (98). Nilsson ve ark. bu uygulama sonrası 67 olgunun 11'inde

HIV'nin, 50'sinde ise HCV'nin pozitifleştiğini ve 7 olgunun AIDS'ten öldüğünü bildirmektedir (15).

Profilaksi yapılan hastalarla, yapılmayan hemofililer karşılaştırılmış, her iki gruptaki olgularda senelik total kanama sayısı: 9.5/26, eklem skoru: 5.6/16, hastanede yatma süresi: 0.24/1.03 gün, okuldan uzak kalma: 1/7.1 gün, gibi parametrelerin anlamlı ölçüde farklı olduğu bulunmuştur (16). Farklılıkların elde edilebilmesi için profilaksi süresinin en az 45 hafta (yaklaşık 1 yıl) olması düşünülmektedir. Sonuçlar ürün temini mümkün olan hallerde deformite ve sekelleri önlemenin tek yolunun profilaktik tedavi olduğunu göstermektedir.

KOMPLİKASYONLAR

Hemofili hastalığının morbiditesi oldukça yüksektir. Bunlar hastalığın kendisinden kaynaklandığı gibi tedavi amacıyla kullanılan ürünlerden de kaynaklanır.

1 - HASTALIĞA AİT KOMPLİKASYONLAR

1.1. Kanamalar: Hastalarda her türlü travma, hem yüzeysel hem de derin dokularda kanamaya yol açabilir. Kanamalar lokal doku hasarına neden olabilir, kafa içi veya retrofaringeal bölgelerde olan ise hayati tehlike taşırlar. Hemofililerde tüm kanamalara erken müdahale edilmeli ve gereken tedavi hızla yapılmalıdır.

1.2. Deformiteler/Sekeller: Kanamaların düzenli tedavi edilmediği hastalarda hareket sisteminde (kas ve eklemler) deformiteler, diğer sistemlerinde ise sekeller gelişir. Tekrarlayan ve tedavisi iyi yapılmayan kas içi kanamalar kas kontraktürlerine eklem içi kanamalar ise kronik hemartropatlere, artroza, ekstremitelerde kısılığa, fonksiyon kaybına hatta uzun kemiklerde malignitelerin gelişmesine yol açabilir. Özellikle ağır tip hemofili olguları bu açıdan daha büyük

risk taşırlar. Bunlarda spontan kanamalar olabileceğinden deformite ve sekel gelişmemesi için yakın takip ve tedavi gerekmektedir.

Hastalar sürekli egzersiz ve spor programlarına alınmalı, ağır olgulara muhakkak profilaktik faktör replasmanı yapılmalıdır. Deformite hastalığın şiddetine, tipine, hastanın yaşına, kan ürünü teminine ve tedavi merkezinin yaklaşımına göre değişir. Eklem kanamaları erken yaşta başlayan, tekrarlayan ve düzensiz tedavi olan hemofililerde deformite kaçınılmazdır. Nitekim gelişmiş ülkelerde ağır tip olguların sadece %2'sinde ağır kronik sakatlık gelişirken bu oran gelişmekte olan ülkelerde hastaların %20'sinde görülmektedir (3). Bu oran bizim olgularda %59'lara kadar yükselmektedir (21).

Hemofililerde merkezi sinir sistemi kanamaları ölüme yol açılabileceği gibi yaşayanlarda ise %40-50 arasında hafiften-ağır a kadar değişen nörolojik sekellere (pleji, parezi, West sendromu, epilepsi, işitme bozuklukları ...) neden olabilir (99). Bu nedenle her türlü kanama ve kanama şüphesine ciddi yaklaşılmalı ve tedavi edilmelidir.

1.3. Büyüme/Gelişme Geriliği: Hemofililerde kanamalara ve kronik hastalığa bağlı olarak büyüme-gelişme geriliği görülür. Bunun nedeni kan kaybının yanı sıra, doku ve eklem hasarlarının gelişmesi, kullanmama atrofisi, kullanılan ürünlerin baskılayıcı özellikleri ve araya giren enfeksiyonlardır. Ayrıca enerji ihtiyacının yeterince karşılanamaması, hormonal bozukluklar ve puberte gecikmesi de büyüme-gelişme geriliğinde rol alabilir.

1.4. Psiko-Sosyal Sorunlar (Oyun, Okul ve İş Hayatı): Hemofili kronik, ömür boyu süren bir hastalık olması nedeniyle, öncelikle hastaların psikolojik yapılarını etkiler. Sürekli tedaviye muhtaç olma, sık sık kanama, ağrı, hareket kısıtlılığı gi-

bi sorunlar ve tedavide kullanılacak ürünlerin beraberinde getirdikleri riskler dünyanın her yerindeki hemofililerde benzer ölçüde psikolojik etkilenmeye ve yalnızlaşmaya neden olur (100).

Hastalık hakkında yeterli bilgilenemeyenlerde, septomların bireysel kusur ve becerisizlikten kaynaklandığı hissi psikolojik rahatsızlığın depresyona dönüşmesiyle sonuçlanır. Hastanın sosyal ilişkileri bozulur, içine dönük bir kişilik sergiler.

Hastaların sorunları oyun çağıyla beraber kendini hissettirir. Yaşlılarıyla aynı hareketleri, aynı oyunları yapamayan çocuğun sosyalleşmesi bozulur, agresif veya içine kapanık psikolojik sorunları olan biri haline alır. Burada ailelere önemli bir görev düşmektedir. O da bu çocukları diğerlerinden ayırmamaktır. Nitekim aşırı koruma bunları pısrıklığa, yalnızlığa, beceriksizliğe itecektir. Oysa vücutlarındaki faktör VIII veya IX düzeyini yükseltmek yeterlidir. Bu çocukların sosyal hayatlarının kısıtlanmaması, kendi becerilerini göstermelerine fırsat tanınmasını sorunların çözümü için yeterlidir (101).

Psiko-sosyal sorunlar okul belirginleşir veya artar. Artan kanamalar ve fiziksel rahatsızlıklar sonucunda okul devamlılığı bozulur. Gelişen her tür deformite, hem eğitimi aksatır, hem de psikolojik sıkıntıları, sosyal ilişkilerdeki bozulmayı artırır. Arkadaşları arasında handikaplı veya tedaviye bağımlı olmak özellikle bu dönemlerde oldukça rahatsızlık vericidir. Hastalara düzenli, çok iyi programlanmış psikoterapi yapılmasını gerektirir.

