



Türk Hematoloji Derneği



54. yıl

www.thd.org.tr

HEMOFİLİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

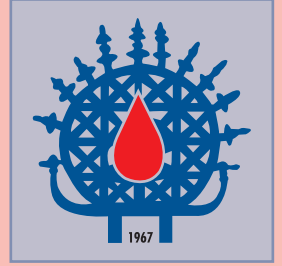
Sürüm 1.2 - Eylül 2021

www.thd.org.tr

HEMOFİLİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

Sürüm 1.2 - Eylül 2021

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Kılavuz önerileri kümülatif literatür verileri ışığında hazırlanmış olup, ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış ve/veya geri ödemesi olmayan tedavi seçeneklerini de barındırabilmektedir. Bu doğrultuda tedavi seçeneklerinin uygulanması tamamen ilgili hekimin sorumluluğundadır.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Hematoloji Derneği, Dergi Sahibi, Sorumlu Yazı İşleri Müdürü, Yönetim Kurulu ve Yayımcı dergideki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlardan dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

ISBN: 978-605-74089-0-7

Basım Yeri ve Tarihi: İstanbul, Eylül 2021



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.)
No: 8 Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. No:21, 34093, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 | Yayıncı Sertifika No: 14521

Baskı: Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti. Yeşilce Mah. Aytekin Sok. Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2 Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İstanbul, Turkey
Phone: +90 (212) 280 00 09 | Matba Sertifika No: 48150



İÇİNDEKİLER

Önsöz	X-XI
Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu	XIII
Hemofili Bilimsel Alt Komitesi	XIII
Kısaltmalar	XV

I. BÖLÜM

1.1. HEMOFİLİ TANISI	2
1.1.A. Tanım	2
1.1.B. İnsidans	2
1.1.C. Klinik tanı	2
1.1.D. Hemofili taşıyıcıları	4
1.1.E. Bakım ilke ve prensipleri	5
KAYNAKLAR	7
1.2. HEMOFİLİDE LABORATUVAR TANISI	8
1.2.A. Hemofili ön tanılı hastalarda birinci basamak testleri nelerdir?	8
1.2.B. Pıhtılaşma testleri için kan alınırken nelere dikkat edilmelidir?	8
1.2.C. Pıhtılaşma testleri için alınan kan örneklerinin saklanması nelere dikkat edilmelidir?	9
1.2.D. Hemofili tanısı nasıl konulur?	10
1.2.E. Faktör düzeyi tayininde nelere dikkat edilmelidir?	11
1.2.F. Faktör VIII/FIX infüzyonu sonrası ölçümlerde nelere dikkat edilmelidir?	12
1.2.G. Toparlanma (recovery) testi nedir? Nasıl yapılır?	15
1.2.H. Hemofili hastalarında farmakokinetik çalışma nedir? Nasıl yapılır? ..	15
1.2.I. İnhibitör testleri nasıl yapılır ve değerlendirilir?	15
1.2.J. Emicizumab kullanan hastalarda laboratuvar çalışmalarında nelere dikkat edilmelidir?	17
KAYNAKLAR	17
1.3. HEMOFİLİNİN GENETİK TANISI	19
1.3.A. Genetik analiz için endikasyonlar	20
1.3.B. Aşağıdaki bulguları karşılayan tüm durumlarda genetik test önerilmelidir: ..	22
1.3.C. Genetik analiz için kan örneği nasıl alınmalı ve gönderilmelidir?	23
1.3.D. Sonuç raporları	23
1.3.E. Hastalık yapıcı varyantın tespit edilemediği durumlarda uygulanacak stratejiler	23
KAYNAKLAR	24



İÇİNDEKİLER

1.4. HEMOFİLİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN HEMOSTATİK İLAÇLAR	26
1.4.A. Faktör VIII konsantreleri	26
1. Standart yarı ömürlü (SYÖ) FVIII konsantreleri:	26
2. Uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) FVIII konsantreleri: (Henüz Türkiye’de ruhsat almamıştır.)	29
1.4.B. Faktör IX konsantreleri	29
1. Standart yarı ömürlü (SYÖ) FIX konsantreleri:	29
2. Uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) FIX konsantreleri: (Henüz Türkiye’de ruhsat almamıştır.)	31
a) Kalite - Güvenlik	31
b) Etkililik	32
Uzatılmış yarı ömürlü faktör (UYÖF) konsantreleri	32
1.4.C. Bypass edici ilaçlar	34
1.4.D. Diğer plazma ürünleri	36
a) Taze dondurulmuş plazma	36
b) Kriyopresipitat	36
1.4.E. Diğer farmakolojik seçenekler	36
a) Desmopressin (DDAVP)	36
b) Antifibrinolitik tedavi (Traneksamik asit)	37
1.4.F. Faktör dışı tedaviler	38
a) Emicizumab	38
1.4.G. Hemostatik denge sağlayıcı diğer ilaçlar	39
KAYNAKLAR	40

II. BÖLÜM

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İNHİBİTÖRSÜZ HEMOFİLİ OLGULARINDA PROFİLAKSİ ..	44
2.1.A. Profilaksi nedir?	44
2.1.B. Profilaksi hangi hasta gruplarına önerilir?	44
2.1.C. Profilaksiye başlama zamanına göre profilaksi tanımları	44
2.1.D. Profilakside hangi hemostatik ilaçlar kullanılabilir?	45
2.1.E. Profilakside hedef dip değer ne olmalıdır?	46
2.1.F. Profilaksi sırasında faktör uygulama yolu ne olmalıdır?	46
2.1.G. Profilakside önerilen dozlar	47
2.1.H. Standart yarı ömürlü (SYÖ) faktörler ile profilaksi	47
2.1.I. Uzatılmış Yarı Ömürlü (UYÖ) faktörler ile profilaksi	48
2.1.İ. Faktör dışı yerine koyma tedavileri ile profilaksi	48



İÇİNDEKİLER

2.1.J. Profilaksi tedavisi alan hastaların izlemi.....	49
2.1.K. Yeni tanı alan ağır hemofili hastası çocuklar için kullanılacak faktör seçimine yönelik öneriler.....	50
KAYNAKLAR.....	51
2.2. ERİŞKİN İNHİBİTÖRSÜZ HEMOFİLİ OLGULARINDA PROFILAKSİ.....	53
2.2.A. Erişkinde profilaksinin amacı.....	53
2.2.B. Tanımlar	54
2.2.C. Erişkinde profilaktik (koruyucu) tedavi uygulamaları.....	54
2.2.D. Kime profilaksi önerilmelidir?.....	54
2.2.E. Erişkinde profilaksi	55
2.2.F. Primer profilaksi olarak erişkin çağa gelen hastalarda tedaviye nasıl devam edilmelidir?.....	57
2.2.G. Eklem kanamalarının önlenmesine yönelik erişkin dönemde profilaksi doz ve uygulama sıklığı ne olmalıdır?.....	58
2.2.H. Cerrahi/girişimsel işlem dışı kanamanın önlenmesine yönelik kısa/uzun süreli erişkinde profilaksi nasıl yapılmalıdır?.....	61
2.2.I. Cerrahi/girişimsel işlemlerde kanamanın önlenmesine yönelik kısa süreli profilaksi	62
KAYNAKLAR.....	62
2.3. HEMOFİLİDE KANAMA TEDAVİSİ.....	64
2.3.A. Hemofili kanama tedavisinde genel ilkeler.....	64
2.3.B. Faktör tedavisi	67
2.3.C. Faktör konsantreleri dışındaki tedavi seçenekleri	68
a. Taze dondurulmuş plazma (TDP).....	69
2.3.D. Yardımcı tedaviler.....	69
2.3.E. Kanama yerine göre tedavi yaklaşımları ve komplikasyonlar	69
a) Eklem kanaması (Hemartroz).....	69
b) Kronik sinovit ve tedavi seçenekleri	71
c) Psödötümörler.....	72
d) Kırıklar	72
e) Kas-yumuşak doku kanamaları	73
f) İliopsoas kanaması	73
g) Kafa travması/merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması	73
h) Göz kanaması	74
i) Boğaz ve boyun kanaması	74



İÇİNDEKİLER

j) Ağız içi ve burun kanaması	75
k) Akut sindirim sistemi kanaması	75
l) Üriner sistem kanaması	76
m) Yüzeysel kanamalar	76
KAYNAKLAR	77
2.4. HEMOFİLİDE CERRAHİYE HAZIRLIK	79
2.4.1. Genel ilkeler	79
2.4.2. Girişimlerin sınıflaması ve yaklaşım	81
a) İnhibitörsüz hemofilide cerrahi girişimler	81
b) İnhibitörlü hemofilide cerrahi girişimler	85
2.4.3. Girişimsel işlemlerle ilişkili özel durumlar	89
a) Hemofilide ortopedik girişimler	89
b) Koroner anjiyografi ve diğer kardiyak girişimler	89
c) Tromboprofilaksi	90
d) Katarakt cerrahisi	91
e) Karaciğer biyopsisi	91
f) Santral venöz kateter takılması	92
g) HCV ve HIV enfeksiyonlu olgularda cerrahi	92
h) Sünnet	92
i) Hemofili taşıyıcısı olan kadınlardaki sorunlar: hemofili taşıyıcısının izlemi ve hemofilili yenidoğana yaklaşım	94
j) Hemofilili bebek ve çocuklarla ilgili özel durumlar	95
KAYNAKLAR	96

III. BÖLÜM

3.1. HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR SORUNU VE TEDAVİSİ	100
3.1.1. İnhibitör ile ilgili tanımlamalar ve genel bilgiler	100
3.1.2. İnhibitörlü hastada kanama tedavisi	104
a) İnhibitörlü hemofili A'da gelişen kanamalarda:	104
b) İnhibitörlü hemofili B'de gelişen kanamalarda:	105
3.1.3. İnhibitörlü hastada profilaksi	106
3.1.4. İmmün tolerans tedavisi (İTT)	107
KAYNAKLAR	109
3.2. ERİŞKİNDE EDİNSEL HEMOFİLİ A TANI VE TEDAVİSİ	111
3.2.1. Tanım	111
3.2.2. Sıklık ve etiyoloji	111



İÇİNDEKİLER

3.2.3. Klinik tablo	112
3.2.4. Laboratuvar tanısı	113
3.2.5. Tedavi	116
a) Akut kanama ataklarının tedavisi	116
b) İnhibitör yok etme tedavileri (immünosupresif tedavi)	120
3.2.6. Çocuklarda edinsel hemofili	123
3.2.7. Sonuç	123
KAYNAKLAR	124
3.3. HEMOFİLİ HASTALARINDA EŞLİK EDEN SORUNLARIN YÖNETİMİ.....	125
3.3.1. Hemofili hastalarında eşlik eden sorunlar	125
A- Hemofili ve kanser	125
B- Kardiyovasküler hastalıklar.....	126
C- Metabolik sendrom	129
D- Diabetes mellitus (DM)	130
E- Böbrek hastalıkları	130
F- Osteoporoz	131
G- Hipertansiyon	131
H- Aşılama	131
I. Cinsel sorunlar	131
KAYNAKLAR	133
3.4. HEMOFİLİDE ERGENLİKTEN YETİŞKİNLİĞE GEÇİŞ DÖNEMİ	135
3.4.1. Ergenlikten yetişkinliğe geçiş sürecine psikososyal bakış	135
3.4.2. Hemofilide ergenlikten erişkinliğe geçiş dönemi	138
Erişkin hemofili izlemine hazırlık: hastanız erişkin izlemine girmeye hazır mı?	139
KAYNAKLAR	147
EK-1.	149



İÇİNDEKİLER

TABLolar

1. Faktör düzeyine göre kanama dereceleri	3
2. Hemofili de görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar	4
3. Farklı uzun etkili FVIII ve FIX preparatları için test ölçüm yöntemleriyle ilgili öneriler	13
4. Ülkemizde Haziran 2021 itibarıyla bulunan plazma kaynaklı standart yarı ömürlü FVIII konsantreleri.....	27
5. Ülkemizde Haziran 2021 itibarıyla bulunan rekombinant SYÖ FVIII konsantreleri.....	28
6. Ülkemizde Haziran 2021 itibarıyla bulunan plazma kaynaklı SYÖ FIX konsantreleri	30
7. Ülkemizde Haziran 2021 yılı itibarıyla bulunan rekombinant SYÖ FIX konsantreleri	30
8. Uzatılmış yarı ömürlü faktör (UYÖF) konsantreleri	34
9. Faktörlerin yarı ömür ve kullanım sıklıkları	34
10. Bypass edici ilaçların özellikleri.....	35
11. Standart yarı ömürlü faktörlerle Emicizumab farklılıkları	39
12. Profilaksiye başlama zamanına göre profilaksi tanımları	45
13. Tedavi yoğunluğuna göre SYÖ faktörler ile profilaksi tipleri.....	47
14. Cerrahi/girişimsel işlem dışı durumlarda erişkinler için kanamanın önlenmesinde profilaksi önerileri	61
15. Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma (replasman) tedavisinin doz ve süresi	66
16. Hemofilik hastada büyük ve küçük cerrahi girişimler	82
17. Hemofili A/B hastaları için "majör" cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı	83
18. Hemofili A/B hastaları için "minör" cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı	83
19. Hangi hemofili hastalarında inhibitör taranması yapılmalıdır?	102
20. İnhibitör gelişimine yakınlık oluşturan risk faktörleri.....	103
21. Edinsel ve kalıtsal Hemofili A'nın farklı özellikleri.....	113
22. Edinsel Hemofili A akut kanama tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri	118
23. Kanama riskini artıran özel durumlarda erişkinler için kanamanın önlenmesinde koruma tedavisi önerileri	132
24. Erişkinliğe geçişte medikal ve psikososyal süreçler	139
25. Erişkinliğe geçişte hedef ve stratejiler.....	142



İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER

1. Hemofili tanısı için laboratuvar algoritması.....	11
2. Hemofili A olgularında fenotip öncelikli test stratejisi	22
3. Hedef eklemi olan ya da hayatı tehdit edecek kanama geçiren ya da günlük yaşıntıyı etkileyen sıklıkta kanamaları olan hastalarda profilaksi	59
5. Kanaması olmayan hastada yaklaşım	115
6. Kanaması olan hastada yaklaşım	115
7. Edinsel hemofili A'da karışım testi sonrası kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi	116
8. Kanama varlığında ya da cerrahi planlanan hastada yaklaşım.	119
9. İnhibitör yok etme (Eradikasyon) tedavisi	122



ÖNSÖZ

Türk Hematoloji Derneği'nin Değerli Üyeleri,

Bildiğiniz gibi, Hematoloji alanında bilgiler sürekli yenilenmekte ve gelişmektedir. Bu nedenle tekrar güncellenen kılavuz ile üyelerimize ve hekimlerimize yardımcı olmak, bizim için çok önemlidir. Kılavuzun güncellenmesinde verilen yoğun emek ve ayırdıkları zaman için Hemofili Bilimsel Alt Komite Başkanı Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir'e, Hemofili Bilimsel Alt Komitesi Sekreterleri Prof. Dr. Ayşegül Ünüvar, Doç. Dr. Elif Gülsüm Ümit, Doç. Dr. F. Burcu Belen Apak ve Dr. Öğr. Üyesi. Aydan Akdeniz'e, Türk Hematoloji Derneği Kanbilim Akademisi Hemofili Ustalık Sınıfı'na ve kılavuz web sayfamızda askıda iken görüş bildiren, video konferans sistemi üzerinden yapılan güncelleme toplantılarına katılarak katkıda bulunan tüm değerli üyelerimize çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim kitapçıklarının yararlı olması dilekelerimle, yönetim kurulumuz adına saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan

Türk Hematoloji Derneği Başkanı





ÖNSÖZ

Değerli Okuyucular,

Hemofili bilim alanında son on yılda ortaya çıkan paradigmal değişimler, hasta ve hastalık yönetimine iyi yönde yansımalar oluşturmuştur. Bilimsel gelişmelere ayak uydururarak hemofili bakımının ülke genelinde ortak bir standart içinde uygulanması yanında genç meslektaşlarımızın eğitimine katkıda bulunmak için “Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2021” bir önceki kılavuzumuz temel alınarak gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir.

Güncelleme çalışmaları geniş bir katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Bilimsel Alt Komite üyeleri ve Türk Kanbilim Akademisi Hemofili Ustalık Sınıfı’ndan mezun olmuş istekli arkadaşlarımız ile birlikte, 3 ana ve 12 alt bölümden oluşan taslak metinler bir yılı aşkın bir sürede çevrim içi toplantılar yapılarak hazırlanmıştır. Taslak metinler derneğimizin web sayfasında askıya çıkarılmış ve her ana bölüm için çevrimiçi toplantılar ayarlanmış ve ilgilenen üyelerimiz davet edilmiştir. Her ana bölüm için ayrı toplantı düzenleyerek üyelerimizin önerileri alınmış ve kılavuzumuz son haline getirilmeye çalışılmıştır.

İlk kez bu kadar geniş katılımlı ve her kesimin desteğini alan bir kılavuz yazım süreci yaşanmıştır. Bu süreç boyunca;

Öncelikle Bilimsel Alt Komitede birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli arkadaşlarım; Sayın Dr. Aysegül Ünüvar, Sayın Dr. F. Burcu Belen Apak, Sayın Dr. Aydan Akdeniz ve Sayın Dr. Elif Gülsüm Ümit’e;

Hemofili Alanında ülkemizin akademik insan gücü kaynağını oluşturan ve kılavuzun hazırlanmasındaki tüm süreçlerde yanımda olan Türk Kanbilim Akademisi Hemofili Ustalık Sınıfı Mezunlarına;

Askıya çıkarılan kılavuzun son aşamaya gelmesinde çevrimiçi toplantılara katılarak katkı veren derneğimizin değerli üyelerine;

Bir yılı aşkın bir sürede her zaman yanımda olan ve teknik destekleri ile süreci kolaylaştıran dernek sekreteryamıza;

Türk Hematoloji Derneği’ni bulunduğu yerden daha ileriye taşımada büyük çaba gösteren ve her aşamada alt komitemize destek



ÖNSÖZ

veren Türk Hematoloji Derneği Başkanı ve Yönetim Kurulu Üyeleri'ne teşekkürü bir borç biliriz.

Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2021'in okunması, uygulanması ve ülkemizdeki hemofili bakım standartlarını yükseltmesine katkısı olması dileği ile saygılar sunarız.

Prof. Dr. Ahmet Muzaffer Demir

Hemofili Bilimsel Alt Komitesi Başkanı

**Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu**

Başkan	: Güner Hayri Özsan
İkinci Başkan	: Şule Ünal Cangül
Genel Sekreter	: Muhlis Cem Ar
Araştırma Sekreteri	: Meltem Kurt Yüksel
Sayman	: Reyhan Küçükkaya
Üyeler	: Neslihan Andıç
	: Leylagül Kaynar

Hemofili Bilimsel Alt Komitesi

Başkan	: Ahmet Muzaffer Demir
1. Sekreter	: Ayşegül Ünüvar
2. Sekreter	: F. Burcu Belen Apak
3. Sekreter	: Aydan Akdeniz
4. Sekreter	: Elif Gülsüm Ümit



YAZARLAR

Aydan Akdeniz
F. Burcu Belen Apak
Tahir Atik
Yılmaz Ay
Ahmet Muzaffer Demir
Melike Sezgin Evim
Hilmi Erdem Gözden
Nihal Özdemir Karadaş

Neslihan Karakurt
Serap Karaman
Arife Kaygusuz
Hasan Mücahit Özbaş
Defne Ay Tuncel
Elif Gülsüm Ümit
Ekrem Ünal
Ayşegül Ünüvar

(Alfabetik sırayla yazılmıştır.)

KATKIDA BULUNANLAR

Can Acıpayam
Hilal Akbaş
Tekin Aksu
Canan Albayrak
Neslihan Andıç
Bülent Antmen
M. Cem Ar
Selin Aytaç
Can Balkan
Özcan Bör
Şule Ünal Cangül

Ufuk Demirci
Ömer Doğru
Ali Fettah
Veysel Gök
Adalet Meral Güneş
Elif İnce
Kaan Kavaklı
Alphan Küpesiz
Mehmet Fatih Orhan
Vahan Okan
Hale Ören

Güner Hayri Özsan
Başak Koç Şenol
Ersin Töret
Canan Vergin
Gül Yavuz
Hülya Yılmaz
Murat Yılmaz
Şebnem Yılmaz
Bülent Zülfikar

(Alfabetik sırayla yazılmıştır.)



KISALTMALAR

aPCC	: Aktive protrombin kompleks konsantresi
aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Asetil salisilik asit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BÜ	: Bethesda ünitesi
COX-2	: Siklooksijenaz 2
DDVAP	: Desmopressin
DM	: Diabetes mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DRVVT	: Dilüe (seyreltilmiş) Russel'in yılan zehir testi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EACA	: Epsilon amino kaproik asit
EHA	: Edinsel Hemofili A
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
FII	: Faktör II
FVIII	: Faktör VIII
FIX	: Faktör IX
FX	: Faktör X
FXII	: Faktör XII
GE	: Genç erişkin
Hb	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HJHS	: Hemophilia Joint Health Score (Hemofili Eklem Sağlığı Skoru)
HMWK	: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
Htc	: Hematokrit
INR	: International Normalized Ratio
ISTH	: Uluslararası Hemostaz Tromboz Derneği
İTT	: İmmün tolerans tedavisi
İVİG	: İntravenöz immünnoglobulin
kDa	: Kilodalton
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVB	: Koryon villüs biyopsisi
LA	: Lupus antikoagülanı
MR/MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme



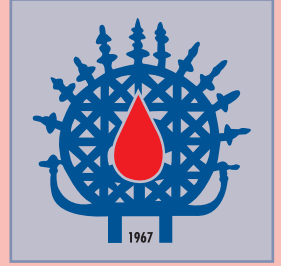
KISALTMALAR

NSAİD	: Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar
NVAF	: Non-valvüler atriyal fibrilasyon
PEG	: Polietilen glikol
PGT	: Preimplantasyon genetik tani
PNT	: Prenatal tani
PRICE	: P-koruma, Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-yukarı kaldırma
PTP	: Daha önce tedavi almış hastalar (Previously treated patients)
PUP	: Daha önce tedavi almamış hastalar (Previously untreated patients)
PZ	: Protrombin zamanı
RAS	: Radyosinovektomi
rFVIIa	: Aktive rekombinant faktör VII
RICE	: Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-yukarı kaldırma
SF	: Serum fizyolojik
SVK	: Santral venöz kateter
SYÖ	: Standart yarı ömürlü
SYÖF	: Standart yarı ömürlü faktör
TDP	: Taze dondurulmuş plazma
TEG	: Tromboelastografi
TFPI	: Doku faktörü yolağı inhibitörü
TZ	: Trombin zamanı
UG	: Uygulama günü
UYÖ	: Uzatılmış yarı ömürlü
UYÖF	: Uzatılmış yarı ömürlü faktör
US	: Ultrasonografi
VTE	: Venöz tromboemboli
vWF	: von Willebrand Faktör
vWH	: von Willebrand hastalığı
WFH	: Dünya Hemofili Federasyonu
YDP	: Yaygın damar içi pıhtılaşma

HEMOFİLİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I.
BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





1.1. HEMOFİLİ TANISI

1.1.A. Tanım

Hemofili, faktör (F) VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal pıhtılaşma bozukluğu olup, başlıca eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalarla kendini gösteren, yaşam kalitesini etkileyen kronik bir grup hastalıktır.

Faktör VIII eksikliği; Hemofili A, Faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak adlandırılır.

1.1.B. İnsidans

Hemofili A yaklaşık 5.000 erkek doğumunda bir olarak görülürken, sıklığı hemofili B'ye göre 5-6 kat daha fazladır. Tüm hemofililerin %85'ini hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık insidansı tüm coğrafyalarda aynı olup ırksal farklılık göstermez.

1.1.C. Klinik tanı

Erken çocukluk döneminde kolay ekimoz oluşumu, özellikle eklem içi ve kas içi spontan kanamalar, girişimler ve travma sonrası beklenenden uzun süren kanama öyküsünün varlığı hemofiliyi akla getirmelidir. Kanama bulgularının ağırlığı FVIII veya FIX'in eksiklik derecesiyle doğrudan ilişkilidir (Tablo 1.1.1). Bebek büyüdükçe, özellikle emeklemeye ve yürümeye başladığında hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalarda faktör düzeyi azaldıkça tanı yaşı erkene kaymakta ve klinik bulgular daha şiddetli yaşanmaktadır. Hafif hemofili hastalarındaki kanamaların genellikle daha ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişmesi nedeniyle tanı daha ileri yaşlarda koyulmaktadır.



Tablo 1.1.1. Faktör düzeyine göre kanama dereceleri		
	Faktör seviyesi	Kanama şekli
Ağır	<1 IU/dL (<%1)	Spontan eklem veya kas içine kanamalar
Orta	1-5 IU/dL (%1-5)	Ara sıra spontan kanama, minör travma veya ameliyatlar sonrası uzun süre kanama
Hafif	>5 ve <40 IU/dL (>%5-<%40)	Majör travma veya ameliyatla birlikte şiddetli kanama Kendiliğinden kanama nadirdir.

Hemartroz ve hematoma hastalığın en tipik özelliğidir. Hastalığın ağırlık derecesi ve karşılaşılan travmayla ilişkili olarak yenidoğan döneminde dahi vakum/forseps uygulamasına bağlı kafa içi, subdural veya periostal kanamalar olabilir. Orta veya ağır hemofili tanılı çocuklarda genellikle emekleme ve yürümeye başladıktan sonra eklem kanamaları, hematomlar ve travmatik ağız içi kanamalar oluşmaya başlar. Ülkemizdeki hastaların bir kısmı ise sünnet sonrasında durdurulamayan kanama nedeniyle tanı almaktadırlar. Hemofilide görülen kanama bulguları Tablo 1.1.2'de verilmiştir.

**Tablo 1.1.2. Hemofilide görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar**

KANAMA BULGULARI		
Kanama yeri (sıklık %)	Yaşamı tehdit eden kanamalar (sıklık %)	
Hemartroz (%70-80) . Diz (%45) . Dirsek (%30) . Ayak bileği (%15) . Omuz (%3) . El bileği (%3) . Kalça (%2) . Diğer (%2) Kas/yumuşak doku (%10-20) Diğer kanamalar (%5-10) Ağız/diş eti/burun Genitoüriner sistem	Merkezi sinir sistemi (<%5) Sindirim sistemi Boyun/boğaz/dil Ciddi travma (Üçüncü boşluk kanamaları)	
KRONİK KOMPLİKASYONLAR		
Kas-iskelet	İnhibitör gelişimi	Transfüzyonla ilişkili enfeksiyöz hastalıklar
Kronik hemofilik artropati Kalıcı sakatlıklar, kontraktür Psödotümör Kırıklar	Alloantikör özelliğinde zamana ve sıcaklığa duyarlı inhibitör, Tip 1 inhibisyon kinetiği gösterir	HIV Hepatit B virüsü Hepatit C virüsü Hepatit A virüsü Parvovirüs B19 Diğerleri

1.1.D. Hemofili taşıyıcıları

- Bazı hemofili taşıyıcıları da kanama sorunları ile karşılaşabilmektedir.
- Yaşayabilecekleri sorunlar nedeni ile takip ve tedavileri hemofili üzerine uzmanlaşmış ekipler tarafından yapılmalıdır.
- Detaylı bilgi “Hemofilide Cerrahiye Hazırlık” bölümünde verilmiştir.



1.1.E. Bakım ilke ve prensipleri

- Asıl amaç; pıhtılaşma faktör eksikliğine bağlı hastada gelişebilecek kanamaları önlemek, kanama olması halinde faktör konsantreleri ile tedavi etmektir. Kanama geliştiğinde (en erken semptom o bölgede karıncalanma hissi) en kısa zamanda (ilk 1 saat içinde) tedavi uygulanmalıdır.

- Şiddetli kanama ile başvuran özellikle hayatı tehdit eden kafa içi, boyun (havayolu etrafına), akciğer, retroperitoneal, gastrointestinal bölge kanamalarında ilk olarak faktör uygulanmalı, sonra kanama yeri ile ilgili tetkikler yapılmalıdır.

- Hastalar acil durumlar için yanlarında mutlaka hastalığa ve tedavisine ait belge taşımaktadır, bu belgede hemofili tipi, inhibitör durumu, hafif-orta-şiddetli kanamada kullanılacak faktör dozları, iletişim bilgileri, takipli olduğu doktor adı ve hastane adı yazılı olmalıdır. Hasta isterse hemofili A/B yazılı künye, kolye kullanabilir. Acil bakım, gerekli servis ve kaynaklar ile her zaman ulaşılabilir olmalıdır. Ulusal ve uluslararası standartlara uygun hemostaz laboratuvarları faktör seviyesi ve inhibitör testi yapabilme kapasitesinde olmalıdır.

- Damar yolu hemofili hastası için hayati öneme sahiptir. Hemofili hastaları özellikle erken çocukluk döneminde damar yolu problemi yaşayabilir, üst ekstremitelerde en uçtaki damar yolları seçilmeye çalışılmalıdır.

- Yeterli faktör tedavisine rağmen kanamada düzelme sağlanamıyorsa faktör seviyeleri ölçülmeli, inhibitör araştırması yapılmalıdır (bkz. "Hemofilide İnhibitör Sorunu ve Tedavisi").

- Kanamaların önlenmesi profilaktik faktör yerine koyma (replasman) tedavisi ile sağlanabilir (bkz. "İnhibitörsüz Hemofili Olgularında Profilaksi").