Ayrıca septomları beklemeden profilaktik tedavi yapılması bu dönemde hastalığın şiddetini azaltacağı için psikolojik rahatlık da sağlar. Nitekim Nilsson ve ark. profilaktik tedavi yapılanların okuldan çok kısa süre uzak kaldıklarını (ortalama 1.3 gün), yapılmayanların ise 7.1 güne okula gidemediklerini bildirmektedirler (15).

Sekelli olgularda da dahil olmak üzere hemofililerin iş hayatına atılmaları mümkündür. Özellikle travmatik olmayan, fiziksel güçten ziyade mental kapasite gerektiren uğraşlar tercih edilmelidir. Bu olgular iş hayatında öncelik ve kolaylık sağlananlar arasına alınmalıdırlar. Öte yandan iş hayatının düzenli sürmesi için profilaktik tedavi şarttır. Bu yöntemle kanama-eklem sorunları, hastaneye yatma süresi önemli ölçüde azalacak, iş hayatından uzak kalınmayacaktır.

Çalışma çağına girmiş hemofilikler faktör uygulamasını evde kendileri de yapabilmeli, böylelikle hem zaman kazanılmalı, hem de sorunların büyümesi önlenmelidir. İş hayatı bütün yaklaşımları etkilememeli, üstelik buna uygun olmalıdır. Hastaların psikolojik sorunlarının çözümünde genç, yaşlı tüm hastaları ve konuyla ilgili tıp mensuplarını bir araya getiren Türkiye Hemofili Derneği gibi organizasyonların önemi çok büyüktür. Burada hastaların ve ailenin eğitimi sağlanabilir, diğer hastalarla ilişki kurulabilir, sosyal hayata katılım sağlanabilir.

1.4. İmmün Sistem Bozukluğu: Hemofilide gerek hastalık, gerekse kullanılan ürünler immün sistemi etkiler (102). Geçtiğimiz yıllarda hemofililere kan ürünleriyle HIV geçişi hastaların immün sistemindeki bozukluğu daha belirgin olarak göstermiştir. Ancak HIV (-) hemofililerde de immünitenin bozuk olduğu bilinmektedir (103,104).

Bozukluklar kullanılan faktör konsantrelerine bağlı olabildiği gibi, hastalığın kendisinden de kaynaklanabilir. Ürünlerin neden olduğu immunosupresyon orta safliktaki konsantrelerde daha fazla görülür. Öte yandan AIDS başta olmak üzere araya giren enfeksiyonlar hemofililerde immunosupresyonu ve immün sistem bozukluğunu arttırır (105). İmmunosupresyon hepatitli hemofililerde virüs replikasyonunu sınırlayamaz ve kronik hepatit, siroz gelişme oranını arttırır.

Hemofili olgulara çocukluk aşısının hepsi yaptırılmalıdır. Bu çocuklar BCG, difteri, tetanus, boğmaca, çocuk felci, kızamık, kızamıkçık, kaba-kulak, hemofilüs influenza tip B aşısının yapılmasında normal çocuklar gibi kabul edilmeli hepatit A ve hepatit B aşuları muhakkak yapılmalıdır. Tetanus aşısının lokal iritan özelliği nedeniyle bu dönemde faktör replasmanı gerekebilir (106).

2 - ÜRÜNLERE AİT KOMPLİKASYONLAR

2.1. Allerjik Reaksiyonlar

2.2. Hepatitler: Kan ve kan ürünleriyle virüs geçişleri ve bunların neden olduğu karaciğer enfeksiyonlarına neden olan virüslerin başlıcaları; hepatit A, B, C, D, G virüsü, HIV 1, 2 HTLV I, II, Citomegalovirüs, Ebstein-Barr virüsü, Herpes Simpleks I, II, Herpes virüs 6,7 ve Parvovirüs B.19'dur. Her geçen gün Hepatit G virüsü gibi bunlara yenileri eklenmelidir (107). Bunlar arasında karaciğer için önemli olan B ve C tipi hepatit virüsleridir. (108,109).

Norveç'te 1987-1992 yılları arasında izlenen 324 olgunun %28'inde HBV, %41'inde HCV saptandığı bildirildi. Belçika'da ise 1980'de hemofililerin % 60'ı HBV (+) idi ve aşılama başlatıldı. 1991'de ise bu kez %91'inde HCV (+) bulundu. Benzer sonuçlar Kanada'dan da bildirilmektedir (59). Kan ve kan ürünleri yoluyla hepatit gelişme oranı bizde de yüksek orandadır. Yapılan çalışmalarda talassemi olguların %80'inde, lösemi olgularının %74'ünde Hepatit B (+)'liği bildirilmektedir. Hemofililerde ise hepatit B antikor pozitifliğinin %85'lere, hepatit C antikor pozitifliğinin ise %50'lere ulaştığı görülmektedir.

Bu yüksek oranlar, kronik karaciğer hastalığı şansının yükseldiği anlamına gelmektedir. Özellikle HCV'ne bağlı karaciğer hastalarında kronikleşme ve siroz birçok merkezden bildirilmektedir (110). Ayrıca bu zeminlerde kanserleşme ih-

timalinin yüksek olması araya girebilecek HIV enfeksiyonunun karaciğer yetmezliğini kolaylaştırması kan ve kan ürünleri yoluyla virüs nakli konusunun önemini arttırmakta ve önlem alınması gereğini vurgulamaktadır.

Önlemlerin ön sırasını donörlerin seçimi alır. Donör olarak önceden hepatit geçirmemiş olanlar ve yapılan serolojik testlerde, virüs antijenleri (-) olanlar tercih edilir. Son zamanlarda donörlerin karaciğer transaminaz testlerinin de (ALT/AST) normal olması gereği vurgulanmaktadır.

Alicıda hepatit gelişmemesi için en etkin yöntem, kan ve kan ürünlerine virüs ayıklayıcı işlemlerin uygulanmasıdır. Bu amaçla birçok yöntem kullanılmasına rağmen kuru ısı ve solvent/deterjan kimyasal metodunun birlikte uygulanması en geçerli olanlarıdır. Böylece kan ve kan ürünleri bozulmadan virüslerin alıcıya geçişi önenebilecektir.

Ayrıca multipl transfüzyon yapılacak olanların aşısı bulunan virüslere karşı önceden aşılanması da iyi bir koruyucu uygulamadır. Son yıllarda virüs naklinin önlenmesine karşı bir tedbir olarak rekombinant kaynaklı faktör konsantrelerine yönelim hız kazanmıştır.

2.3. Creutzfeld-Jacob hastalığı: Kan ve kan ürünlerinde bulunan protein kökenli prion olduğu belirlenen etkenin yolaçtığı beyin ilerleyici degeneratif hastalığıdır. İngiltere'de hayvan yetiştiricilerinde görülen ve basında Deli Dana Hastalığı diye yansıtılan bu hastalığın bir tipi (new variant CJD) insanlarda da görülebilmektedir. Kuluçka süresi uzun olan bu hastalığın henüz kesin tedavisi bulunmamıştır. Plazma havuzlarının bu hastalık için zemin oluşturduğu düşünülmeye rağmen henüz bir hasta gösterilememiştir. Bu nedenle kan ürünleri gelişi güzel kullanılmamalıdır (111).

2.4. İnhibitör Oluşması: Hemofililerde en önemli klinik sorunlardan biri %10-30 oranında faktör VIII'e veya %1-5 oranında da faktör IX'a karşı antikor gelişmesidir. Bunlar IgG4 sınıfındadır. Nadiren IgG1 ve IgM sınıfından antikorlar da gelişebilir (112). Bu olgulara dışarıdan verilen faktör, yabancı protein gibi algılanır ve bunlara karşı antikorlar (inhibitör) oluşur (113-119). Bu maddeler faktörlere karşı hassas olup onu nötralize ederler. En önemli nedeni hastalığın ortaya çıkışına neden olan genetik mutasyondur.

Inhibitör gelişmesi, faktör konsantreleri verilmesine rağmen hastalarda yeterli cevabın alınmaması ile veya cerrahi girişimler nedeniyle yapılan rutin taramalarda anlaşılır. Plazmada inhibitör miktarı minimum 0.6 Bethesda ünitesine (BÜ) dek saptanabilir. İnhibitörün 5 BÜ'nün altında olduğu olgulara düşük yanıtlı inhibitörler, bunun üstünde olanlarada yüksek yanıtlı inhibitörler denir. Ciddi problemler ancak 10 BÜ aşıldığında olmaktadır (120). Öte yandan inhibitör oranının 15 000 BÜ'e kadar çıktığı nadir olgular da bildirilmektedir (2).

Hemofili olgularında inhibitör gelişmesini etkileyen faktörler;

1- Hastaya ait:

Moleküler defekt
Kişisel immün cevabın özelliği
İmmünolojik değişikliklerin varlığı

2- Tedaviye ait:

Tedavinin tipi
Ürünle temas sayısı ve temas zamanı
Ürünün cinsi ve toplam kullanım miktarı
Farklı ürünler kullanmış olmak

3- Değerlendirmeye ait:

Inhibitör düzeyinin kontrol sıklığı ve hassasiyeti.

Bunlar arasında kullanılan faktörün cinsi, hastanın yaşı, olay anında görülen kanamalar, enfüzyon sıklığı, toplam kullanılan faktör miktarı, temas edilen gün sayısı en önemli faktörlerdir (120, 121). ABD'li bir araştırmacıya göre ürünler arasında Kogenate kullanan olguların %20'sinde, Monoclate-P kullanan olguların %13'ünde, Hemofili-M kullananlarında %9'unda inhibitör görülmüştür (113). Inhibitör; faktörle 6 ayıktan önce temas edenlerin %41'inde, 6-12 aylarda temas edenlerin %29'unda, 1 yaşından sonra temas edenlerinde %12'sinde gelişmektedir (114).

Inhibitörlü hemofiliklerin tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır (122).

1). Plazma faktör düzeyini yükseltmek: Bu amaçla yüksek doz FVIII (100-200 ü/kg) veya Porcine faktör VIII kullanılır (123-125).

2). Faktör VIII'e geçiş sağlamak: Olguların akut kanamalarında veya cerrahi işlemlerinde aktive edilmiş veya edilmemiş protrombin kompleks konsantreleri (aPCC/PCC) veya rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) kullanılmaktadır (126-128).

3). Inhibitörlerin giderilmesi: Plazma da mevcut inhibitörler (plazmaferez ile) alet kullanılarak giderilir (130). Inhibitörler ayrıca kromatografik yöntemle protein A (immünoadsorbsiyon) kullanılarak da giderilebilir (131,132).

Öte yandan immünosupresyon veya immün toleransı zorlayarak inhibitör oluşumunu önlemek günümüzde sıkça başvurulan bir tedavi yöntemidir. Bu amaçla immünosupresif ilaçlar (steroidler, azotioprin, siklofosfomit, vinkristin, siklosporin A), intravenöz immünooglobulin, interferon, simetidid tek başına veya kombine olarak kullanılmaktadır (133-135).

Değişik doz ve sürelerde faktör verilmesi, buna aPCC eklenmesi ile de immün tolerans indüksiyonu yapılabilmekte ve %77-80 oranında başarı sağlanabilmektedir. Kendi hastalarımızda da bu uygulamanın yararlı olduğu görülmektedir.

2.5. AIDS: Kan ürünlerinin yaygın kullanıldığı hastalarda 1980'lerden itibaren AIDS en önemli sorun olarak karşımıza çıkmıştır. HIV (human immunodeficiency virus)'in keşfi hastalığın nedeninin bulunmasını sağlamış ancak tedavide henüz ilerleme kaydedilmediğinden AIDS hemofili olgularında en önemli ölüm nedeni olarak kalmaya devam etmiştir. Özellikle 1985'den önce kan ürünü kullanan olguların %70'ine yakınının HIV ile enfekte olduğu kesinleşmiştir (136,137).