- Evde tedavi uygulamaları, hafif/orta kanamaların tedavisi için kullanılabilir (bkz. "Kanamaların Tedavisi").



- Kas ve eklem sağlığının korunması ve devamlılığı için düzenli egzersiz ve uygun spor aktivitesi teşvik edilmelidir.
- Özellikle trombosit fonksiyonunu etkileyen asetilsalisilik asit (ASA), steroid olmayan anti-enflamatuvarlar (NSAID'ler) gibi ilaçlardan kaçınılmalıdır. Parasetamol ilk sırada önerilebilecek ağrı kesici ilaçtır.
- Her türlü invaziv işlem öncesi inhibitör araştırması yapılmalı, işlemten önce faktör düzeyleri uygun seviyelere yükseltilmelidir (bkz. "Hemofilide Kanama Tedavisi ve Cerrahiye Hazırlık").
- İyi ağız hijyeni çok önemlidir. Yeterli bakım ve izlem yapılmadığı takdirde diş, diş eti ve ağız içi kanamaları da artacaktır. Diş çürükleri erken dönemde saptanmalıdır.
- Çocukluk çağından erişkin döneme geçen bir hemofili hastası kendi hastalık yönetimini de ele almayı öğrenir. Gençler, öz bakımlarını özellikle kendine faktör infüzyonu (self infüzyon) ile sağlayabilir. Erişkine geçiş döneminde öncelikle izlem ve tedavisini yapacak yeni sağlık ekibi ile tanıştırılmalıdır (bkz. "Hemofilide Ergenlikten Yetişkinliğe Geçiş Dönemi").
- Sağlık durumunun düzenli olarak izlenmesi ve değerlendirilmesi hemofili bakımının temel bileşenleridir.
- Hemofili hastalarına (özellikle ağır formlar) çok dikkatli, kapsamlı bir tedavi ve multidisipliner yaklaşım gerekir.
- Koordineli bir hemofili bakım programı gerekmektedir. Özellikle hemofili bakım merkezlerinde, sağlık hizmetlerine entegre bir sistem üzerinden takip programı ile hemofili hastalarının takip ve tedavilerinin en iyi şekilde yapılması sağlanmalıdır. Multidisipliner kapsamlı bakım modeline dayalı tedavi merkezleri kurulmalıdır. Hemofilik bireylerin, tüm klinik uzmanlık alanlarına erişimi ve uygun laboratuvar hizmeti almaları sağlanmalıdır.
- Uluslararası kayıt sistemi ile bağlantılı olan ulusal bir hasta kayıt sistemi olmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.



1.2. HEMOFİLİDE LABORATUVAR TANISI

Olası pıhtılaşma bozukluğu olan hastada hastanın ve ailesinin öyküsü laboratuvar testlerinin istemi ve değerlendirmesinde oldukça önemlidir. Pıhtılaşma testlerinin kanaması olan hastaların tanısalları için geliştirildiği unutulmamalıdır. Kanama öyküsü veya belirti/bulgusu olmayan hastaların tanısalları işlemlerinde tarama testlerini değerlendirirken dikkatli olmak gereklidir.

1.2.A. Hemofili ön tanılı hastalarda birinci basamak testleri nelerdir?

Protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen, trombin zamanı (TZ), trombosit sayısı, parmak ucundan hazırlanmış periferik yayma, kanama zamanı/PFA100 testi başlıca tarama testleridir.

APTZ ölçümü için sitratlı hasta plazması 37 °C'de aPTZ reaktifi ile inkübe edilir ve pıhtılaşma zamanı ölçümü yapılır, aPTZ intrinsek ve ortak yolağı değerlendirir.

PZ ölçümü için sitratlı hasta plazmasına doku faktörü ve kalsiyum eklendikten sonra pıhtılaşmaya kadar geçen süre hesaplanır. PZ ekstrinsek ve ortak yolağı değerlendirir.

1.2.B. Pıhtılaşma testleri için kan alınırken nelere dikkat edilmelidir?

- Kan alınmadan önce hastanın açlık durumu pek önemli değildir. Ancak testler kolorimetrik yöntemle çalışılacaksa plazmanın lipemik olmaması için açlık gerekmektedir.

- Gebelik, aşırı egzersiz, stres ve enflamasyon durumlarında plazma FVIII ve von Willebrand faktör (vWF) düzeyi geçici olarak yükselebileceğinden bu açıdan hastanın değerlendirilmesi ve tetkik öncesi egzersizden kaçınılması, kan alımından önce mümkünse 15-20 dakika dinlenmesi önerilir.



1.2.C. Pıhtılaşma testleri için alınan kan örneklerinin saklanması nelere dikkat edilmelidir?

• Kan örneği mümkünse laboratuvara yakın bir alanda ve turnike uygulandıktan sonra bir dakika içinde alınmalıdır, uzun süreli venöz staz oluşturulmamalıdır.

• Periferik venden veya santral venöz kateterden (heparin bulaşı olmayan numune alınmasına dikkat edilerek) birçok pıhtılaşma testi yapılabilir, ancak trombosit agregasyon testi için kateterden kan alınmamalıdır.

• Kateterden alınan kanın ilk iki mililitresi pıhtılaşma testleri için kullanılmamalıdır.

• Kan sitratlı tüplere (0,109M; c%3,2) alınmalıdır. Kan/sitrat oranı 9:1 olmalıdır.

• Sitratlı tüp hedef hacmine kadar kan örneği ile doldurulmalıdır. Daha az miktarda kan alınmış numune ile aPTZ ve PZ değerleri beklenenden uzun çıkacağından çalışılması önerilmez.

• Hematokrit değeri %55'ten yüksek olan ya da anemik hastalarda tüpteki sitrat miktarı ayarlanıp test yapılmalıdır.

• Test için alınan kan örneği aynı gün çalışılacaksa, numunenin 18-25 °C'de bekletilmesi önerilir.

• Hemostaz laboratuvarının protokolüne göre hazırlanan trombositten fakir plazma sekiz saat içinde (FVIII için dört saat) analiz edilmelidir. Bu sürede testin yapılması mümkün değilse numuneden elde edilen trombositten fakir plazma dondurularak saklanmalıdır.

• Numune alındıktan sonra iki hafta içinde çalışılacaksa -20 °C'de saklanması yeterlidir, ancak daha uzun süre saklanacaksa -80 °C gereklidir.

• Genel olarak hemolizli numuneyi kabul etmemek gerekir. Ancak, in vivo hemoliz varlığında PZ, aPTZ, FVIII/FIX aktivitesi gibi testler için kan örneği kabul edilebilir ve testler yapılabilir.



1.2.D. Hemofili tanısı nasıl konulur?

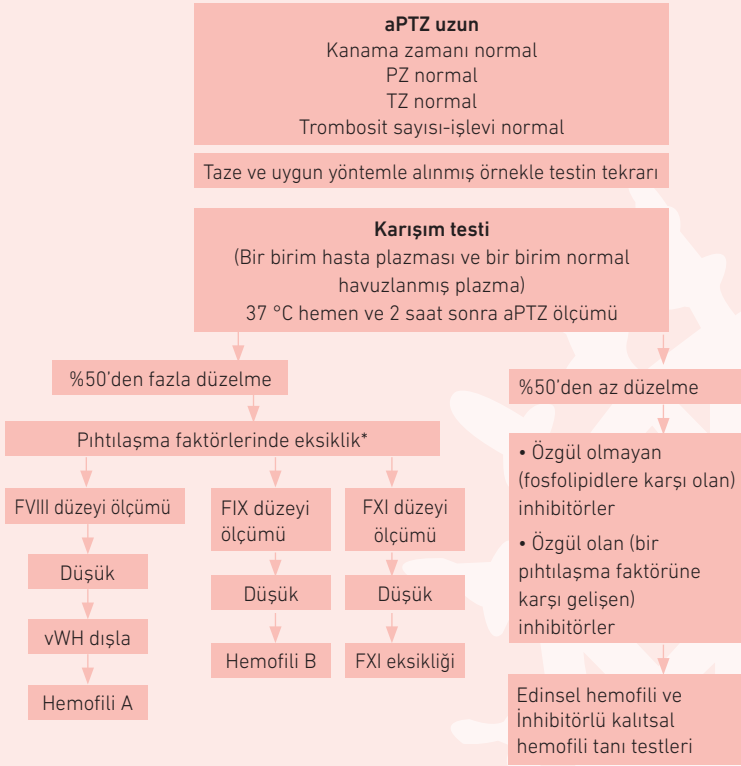
- Kanama semptomlarıyla başvuran hastada aPTZ uzun saptandığında karışım testi yapılır (Şekil 1.2.1).

- Karışım testinde hasta plazması ve aynı hacimdeki havuzlanmış normal plazma karıştırılıp yapılan numunede aPTZ ölçülür, %50'den fazla düzelme saptanması faktör eksikliği lehinedir. Bu durumda spesifik faktör düzeyleri çalışılarak tanı konulur.

- FVIII aktivitesi düşük ölçülen tüm hastalarda detaylı olarak von Willebrand hastalığının da (vWH) araştırılması önerilmektedir.

- Özellikle **Normandy** tipi vWH (vWH tip 2N) ile hafif hemofili A'da FVIII düzeyi düşüktür, ancak vWH tip 2N'de vWF antijen düzeyi ve ristosetin kofaktör aktivitesi de düşüktür. Hafif hemofili hastalarında aPTZ normal ölçülebilir, bu durum tanıyı dışlamamaktadır. Klinik şüphe varlığında faktör düzeyi tayini yapılmalıdır.

- Karışım hazırlandığı anda hemen yapılan aPTZ ölçümünün normal olması FVIII allo-antikor varlığını dışlamaya yeterli değildir. Ölçümün 37° C'de 1-2 saatlik inkübasyon sonrası tekrarlanması gerekir. Inkübasyon sonrası aPTZ'nin tekrar uzaması hastada nötralizan anti-FVIII allo-antikor varlığını gösterir (Şekil 1.2.1).



Şekil 1.2.1 Hemofili tanısı için laboratuvar algoritması

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PZ: Protrombin zamanı, TZ: Trombin zamanı, FVIII: Faktör VIII, FIX: Faktör IX, FXI: Faktör XI, vWH: VonWillebrand Hastalığı

*Kanama kliniği oluşturmazlar da kontakt faktörlerin (yüksek molekül ağırlıklı kininojen, kallikrein, FXII) eksikliği de akla gelmelidir.

1.2.E. Faktör düzeyi tayininde nelere dikkat edilmelidir?

• Faktör düzeyi tayini için tek aşamalı, iki aşamalı ve kromojenik yöntemler kullanılabilir.

• Tek aşamalı yöntem, laboratuvarlarda en sık kullanılan yöntemdir.



Tanı aşamasında FVIII/FIX düzeyi ölçümü için üç farklı dilüsyonda hazırlanmış test plazma numunesi kullanılması önerilir.

- Lupus antikoagülanı (LA) varlığında, tek aşamalı FVIII/FIX ölçümü için LA'ya duyarlı bir aPTZ reaktifi kullanılması önerilir. Laboratuvar sonuçlarında uyumsuzluk olduğunda, özellikle bazı hafif hemofili olgularında kromojenik yöntemle FVIII düzeyinin tekrar ölçülmesi gerekebilir.

1.2.F. Faktör VIII/FIX infüzyonu sonrası ölçümlerde nelere dikkat edilmelidir?

- FVIII veya FIX içeren numunelerde ölçüm sonuçları, testin tek aşamalı veya kromojenik yöntemle yapılması, bazen de kullanılan spesifik reaktife bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

- Yerine koyma (replasman) tedavisi izleminde FVIII/FIX laboratuvar ölçümleri hastanın kullandığı spesifik faktör konsantresiyle uyumlu olmalıdır. Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) plazma kaynaklı ve rekombinant FVIII konsantreleriyle yerine koyma (replasman) tedavisi izleminde, uluslararası standartlara uygun plazmayla kalibre edilmiş tek aşamalı veya kromojenik yöntemin kullanılmasını önermektedir.

- Plazma kaynaklı FIX konsantreleriyle yerine koyma (replasman) tedavisi izleminde uluslararası standartlara uygun plazmayla kalibre edilmiş tek aşamalı veya kromojenik yöntem kullanılması önerilirken; rekombinant FIX konsantreleriyle yerine koyma (replasman) tedavisi izleminde tek aşamalı yöntem kullanılması önerilmekte, kromojenik yöntemde beklenenden düşük sonuçlar alınabilmektedir.

- Uzatılmış yarı ömürlü FVIII/ FIX preparatları henüz ülkemizde onaylı olmamakla birlikte izlemde kullanılması önerilen/önerilmeyen yöntem ve reaktifler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.2.1. Farklı uzun etkili FVIII ve FIX preparatları için test ölçüm yöntemleriyle ilgili öneriler^{1,2}**

Ürün tipi	Etken madde	Piyasa ismi	Kullanılması önerilen yöntem/ reaktif	Kullanılması önerilmeyen yöntem/ reaktif
Rekombinant FVIII ile insan immünglobulin G1 füzyonu	Efmoroctocog alfa	Elocta®/ Elocate®	Tek aşamalı veya kromojenik yöntem	-
"B-domain-truncated" FVIII ile 40 kDa polietilen glikol füzyonu	Turoctocog alfa pegol	Esperoct®	Kromojenik yöntem veya ellajik asit aktivatör reaktifleri (Actin®, Actin® FS, SynthAFax™, DG Synth™), bazı silika reaktifleriyle (Pathromtin® SL, SynthASil™) yapılan tek aşamalı yöntem	APTZ-SP™ ve STA®-PTT Automate veya TriniCLOT™ APTZ HS reaktifleri
Rekombinant B-domain-deleted FVIII ile 60 kDa polietilen grup füzyonu	Damoctocog alfa pegol	Jivi®	Kromojenik yöntem veya ellajik asit aktivatör reaktifleri Actin® FSL, bazı silika reaktifleriyle (Pathromtin® SL, SynthASil™) yapılan tek aşamalı yöntem	Ellajik asit aktivatör reaktifi Actin® FSL veya kaolin aktivatör reaktifi C.K. Prest®, APTT-SP™ ve STA®-PTT Automate aktivatörleri
Tam uzunlukta rekombinant FVIII ile 20 kDa polietilen glikol füzyonu	Rurioctocog alfa pegol	Adynovate®/ Adynovi®	Öneri yok	Öneri yok



Tek zincirli rekombinant FVIII	Lonoctocog alfa	Afstyla®	Kromojenik yöntem	Tek aşamalı yöntem (kullanılırsa sonuç ikiyle çarpılmalıdır)
Rekombinant FIX ile insan immünoglobulin G1 füzyonu	Eftrenocog alfa	Alprolix®	Kromojenik yöntem veya ellajik asit aktivatör reaktifleri (Actin®, Actin® FS, Actin® FSL), bazı silika reaktifleri (Pathromtin® SL, SynthASil™) ve polifenol aktivatör reaktifliyle (Cephascreen®) yapılan tek aşamalı yöntem	STA®-PTT Automate veya kaolinaktivatör reaktifleri (C.K. Prest®)
Rekombinant FIX ile rekombinant insan albümin füzyonu	Albutrepenonacog alfa	Idelvion®	Bazı silika reaktifleri (Pathromtin® SL, SynthASil™) ile yapılan tek aşamalı yöntem	Ellajik asit reaktifi Actin® FS, SynthAFax™ veya kaolin aktivatör reaktifi C.K. Prest®, ve kromojenik yöntem
Rekombinant FIX ile 40 kDa polietilen glikol füzyonu	Non-acog beta pegol	Refixia®	Ellajik asit aktivatör reaktifi SynthAFax® veya polifenol aktivatör CephaScreen® ile yapılan tek aşamalı yöntem	Diğer pek çok tek aşamalı yöntem

*Dünya Hemofili Federasyonu'nun önerileri dikkate alınarak tablolaştırılmıştır. ** Farklı yarılama ömrüne sahip faktör konsantreleri ülkemizde henüz ruhsatlanmamıştır.
kDa: Kilodalton. FVIII: Faktör VIII, FIX: Faktör IX



1.2.G. Toparlanma (recovery) testi nedir? Nasıl yapılır?