Daha sonraki yıllarda başta solvent/ deterjan metodu olmak üzere ürünlere uygulanan virüs arındırma yöntemleri kan ürünlerini güvenli kılmışsa da günümüzde HIV pozitifliği bulunan hemofililerde AIDS hala önemini korumaktadır (138).

ÖLÜM NEDENLERİ

Hemofilide AIDS ölümlerin en önemli nedenidir (137). Rekombinant ürünlerin giderek yaygınlaşması sorunun çözümü olarak görülmektedir. Hemofilide diğer önemli bir ölüm nedeni de kafa içi kanamalarıdır (139).

Kazalarda hastaların travmaya maruz kalmaları ve buna bağlı gelişen kanamalar ölümlerin %25'ini oluşturmaktadır (140). Bizim olgularımızda da kafa içi kanamalar ve tedavinin gecikmesinin neden olduğu diğer sistemik kanamalar başlıca ölüm nedenlerini oluşturmaktadır. Ürünlerden virüs geçişlerine bağlı olarak gelişen kronik hepatitler ve bunları izleyen siroz ve kanserleşme az da olsa hemofililerde ölüm nedenleri arasındadır (94).

HEMOFİLİ ORGANİZASYONLARI

Gelişmekte olan ülkelerde tedavi merkezlerinin yanında, eğitim, bakım, sosyal hizmet amaçlı organizasyonların da kurulması gereklidir. Merkezi referans ünitelerin, tam kapsamlı pıhtılaşma laboratuvarlarının kurulması, buralarda hemofili bakım ekibinin ayakta veya yatırırlarak hastalara 24 saat hizmet verebilir tarzda yerleştirilmesi de hastaların sağlığı ve geleceği açısından gerekli bir yaklaşımdır (138).

Gerek hasta organizasyonları, gerekse tedavi merkezleri birbirleriyle yakın ilişki içinde olmak zorundadır. Hematolog, hemofili hemşiresi, fizyoterapist, ortopedist, diş hekimi, genetik uzmanı, psikolog, sosyal danışman ve laboratuvar teknisyenleri bu birimde hastalığın tanısından itibaren tıbbi ve sosyal birçok sorunun çözümüne katkıda bulunurlar. Çözümlemesi gereken sorunlar arasında diğer aile fertlerinin taşıyıcılık ve hastalık yönünden taranması, hastaların beslenmesi, düzenli kan ürünü kullanımı, hastalığa ve tedaviye bağlı sorunlar sayılabilir.

Hastaların, tıp mensuplarıyla beraber gönüllü hemofili organizasyonları kurmaları ise başta hastaların hastalığı tanımalarını, tedavinin önemini anlamalarını sağlayacaktır. Bu organizasyonların amacı ise oldukça geniş olmalı. Ailenin tedaviye çekilip eğitilmesi, hastalar arasında ilişki kurulması, yaşlı hemofililerin tanınması ve tecrübe aktarımının sağlanması, hastaların okul, iş, evlilik ve sağlık güvence sorunlarının çözümlenmesi, psiko-sosyal uyumları başta Türkiye Hemofili Derneği olmak üzere gönüllü organizasyonlar tarafından sağlanabilir (57).

Hasta ve ailelerinin de katıldığı bu organizasyonlar vasıtasıyla yurt dışında aynı amaçlı organizasyonlarla işbirliğine girilmesi, mevcut bilgi ve tecrübenin ülkeye aktarılmasında oldukça önemlidir.

HEMOFİLİ HASTALIĞINDA GELECEK GÜNLER

Hemofili hastalarında bağışıklık sisteminin zayıf olması, binlerce şabıstan toplanan kan ürünlerinin kullanılması; hastaların kalp damar hastalıklarına, hipertansiyon, diyabet ve kanserlere daha yatkın olmalarına neden olmaktadır. Yaşın ilerlemesi, kullanılan ürünlerin artması beraberinde yeni sorunlar doğurmaktadır.

Önceki yıllarda 10-15 yıl arasında seyreden yaşam süresi plazma ve kriyopresipitatın kullanıma girmesi ile 1960'larda 20 yılın üstüne, faktör konsantrelerinin kullanıma girmesi, hastalık hakkındaki bilgilerin artması ile 1980'lerin başlarında 50 yaşın üstüne çıkmışken hastalar arasında AIDS ve ona bağlı sorunların yayılması ile 1980 - 1990 arasında tekrar 50 yaşın altına inmiştir. Şimdilerde ise tekrar normal insan ömrüne yakın (68 yıl) yaşlara kadar yükselmiştir (141). Erken ve doğru tanı, güvenilir ilaçların piyasaya çıkması, yeterli ve profikaktik evde tedavi olanakları, tıbbi teknolojideki ilerlemeler ve hastaların ön hazırlığının rahatça yapılabilmesi sayesinde gerekli cerrahi girişimlerin kolaylaşması, gelişmiş olan sekel ve sakatlıklara yönelik rehabilitasyon çabaları, gen tedavisi hemofilide yaşam süresinin uzamasını ve yaşam kalitesinin yükselmesini yeniden sağlamıştır (3).

KAYNAKLAR

1. Zülfişkar B. Hemofili El Kitabı, Türkiye Hemofili Derneği Yayınları, İstanbul, 1997
2. Hoyer LW.: A. N Engl J Med 1994, 330: 38 - 47
3. Memorandum.: Prevention and control of haemophilia. Bull WHO 1991, 69: 17 - 26
4. Levine PH.: Clinical manifestations and hemophilias A and B. In: Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Eds: RW Colman, J Hirst, VJ Marder, EW Salzman, J.B. Lippincot, Philadelphia: 1987: 97 - 111
5. White GC, Shoemaker CB.: Factor VIII gene and hemophilia A. Blood 1989, 73: 1 - 12
6. Chan V, Yip B, Tong TMF, Chan TP, Lau K, Yam I, Chan TK.: Molecular defects in haemophilia B: detection by direct restriction enzyme analysis. Br J Haematol 1991, 79: 63 - 69
7. Antonarak SE.: The molecular genetics of hemophilia A and B in man: factor VIII and factor IX deficiency. Adv Hum Genet 1988, 17: 27 - 59.
8. Tuddenham EGD, Cooper DH, Gitschier J, et al.: Haemophilia A: database of nucleotide substitutions, deletions, insertions and rearrangements of the factor VIII gene. Nucleic Acids Res 1991, 19: 4821 - 4833.
9. Higuchi M, Antonarakis SE, Kasch L, et al.: Molecular characterization of mild -to- moderate hemophilia A: detection of the mutation in 25 of 29 patients by denaturing gradient gel electrophoresis. Proc Natl Acad Sci U S A 1991, 88: 8307 - 8311.
11. Çağlayan SH, Gökman Y, Kırdar B.: Polymorphisms associated with the FVIII and FIX genes in the Turkish population. Haemophilia 1995, 1: 184- 189
12. Kitchens CS.: Occult hemophilia. Johns Hopkins Med 1980, 146: 255- 259.
13. Hoyer LW.: The factor VIII complex: structure and function. Blood 1981, 58: 1-13.
14. Weiss HJ, Sussman II, Hoyer LW.: Stabilization of factor VIII in plasma by the von Willebrand factor: studies on post-transfusion and dissociated factor VIII and in patients with von Willebrand's disease. J Clin Invest 1977, 60: 390-404
15. Hilgartner MW.: Factor replacement therapy. In: Hemophilia in the Child and Adult. Ed: MW Hilgartner, C Pochedly. Raven Press. New York 1989 11-48
16. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H.: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 1992, 232: 25-32.
17. Berntorp E.: Methods of haemophilia care delivery: regular prophylaxis versus episodic treatment. Haemophilia 1995, 1 (suppl 1): 3-7
18. Mc. Donald PB, Lochter RC, Lindsay D, Levi C.: Haemophilic arthropathy of the shoulder. J Bone Joint Surg (Br) 1990, 72 B: 470-471
19. Ribbans WJ, Phillips M, Stock D, Stibe E.: Haemophilic ankle problems: orthopaedic solutions. Haemophilia 1995, 1: 91-96
20. Peterson C.: Orthopedic treatment. In: Hemophilia. Ed: IM Nilsson. Pharmacia Products, Sweden 1994: 76
21. Rickard KA.: Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. Haemophilia 1995, 1 (suppl 1): 8 - 13
22. Zülfişkar B, Çakmak M, Büyükpınarbaşı Y, Taşer Ö, Bezgal F, Tokar N.: Haemophilic arthropathy council; a big challenge for developing society. Haemophilia 6:394 (2000)
23. Taşer Ö, Soykan Ö, Zülfişkar B, Özdemir G.: Physiotherapy in hemophilias with muscle and joint problems. XVIII Isth. Paris, J Thromb Haemost (Suppl), (2001)
24. Yates P, Atkins R M.: The use of "flowtron" in the treatment of haemophilic flexion contractures. Br Soc Haemostasis Thrombosis 1992, 80: 28
25. Taşer Ö, Zülfişkar B, Türker M, Uysal M.: Arthroscopic synovectomy in chronic hemophilic arthropathies. Hemophilia 8:472 (2002)
26. Zülfişkar B, Taşer Ö, Kemikler G, Kizir A, Bezgal F.: Radiosynoviorthesis in chronic joint disease of hemophilic patients. Turk J Nucl Med 11: 6 (2002)