• Faktör infüzyonu sonrası faktör düzeyi ölçümlerinde, beklenenden daha düşük toparlanma testi veya faktör yarı ömründe azalma saptanması inhibitör varlığının önemli bir erken belirtici olabilir.

• İn vivo toparlanma testi, 50 IU/kg faktör uygulamasını takiben 15-30 dakika sonra plazma faktör düzeyi ölçülerek yapılır. Ölçülen faktör düzeyinin 66 IU/dL altında olması inhibitör varlığını düşündürür, ancak inhibitör düzeyi hakkında bilgi verici değildir. Düşük titreli inhibitör varlığında yanıltıcı sonuç verebilir.

1.2.H. Hemofili hastalarında farmakokinetik çalışma nedir? Nasıl yapılır?

• Farmakokinetik çalışma ile hemofili hastasına faktör uygulamasını takiben, bir sonraki faktör infüzyonuna kadar geçen sürede plazma faktör düzeyleri ve faktörün yarı ömrü hakkında fikir sahibi olunabilir.

• Bireysel farmakokinetik farklılıklar nedeniyle, doz araları özellikle çocuk hastalarda farklılık gösterebilir. Farmakokinetik çalışma sonrasında hastaya bireyselleştirilmiş tedavi (profilaksi, majör kanama ve cerrahi işlemlerde) uygulanması mümkün olabilmektedir.

• Uluslararası Hemostaz Tromboz Derneği'nin (ISTH) farmakokinetik çalışmalar için farklı önerileri mevcuttur.

• Güncel pratikte toparlanma (recovery) testi ve Bayesian yöntemle gerek akademik gerekse ticari firmaların desteklediği yazılımlarla farmakokinetik çalışmalar yapılmaktadır.

1.2.I. İnhibitör testleri nasıl yapılır ve değerlendirilir?

• İnhibitörler, faktörlere özgül ve özgül olmayanlar olarak ikiye ayrılır. En sık saptanan pıhtılaşma faktör inhibitörü LA'dır. LA, spesifik bir pıhtılaşma faktörüne özgü olmayıp fosfolipid ilişkili inhibitördür. LA, spesifik faktör inhibitör testi öncesi dışlanmalıdır. LA ayırıcı tanısı için



kaolin pıhtılaşma zamanı ve dilüe (seyreltilmiş) Russel'in yılan zehir testinin (DRVVT) yapılması önerilir.

- Özgül inhibitör, spesifik faktöre karşı, sıklıkla da hemofili hastasında faktör tedavisi sonrasında gelişir (allo-antikör). Ancak, önceden hiçbir kanama bozukluğu olmayan, akut kanama bulguları ile başvuran olgularda edinsel hemofili (oto-antikör) hızla araştırılmalıdır. Allo-antikörler ile oto-antikörlerin kinetiği farklı olduğu için ayırımında inkübasyonlu karışım testi (0. dakika ve inkübasyon sonrası) önemlidir. Örneğin; edinsel hemofilide güçlü bir anti-FVIII antikör varlığında bile karışımdan sonra hemen ölçülen aPTZ tam olarak düzelmiş saptanabilir, ancak 1-2 saatlik inkübasyon sonrası aPTZ'de tekrar uzama görülecektir.

- İnhibitör çalışması, ideal olarak son faktör uygulamasından en az 72 saat geçtikten sonra yapılmalıdır.

- Faktör yerine koyma (replasman) tedavisi alanlarda anti-FVIII allo-antikör gelişmişse, karışım testinde aPTZ değeri hasta ile kontrol plazmanın aPTZ değeri arasında bir değer olarak saptanır, ancak 37 °C'de 1-2 saat inkübasyon sonrası aPTZ değerinin daha da uzadığı görülecektir. Bu durumda inhibitör varlığını kesin göstermek için özel testler yapılmalıdır. İnhibitör ölçümünde Nijmegen-modifiye Bethesda yöntemi, orijinal Bethesda yönteminden daha hassas ve spesifiktir, 0,6 BU/mL'den yüksek inhibitör titresi klinik olarak anlamlıdır. Anti-FVIII veya FIX inhibitör tayini yapılacak numunede FVIII düzeyi >5 BU/mL ise, test öncesi faktörden arındırılması için numunenin 56 °C'ye 30 dakika süreyle ısıtılması (*pre-heating*) ve sonrasında en az beş dakika süreyle santrifüj edilmesi önerilmektedir. Bazı nötralizan olmayan anti-FVIII antikörleri Nijmegen-Bethesda yöntemiyle tespit edilemeyebilir, ancak bunlar klinik olarak anlamlı olabileceğinden (FVIII klirensini artırabilirler) ELISA ile ölçülebilir.

- Lupus antikoagülanı varlığında veya numune heparin veya direkt FXa veya FIIa inhibitörü gibi antikoagülan içeriyorsa, inhibitör ve kalıntı faktör aktivitesi tayini için tek aşamalı yöntem yerine kromojenik yöntem daha faydalı olabilir.



1.2.İ. Emicizumab kullanan hastalarda laboratuvar çalışmalarında nelere dikkat edilmelidir?

- Emicizumab insan FIX/IXa ve FX/FXa'yı bağlayan bispesifik antikordur. FVIII'i düzenleyen mekanizmalardan etkilenmez ama FVIII'e benzer etki göstermektedir. Emicizumab aPTZ'yi kısaltır. Dolayısıyla Emicizumab aPTZ temelli laboratuvar testlerini etkilememektedir. Emicizumab kullanan ağır Hemofili A hastalarında (inhibitörlü veya inhibitörsüz) subterapötik düzeylerde bile aPTZ normal/kısalmış saptanabilir.

- Emicizumab kullanan hastalarda FVIII ve FVIII inhibitör düzeyi ölçümü için bovin FX içeren kromojenik yöntem kullanılmalıdır.

- Emicizumab kullanan hastalarda ya da nötralizan anti-Emicizumab antikor varlığı şüphesinde, Emicizumab düzeyinin ölçümü gerektiğinde pre-dilüsyonel test plazması basamağı olan ve spesifik Emicizumab kalibratörleri ile kalibrasyon yapılmış tek aşamalı yöntemle ölçülmesi önerilir. Bu amaçla mevcutsa geçerli anti-ilac antikor ölçümleri de kullanılabilir. Nötralizan anti-Emicizumab antikor varlığında aPTZ testi uzun saptanacaktır.

- Emicizumab kullanan hastalarda Emicizumab düzeyi ölçümü gerektiğinde modifiye edilmiş tek aşamalı yöntem önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.
3. McCraw A, Hillarp A, Echenagucia M. Considerations in the laboratory assessment of haemostasis. Haemophilia. 2010;16(Suppl 5):74-78.
4. Nair SC, Dargaud Y, Chitlur M, Srivastava A. Tests of global haemostasis and their applications in bleeding disorders. Haemophilia. 2010;16(Suppl 5):85-92.



5. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2017;15:2461-2465.



1.3. HEMOFİLİNİN GENETİK TANISI

- Hemofilinin genetik etiyolojisinin belirlenmesi, hastalığın biyolojisini tanımlamak, zor olgularda kesin tanıyı koymak, inhibitör gelişimi açısından riski öngörebilmek, taşıyıcıları tespit edebilmek ve eğer istenirse prenatal tanıya olanak sağlamak açısından önemlidir.

- Genetik etiyolojinin belirlenmesi açısından gerekli testler hemofilili tüm bireylere ve taşıyıcılık açısından ailede risk altındaki tüm kadın bireylere önerilmektedir.

- Genetik test seçimi açısından izlenmesi gereken stratejinin belirlenmesinde en az üç kuşak olarak çizilen aile ağacının yanı sıra koagülasyon laboratuvarı tarafından ölçülen parametreler de önemlidir. Bu sebeple, tüm bu veriler genetik laboratuvarına ulaştırılmalıdır. Hastada belirlenen genetik varyantın hastalık sebebi olma açısından kesin yorumu, hastanın aile öyküsü ve bahsedilen fenotipik veriler ışığında yapılabilir.

- Genetik test öncesi mutlaka hemofilili birey ve ailesi için genetik danışma verilmelidir. Bu danışma seansında, hasta, aile ya da yasal sorumlu tarafından verilen yazılı onamın ardından, yapılacak test süreci, bu testin sınırlılıkları, faydaları ve elde edilecek test verilerinin olası sonuçları hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılarak test amacıyla örnek alımı için izin alınır. Genetik danışmanlık, bu konuda yetkin genetik uzmanı veya hematoloji uzmanı tarafından verilmelidir. Olası taşıyıcıda FVIII düzeyinin normal olmasının hemofili taşıyıcılığını ekarte etmeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır.

- Genetik danışma seansı, prenatal tanı (PNT), hemofili taşıyıcılarında gebelik ve doğum yönetimi ve preimplantasyon genetik tanı (PGT) hakkında bilgi ve tavsiyeleri içermelidir. Hizmetin sunulduğu ülkede bu tür prosedürleri düzenleyen ilgili yasaların farkında olmak ve bunlara uymak önemlidir.



- Genetik test, hemofili fenotipine yol açan varyantı her zaman belirleyemez. Genetik danışma esnasında bu olasılık da genetik test için başvuran bireye açıkça belirtilmelidir.

1.3.A. Genetik analiz için endikasyonlar

- Genetik test, tüm etkilenmiş olgular (proband) ve aile içindeki risk altındaki kadın akrabalarda istenir.

- Bu açıdan, 18 yaş altındaki asemptomatik olası taşıyıcı bireylerde genetik test, ailenin talebi doğrultusunda yapılabilir. Testin sonucunun olası fayda ve zararları test öncesi olası taşıyıcı bireye ve ailesine açıkça anlatılmalıdır.

- İdeal olarak, hastalık yapıcı varyant **ilk olarak proband ya da zorunlu taşıyıcıda** tespit edilmelidir. **Tüm diğer olası taşıyıcılar bu analiz sonucu belirlenen varyant için araştırılmalıdır.**

- Eğer proband ya da zorunlu taşıyıcı analiz için uygun değilse, bu durumda olası taşıyıcılarda genetik test yapılabilir. Bununla beraber, bu bireyde hastalık yapıcı varyantın tespit edilememesinin taşıyıcılık durumunu tamamen dışlamayacağı verilecek raporda açıkça belirtilmelidir.

- Hemofili taşıyıcıları, oldukça değişken seviyelerde faktör düzeyleri gösterirler. Bu olguların yaklaşık %30'unda <40 IU/dL faktör düzeyleri söz konusudur. Düşük ve sınır faktör düzeyli kadınlar, genellikle hafif hemofili ile uyumlu şekilde kanama semptomları gösterebilirler, ancak bu olgularda hemartroz ve daha ağır kanama semptomları da oluşabilir.

- Hastalık yapıcı varyant heterozigot olmasına rağmen, hemofili taşıyıcılarındaki düşük faktör düzeyleri X kromozomu inaktivasyonu ve ABO kan grubu sistemi gibi epigenetik faktörlerden kaynaklanabilir.

- **F8** veya **F9** varyantı taşıyan, hemofili taşıyıcısı gebe kadınlarda, **fetusun cinsiyetini belirlemek** akılcı bir yaklaşım olarak öncelikle önerilebilir. Fetusun erkek olduğu belirlenirse sonraki basamakta prenatal tanı seçenekleri planlanabilir.



• Erkek fetus taşıyan taşıyıcı gebeler için, erken gebelik döneminde koryon villüs biyopsisi (KVB) veya geç gebelik döneminde amniyosentez yapılarak prenatal tanı (PNT) gerçekleştirilir. Bu işlem doğumun yönetimine rehber olması açısından ya da etkilenmiş fetus nedeniyle gebeliğin sonlandırılması amacıyla planlanır. PNT'nin gebeliğe oluşturabileceği riskler, genetik danışma sırasında anlatılmalıdır.

• *F8* veya *F9* varyantı açısından moleküler tanısı doğrulanmış taşıyıcılar için, hemofilili olmayan erkek bir embriyo seçimi açısından, preimplantasyon genetik tanı (PGT) önerilebilir. Ülkemizde bu işlemin henüz ödeme kapsamında olmadığı bilgisi, verilecek danışma sırasında belirtilmelidir.

• Tüm genetik risk faktörleri arasında, hem *F8* hem *F9*'da saptanan hastalık yapıcı varyantların tipi, **inhibitör gelişimi açısından en önemli risk faktörü** olarak belirlenmiştir. Proteinin hiç oluşamamasına sebep olan varyantlar (büyük delesyon/duplikasyonlar, insersiyonlar, inversiyonlar, nonsens mutasyonlar ve splice bölge mutasyonları), diğer varyantlarla karşılaştırıldığında inhibitör gelişimi açısından en yüksek riski oluşturmaktadır. Ayrıca, immün tolerans tedavisine (ITT) yanıt açısından da bu protein oluşturmayan ağır varyantların daha kötü yanıtla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

• Hemofili A düşünülen bireylerde gerçekleştirilecek genetik analiz stratejisi şu şekilde olmalıdır:

◦ Hemofili A olgularında fenotip öncelikli bir test stratejisi yürütülmelidir (Şekil 1).

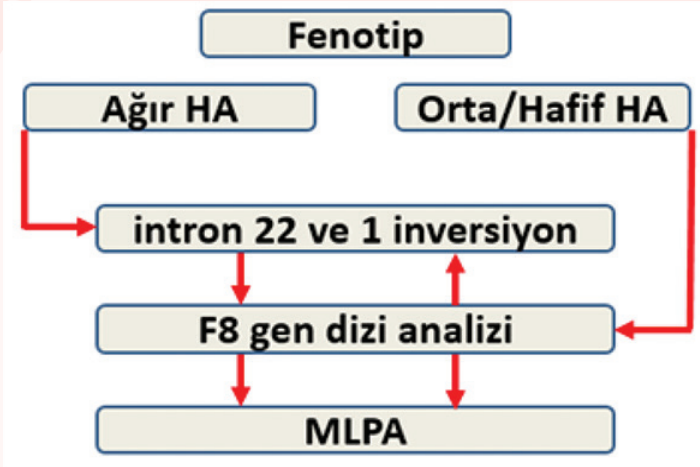
◦ Ağır Hemofili A olgularının %30-45'inde *F8* geninin 22. intronunu etkileyen büyük bir yapısal varyant olan **“intron 22 inversiyon (inv22)”** mutasyonu belirlenmektedir.