27. Zülfişkar B.: Radyosinoviortezin hemofillilerin kronik eklem bozukluklarındaki yeri. 3.Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi. İstanbul, (Tam metin) s:195-203. 30 Eylül-3 Ekim (2002)
28. Zülfişkar B. Radyoaktif sinovektomi. Yeni Faktör 2001, 4:36-37
29. Ak A, Dündar S.: Hemofili: tedavi ve çözülmemiş problemler. Türkiye Klinikleri 1988, 8: 236-242
30. Ak G, Zülfişkar B.: Oral condition of patients with congenital coagulation disorders. Hemophilia 8:587 (2002)
31. Kasper CK, Dietrich SL.: Comprehensive management of haemophilia. Clin Haematol 1985, 14: 489 - 512
32. Ak G, Zülfişkar B, Güç Ü.: Tooth extraction in coagulation disorders. Hemophilia 8:587 (2002)
33. Baudo F, Caimi TM, Redaelli R, de Cataldo F, Scolari G.: Fibrin sealant for local hemostasis in patients with congenital and acquired bleeding disorders. XVth Congress of the Int Soc Thromb Haemostasis. Jerusalem 11-16 June, 1995 (Abstract) 12
34. Cordingley FT, Crawford GPM.: Ulnar nerve palsy in a haemophiliac due to intraneural haemorrhage. Br Med J 1984, 289: 18 -19
35. Hutl PS, Herold ED, Koenig BM, Gilchrist GS.: Spinal extranodal hematoma in an infant with hemophilia A: An unusual presentation of rare complication. J Pediatr 1996, 128: 704 - 706.
36. Martinowitz U, Heim M, Tadmor R, Eldor A, Rider I, Findler G, Sahar A, Ramort B.: Intracranial hemorrhage in patients with hemophilia. Neurosurg 1986, 18: 538-541
37. Andes WA, Wulff K, Smith WB.: Head trauma in hemophilia. Arch Intern Med 1984, 144: 121-126
38. Gedikoğlu G, Zülfişkar B, Devocioğlu Ö, Ovalı F, Ayan I.: An approach to hemophilia A, presenting with intracranial hemorrhage. Med Bull İstanbul 1991, 24: 169 176
39. Striegel JE, Edson JR.: Treatment of a spontaneous intracerebral hematoma with exchange transfusions in a infant with hemophilia B. J Pediatr 1984, 105: 278-80
40. Yoffe G, Buchanan GR.: Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. J Pediatr 1988, 113: 333-336
41. Blatner RJ.: Recent development in the management of hemophilia with particular reference to intracranial bleeding. J Pediatr 1967, 70: 449 - 454
42. Harme MR, Haller JS.: Intraspinal hematomas in hemophilia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992, 14: 166-169
43. Jones P.: Living with Haemophilia. Castle House Pub. Kent 1990.
44. Zülfişkar B. Psödötümör, sorunlar ve tedavisi. Yeni Faktör 2001, 4:20
45. Gilbert GS, Piepgras DG, Roskos RR.: Neurologic complications in hemophilia. In: Hemophilia in the Child and Adult. Ed: MW. Hilgartner, C. Pochedly. Raven Press. New York, 1989, 49 -150
46. Zülfişkar B, Taşer Ö, Eralp L, Kizir A.: The ex-fistulization of a giant ab-dominopelvic pseudotumor and radical surgery. Hemophilia 8:472 (2002)
47. Zülfişkar B, Taşer Ö, Bezgal F.: Orthopedic surgery of PWH and haemostasis-Turkish experience. Hemophilia 8:481 (2002)
48. Söylet Y, Zülfişkar B, Karaman MI, Taşçı Al.: Urologic operations in haemophiliacs and haematological support. Hemophilia 8:526 (2002)
49. Karaman MI, Zülfişkar B.: Circumcision in hemophilia; a cost effective method using a novel device. Hemophilia 8:554 (2002)
50. Lamuscio S, Scaraggi FA, Pace G, et al.: Extracorporeal shock wave lithotripsy in haemophilia: a case report. XX Int Congress of WFH Athens, Oct 12-17, 1992: 78
51. Ljunf RCR.: Prenatal diagnosis of hemophilia. Bailliere's Clin Haematol 1996, 9: 243-257
52. Gitschier J, Drayna D, Tuddenham EGD, White RL, Lawn RM.: Genetic mapping and diagnosis of hemophilia A achieved through a cell polymorphism in the factor VIII gene. Nature 1985, 314: 738-740.