◦ *F8* genindeki inv22 mutasyonu, büyük homolog tekrar dizileri arasındaki intrakromozomal rekombinasyon sonucu oluşmaktadır. **Inv22 mutasyonlu olguların hemen hemen tümünde, annelerin taşıyıcı olduğu** belirlenmektedir.



o Ağır Hemofili A olgularının yaklaşık %2'sinde bir diğer inversiyon mutasyonu, **intron 1 inversiyon (inv1)** saptanmaktadır.

o Ağır, orta ya da hafif Hemofili A olgularında, bu mutasyonlar bulunmayan diğer hastalarda ve hemofili B olgularının hepsinde, ilgili gende tek nükleotid değişimleri, küçük insersiyonlar, duplikasyon veya delesyonlar ya da daha az sıklıkla büyük kopya sayısı değişiklikleri (KSD) belirlenmektedir.



Şekil 1. Hemofili A olgularında fenotip öncelikli test stratejisi.

1.3.B. Aşağıdaki bulguları karşılayan tüm durumlarda genetik test önerilmelidir:

- Klinik olarak şüpheli veya pıhtılaşma testleri ile doğrulanmış tüm hemofili olguları
- Tüm zorunlu taşıyıcılar
- Taşıyıcılık açısından risk altında olduğu düşünülen ailedeki tüm kadın bireyler
- Aile hikayesi olmayan düşük FVIII veya FIX düzeyi bulunan tüm semptomatik kadın bireyler



- e) Hemofilili bireylerde inhibitör riskini öngörebilmek amacıyla
- f) İmmün tolerans tedavisine yanıtı öngörebilmek amacıyla

1.3.C. Genetik analiz için kan örneği nasıl alınmalı ve gönderilmelidir?

- Genetik analiz için gönderilen kan örneği 2-5 mL EDTA'lı tüpe alınarak, oda sıcaklığında gönderilir. Hasta veya yakınından genetik test çalışılması için alınan onam formu ve kimlik fotokopisi ile beraber gönderilmelidir.

1.3.D. Sonuç raporları

- Hastanın yapılan genetik analizine ait sonuç raporu, hasta ve kullanılan örneğin belirtildiği, standardize bir isimlendirme kullanılarak yazılan varyantı içermelidir. Ayrıca raporda, kullanılan yöntemin sınırlılıkları belirtilmeli, klinisyene net bilgiler sunacak şekilde elde edilen varyantın klinik olası etkilerine işaret edecek yorumlar yapılmalıdır.

1.3.E. Hastalık yapıcı varyantın tespit edilemediği durumlarda uygulanacak stratejiler

- Ağır Hemofili A olgularının yaklaşık %0,6'sında ve orta veya hafif Hemofili A olgularının %2,9'unda belirtilen tanı yöntemleri ile hastalık yapıcı DNA varyantı belirlenemez.

- Benzer şekilde orta veya hafif hemofili B olgularının yaklaşık %1,1'inde hastalık yapıcı varyant tespit edilemez.

- Hastalık yapıcı varyant bulunamayan Hemofili A tanılı olgularda, olası diğer potansiyel tanıları açısından değerlendirme gerekebilir:

- Tip 2N von Willebrand hastalığı
- Diğer VWH tipleri
- Kombine FV ve FVIII eksikliğine yol açan *LMAN1* veya *MCFD2* genleri



KAYNAKLAR

1. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A; UK Haemophilia Center Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. *Haemophilia*. 2005;11:387-397.
2. Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Good Practice Paper. *Haemophilia*. 2019;25:116-126.
3. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, Tetzlaff T, Candela M, Neme D, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13:530-539.
4. Chen M, Chang SP, Ma GC, Lin WH, Chen HF, Chen SU, Tsai HD, Tsai FP, Shen MC. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J*. 2016 Oct 4;14(Suppl 1):80-86.
5. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G, Cnossen MH, Dors N, Escuriola-Ettingshausen C, Hamulyak K, Hart DP, Hay CRM, Haya S, van Heerde WL, Hermans C, Holmström M, Jimenez-Yuste V, Keenan RD, Klamroth R, Laros-van Gorkom BAP, Leebeek FWG, Liesner R, Mäkipernaa A, Male C, Mauser-Bunschoten E, Mazzucconi MG, McRae S, Meijer K, Mitchell M, Mitchell M, Massimo C, Nijziel M, Oldenburg J, Peerlinck K, Petrini P, Platokouki H, Reitter-Pfoertner SE, Santagostino E, Schinco P, Smiers FJ,
6. Siegmund B, Tagliaferri A, Yee TT, Kamphuisen PW, van der Bom JG, Fijnvandraat K, INSIGHT Study Group. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122:1954-1962. Erratum in: *Blood*. 2014 May 8;123:3056. PMID: 23926300.
7. Saini S, Hamasaki-Katagiri N, Pandey GS, Yanover C, Guelcher C, Simhadri VL, Dandekar S, Guerrero MF, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE. Genetic determinants of immunogenicity to factor IX during the treatment of haemophilia B. *Haemophilia*. 2015;21:210-218.
8. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22 (Suppl 5):79-83.
9. Abelleiro MM, Rossetti LC, Curto Mde L, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost*. 2016;115:678-681.



10. You GL, Ding QL, Lu YL, Dai J, Xi XD, Wang XF, Wang HL. Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique. J Thromb Haemost. 2013;11:1103-1110.
11. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcoa M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors . WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.



1.4 HEMOFİLİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN HEMOSTATİK İLAÇLAR

Hemofilide birçok tedavi seçeneği bulunmakla birlikte dünya genelinde farklı coğrafik ve ekonomik şartlara göre tedavi biçimi şekillenmektedir. Standart yarı ömürlü (SYÖ) FVIII ve FIX konsantreleri, kanama profilaksisi ve tedavisinde kullanılan etkili ve güvenli seçeneklerdir. Uzatılmış yarı ömürlü faktör konsantreleri ile Emicizumab ve diğer faktör dışı yerine koyma (replasman) tedavileri gibi alternatif tedaviler de son dönemde kullanıma girmeye başlamıştır.

1.4.A. Faktör VIII konsantreleri

Faktör VIII konsantreleri başlıca iki gruptur.

1. Standart yarı ömürlü (SYÖ) FVIII konsantreleri:

a) İnsan plazmasından elde edilen viral inaktivasyon yöntemi uygulanmış plazma kaynaklı FVIII konsantreleri

b) Genetik mühendislik ve rekombinant teknoloji ile elde edilen rekombinant FVIII konsantreleri

- Birinci kuşak rekombinant ürünler: Üretim aşamasında ve son üründe hayvan ya da insan plazma proteini içerir.

- İkinci kuşak rekombinant ürünler: Üretim aşamasında hayvan ya da insan plazma proteini içerir, ancak son üründe içermez.

- Üçüncü kuşak rekombinant ürünler: Üretim aşamasında ve son üründe hayvan ya da insan plazma proteini içermez.

Ülkemizde Haziran 2021 itibarıyla bulunan SYÖ plazma kaynaklı ve rekombinant FVIII konsantreleri alfabetik sıra ile Tablo 1.4.1 ve 1.4.2'de özetlenmiştir.



Tablo 1.4.1. Ülkemizde Haziran 2021 itibarıyla bulunan plazma kaynaklı standart yarı ömürlü FVIII konsantreleri

Ticari ürün ismi	Üretici firma/ distribütör	Saklama koşulları
Beriate 500 IU/10 mL 1000 IU/10 mL	CSL Behring	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında, 1 ayı geçmeyecek sürede, oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) saklanabilir
Emoclot DI 500 IU/10 mL 1000 IU/10 mL	Kedrion/Betaphar	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında, kesintisiz 6 ayı geçmeyecek süre oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) saklanabilir
Factor VIII 8Y 500 IU/10 mL	BPL/Vitalis ilaç	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 6 °C arasında saklanabilir
Fanhdi 500 IU/10 mL 1000 IU/10 mL	Grifols/Dem ilaç	Raf ömrü boyunca sıcaklığı 30 °C'yi aşmayan yerde saklanabilir
Haemate P 500 IU/10 mL	CSL Behring	Raf ömrü boyunca oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) saklanabilir
Haemoctin SDH 500 IU/10 mL	Biotest/Maxicells	Raf ömrü boyunca sıcaklığı 25 °C'yi aşmayan yerde saklanabilir
İmmunate 500 IU/5 mL 1000 IU/10 mL	Takeda ilaç	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında, kesintisiz 6 ayı geçmeyecek süre oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) saklanabilir
Koate DVI 500 IU/10 mL 1000 IU/10 mL	Grifols/Dem ilaç	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında saklanabilir
Octanate 500 IU/10 mL 1000 IU/10 mL	OctaPharma/Berk ilaç	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında saklanabilir

**Tablo 1.4.2. Ülkemizde Haziran 2021 itibariyle bulunan rekombinant SYÖ FVIII konsantreleri**

Ticari ürün ismi	Firma/üretim yeri	Saklama koşulları
Advate (3. Kuşak) 250 IU/5 mL 500 IU/5 mL 1000 IU/5 mL 1500 IU/5 mL 2000 IU/5 mL	Takeda Farma	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında, kesintisiz 6 ayı geçmeyecek süre oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) saklanabilir
Kogenate Bayer (2. kuşak) 250 IU/5 mL 500 IU/5 mL 1000 IU/5 mL 2000 IU/5 mL	Bayer	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında, kesintisiz 12 ayı geçmeyecek süre oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) saklanabilir
NovoEight (3. kuşak) 250 IU/4 mL 500 IU/4 mL 1000 IU/4 mL 1500 IU/4 mL 2000 IU/4 mL	Novo-Nordisk	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında, 9 ayı geçmeyecek süre 30 °C'ye kadar ya da 3 ayı geçmeyecek süre 30-40 °C'de saklanabilir
Refacto AF (3. kuşak) 250 IU 500 IU 1000 IU 2000 IU	Pfizer	Raf ömrü boyunca 2 °C ile 8 °C arasında 36 ay ve 25 °C'de 3 ay saklanabilir

SYÖF konsantrelerinin yarı ömürleri erişkinde yaklaşık 8-12 saattir. Çocuklarda bu süre daha kısa olup yaşla birlikte artmaktadır. İnhibitörsüz bir hastaya 1 IU/kg plazma ya da rekombinant faktör konsantresinin intravenöz infüzyonu ile plazma FVIII seviyesi 2 IU/dL artmakta olup vücut kitle indeksi ve diğer kişisel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.



İlk verilecek yükleme dozu hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır:

Verilecek faktör miktarı (IU)= (Hedeflenen faktör düzeyi - Hastanın faktör düzeyi) x Hastanın kilosu (kg) x 0,5

İlk dozun ardından, başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa bu yükleme dozunun yarısı 8-12 saatte bir tekrarlanır.

Genel olarak faktör replasmanları hastanın faktör düzeyi %100-120'yi geçmeyecek şekilde yapılmalıdır. Aksi takdirde tromboemboli riski artmaktadır.

Faktör konsantreleri kendi sulandırıcıları ile hazırlanıp dakikalar içinde yavaş (çocuklarda 100 IU/dk, erişkinde 3 mL/dk) infüze edilmelidir. Verilen doz ile elde edilen FVIII aktivitesini ölçmek için (FVIII toparlanma/ "recovery") infüzyondan 15-30 dakika sonra FVIII düzeyine bakılmalıdır.

2. Uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) FVIII konsantreleri: (Henüz Türkiye'de ruhsat almamıştır.)

1.4.B. Faktör IX konsantreleri

1. Standart yarı ömürlü (SYÖ) FIX konsantreleri:

a) İnsan plazmasından elde edilen viral inaktivasyon yöntemi uygulanmış plazma kaynaklı FIX konsantreleri

b) Genetik mühendislik ve rekombinant teknoloji ile elde edilen rekombinant FIX konsantresi

İnhibitörsüz hastada 1 IU/kg plazma kaynaklı FIX infüzyonu, plazma FIX düzeyini 1 IU/dL artırır. Yarı ömürleri 18-24 saat kadardır. SYÖ rekombinant FIX konsantrelerinin plazmadaki aktif FIX'i artırma yeteneği bir miktar düşük olup, 1 IU/kg infüzyon ile erişkinde 0,8 IU/dL; 15 yaş altı çocuklarda 0,7 IU/dL FIX aktivitesinde artış elde edilmektedir.

Planlanan plazma kaynaklı FIX miktarı = (Hedeflenen faktör düzeyi - Hastanın faktör düzeyi) x kg



Erişkinlerde planlanan rekombinant FIX miktarı = Planlanan plazma kaynaklı faktör IX miktarı/0,8

Çocuklarda planlanan rekombinant FIX miktarı = Planlanan plazma kaynaklı faktör IX miktarı/0,7

Genel olarak faktör replasmanları hastanın faktör düzeyi %100-120'yi geçmeyecek şekilde yapılmalıdır. Aksi takdirde tromboemboli riski artmaktadır.

Türkiye'de Haziran 2021 itibarıyla bulunan plazma kaynaklı ve rekombinant SYÖ FIX konsantreleri alfabetik sıra ile Tablo 1.4.3 ve 1.4.4'te yer almaktadır.

Tablo 1.4.3. Ülkemizde Haziran 2021 itibarıyla bulunan plazma kaynaklı SYÖ FIX konsantreleri

Ticari ürün ismi	Firma/üretim yeri	Saklama koşulları
Aimafix 500 IU/10 mL	Kedrion/ Betaphar	Raf ömrü boyunca 2 °C ila 8 °C arasında saklanabilir
Immunine 600 IU/5 mL 1200 IU/10 mL	Takeda ilaç	Raf ömrü boyunca 2 °C ila 8 °C arasında, kesintisiz 3 ayı geçmeyecek süre oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) saklanabilir
Octanine F 500 IU/5 mL 1000 IU/10 mL	OctaPharma/ Berk ilaç	Raf ömrü boyunca 2 °C ila 8 °C arasında saklanabilir
Replenine 500 IU/10mL	Vitalis	Raf ömrü boyunca 2 °C ila 8 °C arasında, kesintisiz 3 ayı geçmeyecek süre oda sıcaklığında (25 °C'ye kadar) saklanabilir

Tablo 1.4.4. Ülkemizde Haziran 2021 yılı itibarıyla bulunan rekombinant SYÖ FIX konsantreleri

Ticari ürün ismi	Firma/üretim yeri	Saklama koşulları
Benefix 1000 IU/5 mL	Pfizer	30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanabilir



2. Uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) FIX konsantreleri: (Henüz Türkiye’de ruhsat almamıştır.)

Ürün seçimi

a) Kalite-Güvenlik

Özellikle ürün saflığı ve viral inaktivasyon bu noktada çok önemlidir.

- Ürün saflığı, üründe hedeflenen faktörün (FVIII ya da FIX) diğer içeriklere olan oranını ifade eder. Her ürünün aktivitesi IU/mg ile tanımlanmakta ve FVIII için 10 ile ≥ 100 IU/mg arasında değişmektedir.

Nadiren düşük saflıktaki ürünler alerjik reaksiyonlara ya da yan etkilere neden olabilirler. Bu hastalar ürün kullanım öncesi antihistaminik tedaviden ya da daha yüksek saflıktaki ürün kullanımından fayda görebilirler.

Plazma kaynaklı FVIII ürünleri değişen oranlarda von Willebrand faktör içerebilir. Bunun miktarı Hemofili A'dan ziyade vWH tedavisinde oldukça önemlidir.

- Viral güvenlik, saflık olarak algılanmamalıdır. Yüksek riskli donörlerin eliminasyonu, viral nükleik asit testleri, üretim aşamasında viral inaktivasyon ve/veya eliminasyon ve satış sonrası takip sayesinde viral bulaş riski en aza indirilerek özellikle HCV, HIV gibi lipid zarflı virüsler açısından oldukça güvenli plazma kaynaklı pıhtılaşma faktör konsantreleri üretilmektedir.

Bu konuda en önemli adım ürünün “temini sırasındaki” viral inaktivasyondur. Bunun yanında iki tamamlayıcı adım daha vardır:

1. Çözücü deterjanlar: Özellikle lipid zarflı virüslere karşı viral inaktivasyonda oldukça etkili iken hepatit A, human parvovirüs B19 gibi lipid zarflı olmayan virüslerde bu işlem etkili değildir.

2. Isı tedavisi (pastörizasyon): Lipid zarflı olsun ya da olmasın tüm virüslere etkilidir. Ancak inaktivasyon etkinliği; ısı düzeyine, zamana ve ısı işleminin kuru ya da nemli ortamda yapılmasına göre değişir.



Zarfsız virüslerin viral inaktivasyonu zarflılara göre daha zor olduğundan tüm viral inaktivasyon işlemleri hem zarflı hem zarfsız virüslere karşı etkili olmalıdır.

Plazma kaynaklı faktör konsantrelerinde prionların inaktivasyonu mümkün değildir ve varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığını tespit eden bir test de yoktur. Ancak riskli donörlerin eliminasyonu, lökoredüksiyon, presipitasyon, kromatografi ve filtrasyon gibi işlemlerle prion ilişkili hastalık riski en aza indirilebilir.

b) Etkililik

Etki oluşturmak için gerekli ürün miktarını ifade eder. Tedavi ilacının seçiminde oldukça önemlidir. Standart yarı ömürlü (SYÖ) rekombinant ve plazma kaynaklı faktör konsantrelerinin klinik etkililikleri birbirine benzer iken, uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) faktörler; bunlardan daha uzun etki süreli tedavi olanağı sağlamaktadır.

Uzatılmış yarı ömürlü faktör (UYÖF) konsantreleri

Profilaksiste daha az sıklıkta uygulamalarla güvenli faktör seviyelerinin daha uzun süre idamesini sağlayarak kanamayı önlemede iyi bir seçenek olarak üretilmişlerdir.

Genel olarak tüm UYÖF konsantreleri kanamayı önlemede yıllık kanama sayısını 4-5'in altına düşürecek kadar etkin olup tek doz uygulama ile kanamaların %90'ı başarıyla tedavi edilebilir. Bunun yanında daha önce tedavi almış hastalarda UYÖ FVIII ve FIX kullanımı ile yeni inhibitör gelişme riskinin artmadığı görülmüştür. Daha önce tedavi almamış hastalara UYÖF konsantreleri uygulandığında inhibitör gelişim oranları, SYÖF konsantrelerinin kullanımındaki inhibitör gelişim oranları ile benzerdir.

UYÖF konsantrelerinin etki süreleri, FVIII molekülüne uygulanan üç farklı teknoloji sayesinde uzamaktadır:

1. Füzyon teknolojisi: FVIII molekülünün, IgG'nin Fc reseptörü veya albumin ile füzyonu sayesinde FVIII molekülü endositozla hücre içine alınır, ancak degranülasyona uğramadan tekrar hücre yüzeyine çıkar.



2. PEGilasyon: FVIII molekülüne polietilenglikol (PEG) bağlanması şeklinde yapılan PEGilasyon işlemi ile de enzimatik sindirimden ve klirens reseptörlerinin bloklayıcı etkisinden kurtulan FVIII ve FIX'un dolaşımdaki miktarı artar.

3. Tek zincir teknolojisi: Bu teknoloji ile molekül stabilitesi artmakla beraber yarı ömrünün de arttığı görülmüştür.

Her infüzyon tedavisinde görülebilecek alerjik reaksiyonlar nadir de olsa UYÖF konsantrelerinde de görülebilmektedir. UYÖF konsantrelerinin eliminasyonu standart yarılanma ömürlü faktör konsantreleri gibidir ve yarı ömürleri adolesan ve erişkinlerde benzer olup çocuklarda daha kısadır. UYÖF konsantrelerinin aktivite değerlendirmesi rutin koagülasyon testleri ile yapılmaz, üretim teknolojisine göre her UYÖF'ye özgü testlerle yapılır.

Doz: UYÖF konsantreleri, SYÖF konsantrelerine göre spontan kanamayı önleyecek dip faktör değerlerini daha uzun süre korumakta ancak bu süre; yaş, vücut kitle indeksi, kan grubu, von Willebrand Faktör düzeyi, kanama fenotipi, fiziksel aktivite profili, eklem durumu ve tedaviye uyumuna bağlı olarak hastadan hastaya değişmektedir.

Tablo 1.4.5'te UYÖF konsantreleri, üretim teknolojileri ve üretici firmalar verilmiştir.

**Tablo 1.4.5. Uzatılmış yarı ömürlü faktör (UYÖF) konsantreleri**

UYÖF konsantresi	Molekül özelliği	Firma
UYÖ FVIII konsantreleri*		
Efmoroctocog alfa (Elocta)	FVIII-Fc füzyon proteini	Bioverativ/Sobi
Damoctocog alfa pegol (Jivi)	PEGile, B domaini delesyona uğramış FVIII	Bayer
Lonoctocog alfa (Afstyla)	Tek zincir FVIII molekülü	CSL Behring
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi-Adynovate)	PEGile FVIII (özellikle B-domain)	Takeda Farma
Turoctocog alfa pegol (Esperoct)	PEGile FVIII	Novo Nordisk
UYÖ FIX konsantreleri*		
Albutrepenonacog alfa (Idelvion)	FIX-albumin füzyon proteini	CSL Behring
Eftrenonacog alfa (Alprolix)	FIX-Fc füzyon proteini	Bioverativ/Sobi
Nonacog beta pegol (Refixia)	PEGile FIX	Novo Nordisk
UYÖ FVIII: Uzatılmış yarı ömürlü Faktör VIII, UYÖ FIX: Uzatılmış yarı ömürlü faktör IX, PEG: Polietilenglikol.		
*Ürünler henüz ülkemizde bulunmamaktadır.		

Tablo 1.4.6. Faktörlerin yarı ömür ve kullanım sıklıkları

	SYÖF konsantreleri	UYÖF konsantreleri
Yarı ömür		
FVIII	8-12 saat	~19 saat
FIX	18-24 saat	82-102 saat
Kullanım sıklığı		
FVIII	Haftada 2-3, gün aşırı	Haftada 1-2
FIX	Haftada 2-3	7-14 günde bir

1.4.C. Bypass edici ilaçlar

Bypass edici ilaçlar FVIII veya FIX'a karşı yüksek yanıtı allo-antikor gelişmiş olan Hemofili A ve B hastalarının kanama ve profilaksi tedavilerinde kullanılır. FVIII ve FIX'e ihtiyaç olmaksızın hemostazı sağlar. İnhibitörlü Hemofili A hastalarında kanama sıklık ve şiddetine



göre gerekirse bypass edici ilaçlar ile düzenli profilaksi uygulanır. Tek ya da ardışık (sequential)/kombine tedavi uygulanabilir.

Türkiye’de inhibitörlü hastalarda profilaksi tedavisinde endikasyonu bulunan tek bypass edici ilaç aPCC ürünü olan FEIBA®’dır (Takeda Farma).

Ülkemizde mevcut olan bypass edici ilaçların özellikleri Tablo 1.4.7’de verilmiştir.

Tablo 1.4.7. Bypass edici ilaçların özellikleri		
Bypass edici ilaçlar	Rekombinant FVIIa	aPCC kompleksi
Ticari ismi	NovoSeven® (Novo Nordisk)	FEIBA® (Takeda)
Geri ödemesi	Ayaktan ve hastanede	Ayaktan ve hastanede
Kaynağı	Rekombinant	Plazma kaynaklı
Etki mekanizması	Aktive trombosit yüzeyinde doğrudan FX'u aktive eder	FXa ve protrombin aktivasyonu ile trombin oluşumunu artırır
Hazırlanması	2 mg = 2 cc	500 IU = 10 cc
Uygulama süresi	2-5 dakikada bolus	Uygulanan doza bağlı olarak 30-45 dakikada yavaş infüzyon
Doz sınırlaması	90 µg/kg 2-3 saat aralarla, 2 veya 3 kez veya 1x270 µg/ kg, tek doz	50-100 IU/kg 6-12 saat aralarla (maksimum tek doz 100 IU/kg, en yüksek günlük doz 200 IU/kg) (Uygulama hızı dakikada maksimum 2 IU//kg vücut ağırlığını geçmemeli)
Hayati kanamalarda	Her 2 saatte bir, 90 µg/kg/ doz hemostaz sağlanana kadar	8-12 saatlik aralarla 50-100 IU/ kg/ doz, en yüksek günlük toplam doz 200 IU/kg, hemostaz sağlanana kadar
Tromboz riski	Olası	Olası (en üst sınır dozlar aşırsa)
Başarı şansı	%79-96,5	%64-91
Anamnestik yanıt	Yoktur	%30 anamnestik yanıt riski vardır
Laboratuvar izlemi	TEG ve trombin ölçümü ile deneyimli merkezlerde	TEG ve trombin ölçümü ile deneyimli merkezlerde
Traneksamik asitle kullanımı	Gereğinde birlikte kullanılması önerilir	Birlikte kullanılması önerilmez



rFVIIa: Rekombinant Faktör VIIa, aPCC: Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi, FXa: Faktör Xa, TEG: Tromboelastogram.

1.4.D. Diğer plazma ürünleri

a) Taze dondurulmuş plazma

Tüm pıhtılaşma faktörlerini içerdiğinden ancak faktör konsantresi yoksa ya da henüz kesin tanı konulamayan hastanın acil tedavi gereksinimi olduğunda verilebilir.

Doz: 1 mL TDP, 1 ünite FVIII aktivitesi içerir. Genellikle sadece TDP ile FVIII düzeyini 30 IU/dL'den, FIX düzeyini 25 IU/dL'den daha fazla yükseltmek mümkün değildir. Başlangıç dozu için 15-20 mL/kg uygundur.

b) Kriyopresipitat

FVIII, vWF, Fibrinojen, FXIII içerir, FIX ve FXI içermez. Ayrıca fibronektin ve vitronektin gibi adeziv özellikteki molekülleri de az da olsa içermektedir. Bir ünite taze dondurulmuş plazma'dan (TDP) yapılmış 30-40 ml'lik bir ünite kriyopresipitat 70-80 ünite FVIII içerir. Faktör replasman ürünü bulunmayan durumlarda tercih edilebilir.

1.4.E. Diğer farmakolojik seçenekler

- Desmopressin (DDAVP)
- Antifibrinolitik tedavi: Traneksamik asit ve Epsilon aminokaproik asit (ülkemizde bulunmamaktadır).

a) Desmopressin (DDAVP)

DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) antidiüretik hormonun sentetik analogu olup FVIII ve VWF düzeyini artırmaktadır. Tip 1 vWH'de basit kanamaların tedavisinde, hafif hemofili A'da, hemofili taşıyıcılarında kanamayı önleme ve tedavisinde kullanımı önerilir.



FIX düzeyine etki etmez, hemofili B'de kullanımı yoktur.

Subkütan, intravenöz infüzyon ve intranazal sprey şeklinde uygulanabilir. Nazal sprey formunun ülkemizde hemofilide kullanım endikasyonu yoktur. Gebelerde kullanımı tartışmalıdır. Yüksek vWF düzeyleri nedeniyle eklampsi ve preeklampside kullanılmamalıdır. Özellikle menstrüasyon kanamalarında etkilidir. Ucuzdur. Enfeksiyon bulaşma riski yoktur.

Hızlı infüzyonla taşikardi, yüzde kızarma (flushing), titreme, abdominal rahatsızlık yaratabilir. Ödem ve hiponatremi en önemli yan etkilerindendir. Desmopressin kullanımına bağlı trombotik atak saptanmış (myokard infarktüsü dahil) olgu bildirimleri (özellikle yaşlılarda ve arteriyel hastalığı olanlarda) yapılmıştır. Desmopressin aktif kardiyovasküler hastalığı olan olgularda, epilepsi hastalarında, 2 yaş altı çocuklarda genel olarak kontraendikedir. Gebelik döneminde diabetes insipidus ve kanama bozukluklarında kullanımı bildirilmektedir, ancak preeklampsi ve kardiyovasküler hastalığı olan gebelerde kullanılmamalıdır. Edinsel hemostaz bozuklukları (kronik böbrek ve karaciğer hastalığı gibi) ve bazı trombosit hastalıklarında kanama kontrolü ve kanama zamanı uzunluğunu azaltmak için yararlı olabilir.