53. Gitschier J, Lawn RM, Rotblat F, Goldman E, Tuddenham EGD.: Antenatal diagnosis and carrier detection of haemophilia A using factor VIII gene probe. *Lancet* 1985, 1: 1093-4.
54. Peake IR, Lillicrap DP, Boulyjenkov V, Briet E, Chan V, Ginter EK et al.: Reply of a joint WHO / WFH meeting on the control of haemophilia: carrier detection and prenatal diagnosis. *Blood Coag Fibrinol* 1993, 4: 313-344
55. Hoyer LW.: Immunochemical properties of factor VIII and factor IX inhibitors. *Blood Coag Fibrinol* 1991, 2: 11-15.
56. Mc Millan CW, Webster WP, Roberts HR, Bityhr WB.: Continuous intravenous infusion of factor VIII in classic haemophilia. *Br J Haematol* 1970, 18: 659-667
57. Pool JG, Hershgold EJ, Pappenhagen AR.: High-potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin in precipitate. *Nature* 1964, 203: 312.
58. Freeman JW.: Solvent / detergent virus inactivation of plasma. *Clin Courier* 1994, 12: 3-4
59. Brettler DB.: Recombinant coagulation factor products. *Haemophilia* 1995, 1: 155-158
60. Blanchette VS, Vorstman E, Shore A, Wang E, Petric M, Jett BW, Alter H J.: Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B. *Blood* 1991, 78: 285-289
61. Brettler DB, Levine PH.: Factor concentrates for treatment of hemophilia: which one to choose? *Blood* 1989, 73: 2067 - 2073.
62. Rizza CR, Flecher ML, Kernoff PBA.: Confirmation of viral safety of dry heated factor VIII concentrate (8Y) prepared by Bio Product Laboratory (BPL): a report on behalf of UK Haemophilia Centre Directors. *Br J Haematol* 1989, 73: 100 - 104
63. Radosevich M B, Burnouf T, Huart JJ.: A pasteurized therapeutic plasma. *Infusiontherapeutic* 1992, 19: 91 - 94
64. Hirinda ME, Feldman F, Schreiber AB.: Preclinical characterization of a new pasteurized monoclonal antibody purified factor VIIIc. *Semin Hematol* 1990, 27 (suppl 2): 19-24
65. Horowitz MS, Horowitz B, Rooks C, Hilgartner MW.: Virus safety of solvent detergent-treated antihemophilic factor concentrate. *Lancet* 1988, 1: 186-189
66. Horowitz B.: Investigations into the application of tri (n-butyl) phosphate/ detergent mixtures to blood derivatives. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1989, 56: 83 - 96
67. Guillaume TA.: Potential accumulation of tri (n-butyl) phosphate in solvent-detergent virus-inactivated plasma products. *Transfusion* 1991, 31: 871-873
68. Di Paolantoni T, Mariani G, Ghirardini A, Gringeri A, Mannucci MP, Mastrullo L, De Biasi R, Giustarini G, Morfini M, Schiavoni M, Ciavarella N, Zehender G, Rema Zanetti A.: Low risk of transmission of the human immunodeficiency virus by a solvent-detergent-treated commercial factor VIII concentrate. *J Med Virol* 1992, 36: 71-74
69. Mannucci PM.: Clinical evaluation of viral safety coagulation factor VIII and IX concentrates. *Vox Sang* 1993, 64: 197 - 203
70. Zulfikar B. Hemofiliye gen tedavisi. *Yeni Faktör* 1999, 1: 9
71. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, et al.: Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. *N Engl J Med* 1990, 323: 1800-1805
71. Pasi KJ.: Gene therapy for haemophilia. *Bailliere's Clin Haematol* 1996, 9: 305-317
- 71a. Pasi KJ.: Future perspectives in paediatric haemophilia. *Haemophilia* 1995, 1 (suppl 2): 12-13
72. Fukui H, Yoshioka A, Shima M, Tanaka I, Koshihara K, Fukutake K, Fujimaki M.: Clinical evaluation of recombinant human factor VIII (BAY w 6240) in the treatment of hemophilia A. *Inter J Hematol* 1991, 54: 419-427
73. Gomperts E, Lundblad R, Adamson R.: The manufacturing process of recombinant factor VIII, recombinant. *Transfus Med Rev* 1992, 6: 247-251.
74. Grove GH, Poon M-C, Scarth I.: International Symposium on Recombinant Factor VIII: report of the proceedings. *Transfus Med Rev* 1992, 6: 137-145.
75. vLusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS, Kogenate Previously Untreated Patient Study Group.: Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: safety, efficacy, and development of inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 328: 453-459.
76. Schulman S. A therapeutic alternative for haemophiliacs with inhibitors. *Acta Paediatr* 1992, 81: 564-5
77. UK Regional Hemophilia Centre directors Committee.: Recommendations on choice of therapeutic products for the treatment of patients with haemophilia A, haemophilia B and von Willebrand's disease. *Blood Coag Fibrinol* 1992, 3: 205 - 214
78. Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, et al.: Factor VIIIc concentrate purified from using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989, 73: 1859-1863
79. Kim HC, McMillan CW, White GC, Bergman GE, Horton MW, Saidi P.: Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrate *Blood* 1992, 79: 568 - 575
80. Schwinn H, Stadler M, Josic DF, Bol F, Gehringer W, Nur I, Schütz R.: A solvent/detergent treated, pasteurised and highly purified factor VIII concentrate. *Arzneim Forsch Drug Res* 1994, 44: 188-191
81. Mannucci PM.: Viral safety of plasma-derived and recombinant products used in the management of haemophilia A and B. *Haemophilia* 1995, 1 (suppl 1): 14 - 20
82. Berntorp E.: Impact of replacement therapy on evaluation of HIV infection in hemophiliacs. *Thromb Haemos* 1994, 71: 678 - 683
83. Peerlinck K, Rosendaal FR, Vermeylen J.: Incidence of inhibitor development in a group of young hemophilia A patients treated exclusively with lyophilized cryoprecipitate. *Blood* 1993, 81: 3322 - 5
84. Rizza CR, Flichter ML, Kernoff PBA.: Confirmation of viral safety of dry heated factor VIII concentrate (8Y) prepared by Bio Product Laboratory (BPL): a report on behalf of UK Haemophilia Centre Directors. *Br J Haematol* 1993, 84: 269-272
85. Aledort LM.: New approaches to management of bleeding disorders. *Hospital Practice* 1989, 207 - 226
86. Nilsson IM: Desmopressin (DDAVP) treatment. In: *Hemophilia Ed: IM. Nilsson. Pharmacia Products. Sweden* 1994: 75
87. Bulut B, Kamali S.: Kanamali hastaların tedavisinde desmopressin kullanımı. *T Klin Tıp Bilimleri* 1992, 12: 162-171.
88. Mannucci PM.: Desmopressin: a nontransfusional hemostatic agent. *Ann Rev Med* 1990, 41: 55-64
89. de la Fuente B, Kasper CK, Rickles FR, Hoyer LW.: Response of patient with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. *Ann Internal Med* 1985, 103: 6 - 14
90. Yaylacı M, Gül S, Küçükardalı Y, Öztürk G, Donacı M, Üskent N.: Hemofili A hastalarında desmopressinin teröpatik etkinliği. *T Klin Tıp Bilimleri* 1993, 13: 82-83
91. Lethagen S, Ragnarson-Tenvall G.: Self treatment with desmopressin intranasal spray in patients with bleeding disorders. Effect on bleeding symptoms and socioeconomic factors. *Ann Hematol* 1993, 66: 257 - 260
92. Lethagen S, Egervall K, Berntorp E, Berntorp E, Bengtsson B.: The administration of desmopressin by nasal spray: a dose determination study in patients with mild haemophilia A or von Willebrand's disease. *Haemophilia* 1995, 1: 97-102
93. Lusher JM.: Consideration for current and future management of haemophilia and its complications. *Haemophilia* 1995, 1: 2 - 10
94. Calvin BT.: Haemophilia in the UK: past, present and future. *Haemophilia* 1995, 1 (suppl 2): 4 - 5
95. Berntorp E.: The treatment of haemophilia, including prophylaxis, constant infusion and DDAVP. *Bailliere's Clin Haematol* 1996, 9: 259 - 271
96. Goldsmith JC.: Continuous infusion factor VIII (CAFE) therapy for the treatment of hemophilia A. *XXI Int Congress of WFH. Mexico City, April 24, 29, 1994: 42*