Doz: Hafif hemofili A'da tek doz uygulamada FVIII düzeyini 2-6 kat oranında yükseltir, 0,3 µg/kg intravenöz, 50-100 mL SF içinde, en az 20-30 dakikada uygulanır. Bir uygulamadaki en yüksek dozu 30 µg olup daha fazla verilmemelidir. En üst düzeyde yanıt infüzyon bitiminden 60-90 dakika sonra ortaya çıkar. On iki saat arayla kullanım bildirilmekle birlikte genellikle 24 saatte bir kullanım (özellikle çocuklarda) önerilir. Taşiflaksi (yanıt kaybı) gelişme olasılığı 3. dozdan sonra yüksek olduğundan 3 dozdan daha fazla kullanılmamalıdır. Tedaviden bir saat önce ve 24 saat sonra sıvı kısıtlaması önerilir. Uzun süre faktör düzeyinin yüksek tutulması gereken durumlarda faktör konsantrasi kullanımı ve ek tedavilere ihtiyaç vardır.

b) Antifibrinolitik tedavi (Traneksamik asit)

Plazminojen aktivasyonunu yarışmalı olarak inhibe eden sentetik bir antifibrinolitik ilaç olup, fibrin stabilitesine destek olmaktadır. Derin



olmayan yumuşak doku ve mukozal kanamalarda oldukça etkindir. Dental ve jinekolojik girişimlerde, epistaksis ve menorrhajide destek tedavisinde kullanılır. Pıhtı çözünmesini önleyeceğinden obstrüktif üropatide ve böbrek hasarına neden olabileceğinden hematüride kullanılmaz. Ayrıca çözünmeyen hematomlara neden olabileceğinden göğüs cerrahisinde de kullanımı kontraendikedir. Tromboemboli riski nedeniyle aktive protrombin kompleks konsantreleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

Doz: 10 mg/kg/doz (maksimum doza dikkat edilmelidir), 8-12 saat arayla intravenöz yavaş infüzyonla verilmelidir. Hızlı infüzyonda hipotansiyona neden olur. Böbrek yetersizliğinde çok dikkatli olunmalıdır. Tablet formunda, bölünmüş dozlarda, 15-25 mg/kg/doz (maksimum doza dikkat edilerek), 6-8 saat arayla, oral, 5-10 gün önerilir. Bulantı, kusma, ishal gibi sindirim sistemi yan etkileri olabilir.

1.4.F. Faktör dışı tedaviler

a) Emicizumab

FVIII'in kofaktör fonksiyonunu taklit ederek FX aktivasyonu ve tenaz oluşumunu sağlayan kimerik bispesifik antikör olup inhibitörlü ve inhibitörsüz hemofili A'da onay alan ilk FVIII mimetik ilaçtır. En önemli avantajları subkütan uygulama olanağı, uzun yarı ömrü, etkililiği ve hem inhibitörlü hem inhibitörsüz hemofili A tanılı hastalarda kullanılabilmesidir. Yapısı FVIII'den farklı olduğundan uzun dönemde eklem patolojilerine ve inhibitörsüz hastalarda immün yanıtı olan etkileri bilinmemektedir. İnhibitörlü hastada düzenli profilakside kullanımı önerilmekte olup akut kanama tedavisinde kullanılmamalıdır.

İnhibitörlü hastalarda Emicizumab ile profilaksi sırasında araya giren kanamalarda aPCC tedavisinin mecbur kalmadıkça kullanılmaması, bunun yerine rFVIIa'nın tercih edilmesi önerilmektedir. İnhibitörsüz hastalarda Emicizumab profilaksisinde araya giren kanamalar ise FVIII konsantreleri ile tedavi edilir.



Halen ülkemizde "Hemlibra" ismi ile endikasyon ruhsatı olup geri ödemesi bulunmamaktadır.

Hastanın kliniğine göre haftada bir, 2 haftada bir ya da 4 haftada bir subkütan uygulanabilir.

Tablo 1.4.8'de SYÖF'ler ile Emicizumab'ın farklılıkları özetlenmiştir.

Tablo 1.4.8. Standart yarı ömürlü faktörlerle Emicizumab farklılıkları		
	SYÖF	Emicizumab
Etki mekanizması	FVIII yerine koyma (replasman) tedavisi	FVIII mimetik etki
Uygulama yolu	İntravenöz	Subkütan
Yarı ömrü (ortalama)	~12 saat	27,8±8,1 gün (6 aya kadar uzayabilir)
Kullanılan hasta grubu	İnhibitörsüz ve seçilmiş düşük inhibitör titrelili hastalarda kanama tedavisi ve profilakside	İnhibitörsüz ve inhibitörlü hastalarda profilakside
Anti FVIII antikoruna yanıtı	Nötralize olur	Etkilenmez
Aktivitesi	Aktiflenmesi için trombine ihtiyaç duyar	Aktiflenmeye ihtiyaç duymaz

SYÖF: Standart yarı ömürlü faktör, FVIII: Faktör VIII

1.4.G. Hemostatik denge sağlayıcı diğer ilaçlar

Hemostazda doğal prokoagülan ve antikoagülanlar arasında bir denge vardır, hemofilide ise prokoagülan bir faktör eksikliği söz konusudur. Bundan yola çıkarak eksik faktörlerin yerine konması ya da bypass edici ilaçlar ile tedavinin yanı sıra doğal antikoagülanların inhibisyonu da hemostazı sağlamaya katkıda bulunacaktır.

Fitusiran: Antitrombin mRNA'ya (siRNA-AT3) etki ederek karaciğerden antitrombin sentezini durdurur. Henüz kullanım onayı bulunmayan fitusiranın en önemli avantajları subkütan uygulanması,



uzun etki süresi, inhibitörlü ve inhibitörsüz hemofili A ve B'de kullanılabilir. Hemofili A ve B'de kullanılabilmektedir.

Doku faktörü yolağı inhibitörü (TFPI) antikorları: Concizumab ve Marstacimab anti-TFPI antikorları olup TFPI'nın K2 domainine bağlanarak onu inhibe eder ve böylece FXa ve FVIIa'nın inhibisyonunu önler. Subkütan uygulanabilmektedirler. Halen klinik çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma- derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. J Thromb Haemost. 2014;12:2044-2048.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
3. Müller J, Goldmann G, Marquardt N, Pötzsch B, Oldenburg J. Extended half-life factor VIII/ Factor IX products: assay discrepancies and implications for hemophilia management. Hamostaseologie. 2020;40:S15-S20.
4. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended half-life coagulation factors: a new era in the management of hemophilia patients. Turk J Haematol. 2019;36:141-154.
5. Hemlibra FDA Prescribing Information 11/2017, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761083s000lbl.pdf.
6. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, Mant T, Timofeeva M, Bagot C, Chowdary P, Georgiev P, Gercheva-Kyuchukova L, Madigan K, Nguyen HV, Yu Q, Mei B, Benson CC, Ragni MV. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran- results of the phase 1 inhibitor cohort. J Thromb Haemost. 2021;19:1436-1446.
7. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P,
8. Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavaklı K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J. Blood. 2019;134:1973-1982.

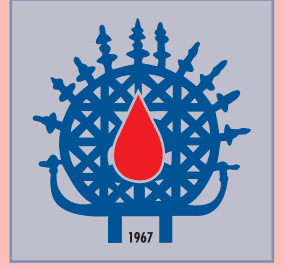


9. Chowdary P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on Concizumab. *Drugs*. 2018;78:881-890.
10. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, McRae S, Montgomery RR, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5:280-300.

HEMOFİLİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

II.
BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İNHİBİTÖRSÜZ HEMOFİLİ OLGULARINDA PROFİLAKSİ

2.1.A. Profilaksi nedir?

Hemofili A/B'de profilaksi; kanamaları ve özellikle eklem kanaması ve hasarını önleme, hastaların fiziksel ve sosyal aktivitelere (okul-iş ve toplumsal hayat) katılarak sağlıklı ve aktif bir hayat sürmelerini ve yaşam kalitesini yükseltmeyi hedefleyen, hemostazı sağlayan ürünlerin sürekli ve düzenli olarak kullanılmasıdır.

2.1.B. Profilaksi hangi hasta gruplarına önerilir?

- Profilaksi ağır kanama fenotipi olan olgularda (ağır hemofili ve ağır kanama fenotipi olan orta hemofili) standart yaklaşımdır ve mümkünse ömür boyu düzenli olarak devam edilmesi önerilir.
- Dünya Hemofili Federasyonu; ağır hemofili A ve B'li çocuk hastalarda eklem hasarı gelişmeden ve ideal olarak 3 yaşından önce, hemartroz dahil kanamaları önlemek amacıyla faktör konsantreleri (standart veya uzatılmış yarı ömürlü) veya yeni kullanım onayı alan diğer faktör dışı hemostatik ajanlar ile erken dönemde profilaksi başlanmasını önermektedir. Ancak, yeni kullanıma giren Emicizumab gibi faktör dışı hemostatik ilaçlar ile uzun-dönem hasta izlem sonuçları henüz yeterli değildir.

2.1.C. Profilaksiye başlama zamanına göre profilaksi tanımları

- Günümüzde profilaksi tanımı yaşa ve/veya ilk kanama atağına göre yapılmaktadır. Ancak, yakın zamanda SYÖF konsantrelerine ek olarak UYÖF, faktör dışı yerine koyma tedavileri gibi pek çok tedavi seçeneği geliştirilmiş olduğundan, profilaksi tanımlarının bu ilaçlar ulaşılabilir oldukça güncellenmesi gerekecektir. Profilaksi başlanma zamanına göre profilaksi tanımları Tablo 2.1.1'de verilmiştir.



Tablo 2.1.1. Profilaksiye başlama zamanına göre profilaksi tanımları	
Tedavi modeli	Tanım
Primer profilaksi	İkinci eklem kanamasından ve 3 yaşından önce, fizik muayene ve/veya görüntüleme yöntemleri ile eklem hasarının oluşumuna ait bulgular ortaya çıkmadan önce başlanan sürekli ve düzenli* tedavidir
Sekonder profilaksi	İki ya da daha fazla sayıda eklem kanamasından sonra, ancak fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile "eklem hasarının" oluşmasından önce başlanan sürekli ve düzenli* tedavidir
Tersiyer profilaksi	Fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile etkilenen eklemlerde eklem hasarının başladığının gösterilmesinden sonra uygulanan sürekli ve düzenli* tedavidir Erişkin hemofililerde başlanan profilaksi bu tip profilaksidir.
İntermittan (aralıklı) profilaksi	Kanamaların önlenmesi amacıyla bir yıllık sürede toplam 45 haftayı aşmayan kısa süreli tedavi uygulanmasıdır.
*Bir yıllık sürede (52 hafta) en az 45 hafta boyunca düzenli tedavi uygulanmasıdır.	

2.1.D. Profilakside hangi hemostatik ilaçlar kullanılabilir?

• İnhibitörsüz ağır hemofili A ve B olgularında standart yarı ömürlü veya uzatılmış yarı ömürlü faktörler ile uygun doz ve aralıkta profilaksi uygulanabilir. Bu rehberin yazıldığı dönemde UYÖF'ler ülkemizde henüz onay almamıştır. Ancak ülkemizde erişilebilir olması durumunda hem SYÖ hem de UYÖ faktörler ile profilaksiye başlanabileceği öngörülmektedir.

• Emicizumab; PTP'lerde inhibitörlü veya inhibitörsüz hemofili profilaksisinde terapötik endikasyonu ve geri ödeme koşulları çerçevesinde kullanılabilir ancak PUP'lerde kanıta dayalı veri yetersiz olması nedeniyle, damar yolu sorunu olan veya merkezi sinir sistemi kanaması gibi profilaksinin çok düzenli yapılmasının gerekli olduğu durumlarda kullanılması önerilir.



2.1.E. Profilakside hedef dip değeri ne olmalıdır?

• Daha önceki kılavuzlarda hastanın dip faktör düzeyinin en az %1 olması hedeflenirken, son yıllardaki yayınlar doğrultusunda kanama fenotipi, eklem durumu, aktivitesi, yaşam tarzı, farmakokinetik parametreler göz önüne alınarak, yaşam kalitesini artıracak ve kanama ataklarını tam/tama yakın önleyebilecek daha yüksek dip değeri (bu değeri halen tartışmalıdır) sağlayacak şekilde tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir.

2.1.F. Profilaksi sırasında faktör uygulama yolu ne olmalıdır?

- Profilakside öncelikle “periferik venöz yol” tercih edilmelidir.
- Faktör uygulaması genellikle sabah saatlerinde hastanın günlük aktivitesine başlamadan önce yapılmalıdır. Bu şekilde aktif olduğu dönemde yüksek faktör düzeyi sağlanabilir.
- Hemofilili bebeklerde aşı uygulamaları konusunda bilgi için “Hemofilide Cerrahiye Hazırlık-Özel Durumlar” bölümüne bakınız.
- Aile deneyim kazandığında faktör uygulaması evde yapılabilir, 12 yaşından büyük çocuklara “kendi kendine infüzyon” öğretilmelidir.
- Daha önceki faktör uygulamalarında alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda ve özellikle hemofili B’de ilk 20 faktör uygulaması mutlaka doktor gözetiminde yapılmalıdır.
- Damar yolu problemi olan ve bu nedenle düzenli faktör tedavisi alamayan olgularda, santral venöz kateter (SVK) takılması önerilir. Bu hastalarda faktör dışı yerine koyma tedavileri (şu an piyasada olanlardan Emicizumab) bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.
- Subkütan faktör dışı yerine koyma (replasman) tedavileri kullanılacaksa önce aileye, kendi kendine uygulayabilir yaşa geldiği zaman da hastaya subkütan uygulama eğitimi verilmelidir.



2.1.G. Profilakside önerilen dozlar

Tablo 2.1.2'de profilaksi rejiminde kullanılabilecek SYÖF, UYÖF ve faktör dışı replasman tedavisi ile profilaksi dozları ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2.1.2. Tedavi yoğunluğuna göre SYÖ faktörler ile profilaksi tipleri		
Profilaksi tipi	Hemofili A	Hemofili B
Yüksek doz profilaksi	25-40 IU FVIII/kg gün aşırı (>4000 IU/kg/yıl)	40-60 IU FIX/kg Haftada 2 kez (>4000 IU/kg/yıl)
Orta doz profilaksi	15-25 IU FVIII/kg haftada 2-3 gün (1500-4000 IU/kg/yıl)	20-40 IU FIX/kg Haftada 2 kez (2000-4000 IU/kg/yıl)
Düşük doz profilaksi (ihtiyaç durumunda hastanın kliniğine göre doz artırılmalıdır)	10-15 IU FVIII/kg haftada 2-3 gün (1000-1500 IU/kg/yıl)	10-15 IU FIX/kg Haftada 2 kez (1000-1500 IU/kg/yıl)

2.1.H. Standart yarı ömürlü (SYÖ) faktörler ile profilaksi

Yıllık kanama oranlarını en alt düzeyde tutacak profilaksi rejimi hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Kişiselleştirilmiş profilaksi farmakokinetik özelliklere ve/veya kişisel faktörlere (kanama fenotipi ve fiziksel aktivite özellikleri) göre belirlenebilir.

- Tablo 2.1.2'de verildiği gibi farklı profilaktik tedavi yaklaşımları vardır. Ayrıca, ülkemizde sık kullanılan profilaksi tiplerinden modifiye Kanada modelinde, hemofilik çocuk 1-2 yaşları arasındayken tedaviye haftada bir kez (maksimum 50 IU/kg) başlanmaktadır. İzlemde eklem kanaması gelişimi halinde hastaların tedavi dozu önce haftada 2 kez 30 IU/kg/doza ve daha sonra gerekirse haftada 3 kez 25 IU/kg/doza artırılmaktadır.