97. Martinowitz U, Schulman G, Gitel S, et al.: Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with hemophilia. *Br J Haematol* 1992, 82: 729-734
98. Warrier I, Cox K, Cvaan ML, Pfaffmann L, Lusher J.: Experience with central venous catheter (CVC) in children with hemophilia. 6th Ann. ASPHO meeting. Chicago Sept 30-Oct 2, 1993, p 27
99. Gilchirs GS, Piepgras DG, Roskos RR.: Neurologic complications in hemophilia. In: *Hemophilia in the Child and Adult*, Ed: MW Hilgartner, C, Pochedly. Raven Press, New York 1989: 56-65
100. Zülfiyar B. Kronik hastalıklarla bir ömür, sorunlar ve öneriler. *Yeni Faktör* 2002, 5:4-9
101. Limentani SA.: Will recent innovations in therapy save perceived deficiencies in self-sufficiency policies. *Blood Coag Fibrinol* 1994, 5 (4): 81-84
102. Madhok R, Smith J, Jenkins A, Lowe G.: T cell sensitization to factor VIII in haemophilia A. *Br J Haematol* 1991, 79: 235-238
103. Cuthbert RJG, Ludlam CA, Steel CM, Beatson D, Peutherer JF.: Immunological studies in HIV serogenative haemophiliacs: relationships to blood product therapy. *Br J Haematol* 1992, 80: 164-169
104. Evans JA, Pasi KJ, Williams MD, Hill FGH.: Consistently normal CD4 + CD8+ levels in haemophilic boys only treated with a virally safe factor VIII concentrate (BPL 8Y). *Br J Haematol* 1991, 79: 457-461
105. Watson HG, Ludlam CA.: Immunological abnormalities in haemophiliacs. *Blood* 1992, 6: 26 - 33
106. Nilsson IM, Ljung R.: General treatment and socio-medical aspects. In: *Hemophilia*. Ed: IM Nilsson, Pharmacia Products. Sweden 1994: 82
107. Shih JW.: A new transfusion associated hepatitis virüs: HCV. *Int J Hematol* 1996, 64 (suppl 1): 54
108. Gerritzen A, Scholt B, Kaiser R, Schneeweis KE, Brackmann HH Oldenburg J.: Acute hepatitis C in haemophiliacs due to "virüs-inactivated" clotting factor concentrates. *Throm. Haemostas* 1992, 68: 781
109. Williams MD, Boxall EH, Hill FGH.: Change in immune response to hepatitis B in boys with haemophilia. *J Med Virol* 1988, 25: 317 - 327
110. Tedder RS, Briggs M, Ring C, Tuke PW, Jones P, Savidge G, et al.: Hepatitis C antibody profile and viraemia prevalence in adults with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1991, 79: 512-515
111. Evatt B.: WFH statement on Creutzfeld-Jacob disease. 8th Ann EHC Creutzfeld-Jacob disease. 8th Ann EHC Conference. London, Oct. 27-28, 1995
112. Hay CRM.: Factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 1995, 1 (suppl 3): 14-21
113. Ehrenforth S, Kreuz W, Sharrer I, Linde R, Funk M, Gungör T, Krackhardt B, Kornhuber B.: Incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992, ii: 594 - 598
114. Lorenza JJ, Lopez A, Altisent C, Aznar JA: Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 2001, 113 (3): 600-3
115. Hedner U, Glazer S.: Management of hemophilia patients with inhibitors *Hematol Oncol Clin North Am* 1992, 6: 1035 - 1046
116. Kasper CK.: Treatment of factor VIII inhibitors. *Prog Hemost Thromb* 1989, 9: 57-86.
117. Bloom AL.: The treatment of factor VIII inhibitors. In: *Thrombosis and Haemostasis*, Eds: M. Verstraete, J Vermeylen, R Lijnen, J Arriour, 1987. Leuven University Press, Leuven, Belgium: 1987: 447-71.
118. Rasi V, Ikkala E.: Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol* 1990, 76: 369 - 371.
119. Sultan Y.: Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France: French Hemophilia Study Group. *Thromb Haemost* 1992, 67: 600 - 602.
120. Nilsson IM, Berntorp E, Zetterval O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG cyclophosphamide, and factor VIII. *N Engl J Med* 1988, 318: 947-950
121. Grappa RA, Valdez LP, Stout RD.: Induction of immune tolerance in patients with hemophilia A and inhibitors. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1992, 14: 82-87
122. Garvey MB.: Incidence and management of patients with acquired factor VIII inhibitors: the practical experience of a tertiary care hospital. In: *Acquired Hemophilia*, Expecta Med Inc. Princeton, 1995: 91-112
123. Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, et al.: The use of porcine factor VIII concentrate (Hyate:C) in the treatment of patients with inhibitor antibodies to factor VIII: a multicenter US experience. *Arch Intern Med* 1989, 149: 1381-1385.
124. Hay CRM.: An update on experience with Hyate: C with regard to antibody development, *Blood Coag Fibrinol* 1991, 2: 31-5.
125. Hay CRM, Bolton - Mags P.: Porcine factor VIII: C in the management of patients with factor VIII inhibitors. *Transfus Med Rev* 1991, 5: 145-151. (Corrected and republished article, *Transfus Med Rev* 1991, 5: 293 - 299.)
126. Lusher JM, Shupiro SS, Palascak JE, et al.: Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med* 1980, 303: 421-5.
127. Lusher JM, Blatt PM, Bonner JA, et al.: Autoplex versus proplex: a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors of factor VIII. *Blood* 1983, 62: 1135 - 1138.
128. Sjamsoedin LJM, Heijen L, Mauser-Bunschoten EP, et al.: The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII: a double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981, 305: 717-721.
129. Hedner U, Glazer S, Pingel K, et al.: Successful use of recombinant factor VIIA in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988, 2: 1193.
130. Slocombe GW, Newland AC, Colvin MP, Colvin BT.: The role of intensive plasma exchange in the prevention and management of haemorrhage in patients with inhibitors to factor VIII. *Br J Haematol* 1981, 47: 577-85.
131. Uchlinger J, Button GR, McCarthy J, Forster A, Watt R, Aledort LM.: Immunoabsorption for coagulation factor inhibitors. *Transfusion* 1991, 31: 265-269.
132. Nilsson IM, Jonsson S, Sundqvist SB, Ahlberg A, Bergentz SE.: A procedure for removing high titer antibodies by extracorporeal protein - A sepharose adsorption in hemophilia: substitution therapy and surgery in a patient with hemophilia B and antibodies. *Blood* 1981, 58: 38 - 44.
133. Green D.: Cytotoxic suppression of acquired factor VIII: C inhibitors. *Am J Med* 1991, 91 (suppl 5A): 145 - 195
134. Sultan Y, Kazatehine MD, Nydegger U, Rosst P, Dietrich G, Algiman M.: Intravenous immunoglobulin in the treatment of spontaneously acquired factor VIII: C inhibitors. *Am J Med* 1991, 91: (suppl 5A): 355 - 395
135. Hay CRM, Laurian Y, Verroust F, Preston FE, Kernoff PBA.: Induction of immune tolerance in patients with hemophilia A and inhibitors treated with porcine VIIIc by home therapy. *Blood* 1990, 76: 882 - 6.
136. Overby KJ, Lo B, Litt IF.: Knowledge and concerns about acquired immunodeficiency syndrome and their relationship to behavior among adolescents with hemophilia. *Pediatrics* 1989, 83: 204-210
137. Center for Disease Control.: Human immunodeficiency virus infection in the United States. *MMWR* 1987, 36: 801-804.
138. Chandy M.: Management of haemophilia in developing countries with available resources. *Haemophilia* 1995, 1 (suppl 1): 44-48
139. Bloom AL.: Inherited disorders of blood coagulation. In: *Haemostasis and thrombosis*. Eds: AL Bloom, DP Thomas. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987: 393 - 436.
140. Rosendaal FR, Vrekeamp I, Smit C, Bröcker-Vriens AHJT, VanDijk H, Vandenbroucke JP, Hermans J, Suurmeijer TPBM, Briet E.: Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs. *Br J Haematol* 1989, 71: 71-76
141. Triemstra AHM, Smit C, Vander Ploeg HM, Briet E, Rosendaal FR.: Two decades of hemophilia treatment in the Netherlands 1972-92. *Haemophilia* 1995, 1: 165-171