2.1.1. Uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) faktörler ile profilaksi

- SYÖ'lü faktör konsantreleri ile karşılaştırıldığında, UYÖ FVIII konsantreleri 1,4-1,6 kat; UYÖ FIX konsantreleri yaklaşık 3-5 kat faktör yarılanma süresinde uzama sağlamaktadır.

- Doz: UYÖ Faktörler ile profilakside düşük, orta, yüksek doz profilaksi tanımları henüz yoktur, UYÖ ve SYÖ FVIII preparatlarında toparlanma (recovery) benzer olduğu için profilaksi dozları da benzer şekilde verilebilir.

- UYÖ FIX preparatlarının bir kısmında SYÖ FIX'a göre daha yüksek toparlanma oranı olduğu için, profilakside daha düşük doz UYÖ FIX kullanılabilir. Uygulanacak dozların netleşmesi için daha çok araştırma gerekmektedir.

- Dozlama sıklığı: Endikasyon ve kısa ürün bilgilerine göre kullanılması önerilir. Ülkemizde erişilebilir olması durumunda kılavuz güncellenecektir.

2.1.İ. Faktör dışı yerine koyma tedavileri ile profilaksi

- Faktör dışı tedavilerin hemofilide kullanıma girmesi, profilakside tanımların ve içeriklerin yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Bu gruptaki ilaçlar, geleneksel faktör tedavisinden farklı olarak, eksik olan pıhtılaşma faktörünü yerine koyma (replasman) işlevini yapamazlar, ancak koagülasyonu farklı yollardan aktiveleştirerek etkili olurlar, derialtı olarak uygulanabilirler.

- Kılavuzun yazıldığı tarihte hem dünyada hem ülkemizde onay almış olan faktör dışı tedavi, FVIII mimetik bir monoklonal antikor olan Emicizumab'tır. Diğer faktör dışı tedavilerin klinik araştırmaları devam etmektedir. Emicizumab FVIII'in kofaktör aktivitesini taklit eder. Bu nedenle sadece hemofili A olgularında (inhibitörlü ve inhibitörsüz) kullanılabilir. Haftada bir ve bazı olgularda 2-4 haftada bir derialtı olarak kullanılabilmektedir.



• Emicizumab profilaksisi faz çalışmalarının sonucunda aşağıdaki şekilde uygulanmaktadır:

• 3 mg/kg/haftada bir, derialtından 4 haftalık yükleme tedavisi yapılır.

◦ Yükleme sonrasında:

• 1,5 mg/kg/haftada bir veya

• 3 mg/kg/2 haftada bir veya

• 6 mg/kg/ayda bir subkütan olarak uygulanabilir.

• Emicizumab'ın uzun dönem profilaksi sonuçları ve çocuklarda (özellikle PUP-Previously Untreated Patients: Daha önceden tedavi almamış hastalarda) kullanımı konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Diğer faktör dışı yerine koyma (replasman) tedavileriyle profilaksi konusundaki veriler günümüzde çok daha kısıtlıdır.

2.1.J. Profilaksi tedavisi alan hastaların izlemi

• Profilaksi alan hastaların inhibitör izlem sıklıkları "İnhibitör Bölümü'nde" verilmiştir.

• Profilaktik tedavi alan hemofili hastaları en az 3 aylık aralıklarla görölerek klinik olarak değerlendirilmeli, kanama sayıları, tüketilen ilave faktör miktarları ve hedef eklem varlığı ve gelişimi yönünden izlenmelidirler. Hedef eklem tanımı hem aileye hem de hastanın kendisine iyice anlatılmalı ve önemi vurgulanmalıdır.

• Eklemelerin durumu mümkünse yılda bir ortopedik skrolama sistemleri ile (Hemophilia Joint Health Score veya Gilbert) değerlendirilmeli ve skorları kötüye giden hastalarda erkenden önlem alınmalıdır.

• Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eklem durumunu en iyi değerlendiren yöntemlerdendir. Ancak küçük çocuklarda yapılması zor, zaman gerektiren ve pahalı bir yöntem olduğu için kısıtlılıkları olabilir. Hemofilik artropati tanısında ultrasonografi (US) eklem efüzyonu, subklinik veya erken eklem hasarını saptamada etkin olarak



kullanılabilir. Ulaşılabilir olması durumunda tanısız işlem olarak öncelikli kullanılması önerilir.

- Bulaşıcı viral hastalıklar yönünden gerekli serolojik incelemeler gereğinde yapılmalıdır.
- Hastanın kanama ve tedavi kayıtları hemofili günlüğüne düzenli olarak hasta/hastanın velisi tarafından kaydedilmelidir.

2.1.K. Yeni tanı alan ağır hemofili hastası çocuklar için kullanılacak faktör seçimine yönelik öneriler

- Hemofili-B hastalarında ve FVIII düzeyi $>1\%$ olan hafif-orta hemofili-A (HA) hastalarında faktör preparatı seçilirken rekombinant ürünlerin (rek-FVIII) seçilmesi önerilir.
- Ağır HA tanısıyla izlenen ve FVIII için en az 75 uygulama gününü (ED) tamamlamış hasta grubunda da (Hemofili A olgularında 79% olguda ilk 20 ED'de, geri kalan 21% olguda ilk 75 ED'de inhibitör geliştiği gösterilmiştir) rek-FVIII önerilir.
- Henüz 75 ED'yi tamamlamamış ağır HA'lı olgularda inhibitör risk faktörleri dikkate alınıp "kişiselleştirilmiş" bir yaklaşım yapılarak FVIII ürününün seçilmesi önerilir.
- İnhibitör gelişim süreci sadece hastanın kullandığı faktör konsantresi ile ilgili olmayıp bazı edinsel ve genetik risk faktörlerinden de etkilenmektedir.
- Yeni tanı alan hastanın klinik tablosu ve laboratuvar şartları uygunsa öncelikle FVIII gen mutasyon analizi yapılmaya çalışılmalıdır. Ancak kanama ile tanı alan ve FVIII gen incelemesine zaman kalmadan FVIII tedavisi gerektiren hastalarda ise diğer inhibitör risk faktörlerinin dikkate alınması önerilir (bkz. "İnhibitör gelişimi için risk faktörleri-İnhibitör Bölümü"). Eğer bu risk faktörlerinden herhangi birisi mevcutsa plazma kaynaklı faktör (pd-FVIII), herhangi bir risk faktörü mevcut değil ise rek-FVIII veya plazma kaynaklı FVIII'in tercih edilmesi önerilir.

Faktör seçimi konusunda ilgili hekimin anne ve babayı bilgilendirmesi konusunda yardımcı olabilecek bir örnek onam formu THD Hemofili BAK



(2015-2019) tarafından hazırlanmış ve THD Hemofili BAK (2019-2021) tarafından güncellenmiştir (Ek-1).

• **Hekim, hasta ve/veya hasta yakınlarına bilgi vererek tedavinin süresi ve içeriğini planlar.**

• PUP'lerde profilaksi tedavisine UYÖ faktörler veya faktör dışı tedaviler ile başlanması konusunda yeterli veri bulunmamakta olup bu tedaviler ülkemizde ulaşılabilir olduğunda ve çalışma sonuçları ışığında, bu ürünlerin kullanımı ile ilgili olarak endikasyon ve kısa ürün bilgisine göre tedavi kararı verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12:1935-1939.
4. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R, Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med. 2018;379:811-822.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood. 2015;125:2038-2044.
6. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J, Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol. 2010;149:498-507.



7. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1105-1109.
8. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesne R, Petrini P, Platakouki H, Altisent C, Oldenburg J, Nolan B, Garrido RP, Mancuso ME, Rafowicz A, Williams M, Clausen N, Middelburg RA, Ljung R. PedNet and Research of Determinants of INhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121:4046-4055.
9. Gouw SC, van der Born JG, van der Berg H. Treatment related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 2007;109:4648-4654.
10. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Karimi M, Mangani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Gonzalez ACS, Mahlangu JN, Boix SB, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Arellano VS, Kobrinsky NL, Majumdar S, Garrido RP, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanon E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Bravo AP, Aguilera RP, Prezott A, Schmitt K, Wicklund BM, Zulfikar B, Rosendaal FR. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374:2054-2064.
11. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, Königs C, Male C, Santagostino E, Ljung R; PedNet Study Group. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood.* 2019 Jul 18;134:317-320.



2.2. ERİŞKİN İNHİBİTÖRSÜZ HEMOFİLİ OLGULARINDA PROFİLAKSİ

• Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinde temel tedavi yaklaşımı, eksik olan faktörün yerine konmasıdır. Yerine koyma (replasman) ya hastalar kanayınca (kanadıkça tedavi) ya da kanama ataklarının oluşmasını önlemek amaçlı (koruma tedavisi-profilaksi) olarak yapılır.

• Profilaksinin başarısı hemofilik çocuklarda ("The Joint Outcome Study" ve ESPRIT çalışmaları) ve erişkinlerde (SPINART ve POTTER çalışmaları) randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir.

• Tüm ağır hemofili hastaları ve sık kanama atağı geçiren orta hemofili hastaları için faktör konsantreleri ile düzenli profilaksi temel yaklaşımdır. Bu gruptaki hastalarda kanadıkça tedavi, bir uzun dönem tedavi seçeneği olarak değerlendirilmemelidir.

2.2.A. Erişkinde profilaksinin amacı

• Profilakside temel amaç, düzenli, aralıklı veya devamlı yerine koyma (replasman) yöntemi ile faktör düzeyine göre ağır hemofilili olguları orta-hafif hemofili düzeyine getirmektir.

• Kronik hemofilik artropati, hemofiliklerde beklenen ancak önlenemeyen bir komplikasyondur. Yaşın ilerlemesi ile fiziksel ve psikolojik sorunlara neden olmakta, yaşam kalitesini bozmakta ve iş-işgücü kayıplarına yol açmaktadır. Profilaksinin amacı, düzenli olarak eksik faktörün yerine konması ile mümkün olan en erken zamanda başlayarak yukarıda betimlenen durumların gelişmesini engellemektir.

• Kılavuzun bu kısmında inhibitörü olmayan erişkin hemofili hastalarında profilaksiye yönelik farmakolojik öneriler bulunmakta olup, kanamanın uzun süreli önlenmesini sağlayan ilaç dışı yöntemlerle (radyoaktif sinoviyektomi, cerrahi sinoviyektomi, vb.) ilişkili uygulamalar kılavuz kapsamı dışındadır.



2.2.B. Tanımlar

- Erişkin dönemde uygulanan profilaksi tanımları çocukluk çağında yapılan uygulama ile benzerlik göstermektedir. Bu tanımlar Tablo 2.1.1'de verilmiştir.
- Erişkin olgularda primer profilaksi ancak çocukluk döneminde başlamış ve erişkinlikte devam eden bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önce kanadıkça tedavi edilen erişkinlerde profilaksi denildiğinde tersiyer profilaksi kavramı anlaşılmalıdır.

2.2.C. Erişkinde profilaktik (koruyucu) tedavi uygulamaları

- Çocukluk çağında önerilen profilaksinin başlama koşulları, erişkin dönemdekine göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Toplumdaki sosyal durumuna bağlı olarak fiziksel aktivitenin değişmesi ve özellikle ileri yaşlarda görülme sıklığı artan yaşlanmaya bağlı ek hastalıklar (osteoartroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, vb.) nedeniyle profilaksinin planlaması çeşitli özellikler gerektirmektedir. Erişkinde profilaksi uygulamaları genellikle aşağıda belirtilen durumlarda yapılır:

a) Çocukluk döneminde profilaksi almış hastalarda erişkin yaşta tedaviye ara vermeden devam edilmesi,

b) Daha önce kanadıkça tedavi alan erişkinlerde hedef eklem veya yaşamsal kanama gelişmesini izleyen dönemde düzenli ve uzun süreli profilaksi,

c) Tıbbi veya sosyal nedenlerle kanama riskinin, dolayısıyla faktör gereksiniminin arttığı durumlarda düzenli-aralıklı olarak profilaksinin uygulanması.

2.2.D. Kime profilaksi önerilmelidir?

- Çocuklardakinin aksine erişkinlerde tek başına faktör düzeyi, profilaksiye başlamak için mutlak endikasyon olarak kabul



edilmemektedir. Sık kanayan (ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan) ya da hedef eklem gelişen hastalarda faktör düzeyine bakılmaksızın profilaksi önerilmelidir.

- Ek olarak erişkinlerde aşağıdaki durumlarda da profilaksi uygulanmalıdır:

a) Fiziksel/sosyal aktiviteye bağlı olarak kanama riskinin arttığı dönemler (seyahatler, iş, okul, spor aktiviteleri gibi travmayla karşılaşma olasılığının arttığı durumlar),

b) Kanama riskini artıran geçici tıbbi bir durum varlığı (cerrahi/girişimsel işlemlerde, kanama riskini artıran ilaç kullanımında vb., kısa süreli-düzenli koruyucu tedavi),

c) Düzeltilebilir bir nedene bağlı olmayan, yaşamı tehlikeye sokan (kafa içi, hipofaringeal, akciğer kanamaları vb.) veya majör kanama öyküsü varlığı.

2.2.E. Erişkinde profilaksi

- Erişkinde kanadıkça tedavi alan hastaların profilaksiye geçişi ile ilgili çalışmalarda kanama ataklarının azaldığı gösterilmiştir. Tersiyer profilaksinin erişkinde kanama sıklığını, iş/iş gücü kaybını azalttığı ve dolayısıyla yaşam kalitesini artırdığı longitudinal ve çapraz geçişli kohort çalışmaları ile gösterilmiştir. Ayrıca, tersiyer profilaksi ile ortopedik skorlarda düzelme, eklem hasarının ilerlemesinde gecikme sağlanabileceği ortaya konmuştur; ancak düzenli faktör yerine koyma (replasman) tedavisi kanamayı azaltmasına karşın oluşmuş harabiyetin ilerlemesini durduramamaktadır.

- Erişkinlerin çocuklara nazaran daha az aktif olması ve dolayısıyla eklemelerinin daha az travmaya maruz kalması, daha az eklem kanaması ile karşılaşmalarına neden olabilir. İleri sürülen bir başka görüş de çocukluk döneminde profilaksi almayan hastalarda erişkin yaşlara gelmeden eklemelerin fonksiyonunu yitirmesine ve kıkırdığın tamamen ortadan kalkmasına bağlı olarak kanama sıklığının ve profilaksi gereksiniminin azalmasıdır. Ancak artrozlu eklemelerin hareket



yeteneklerini ve esnekliklerini kaybetmiş olmaları nedeniyle kanamaya daha yatkın olabileceği de unutulmamalıdır.

- Primer profilaksinin yaygınlaşması sonrasında günümüzde artan sayıda eklem hasarı olmayan aktif, üretken erişkin hemofili hastası ile karşılaşmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar primer profilaksi alan hastaların %30-40'ının erişkin yaşlara geldiğinde profilaksiyi bıraktıklarını göstermektedir. Ancak, bu hastaların 1/3'ünün ilerleyen dönemde düzenli veya hedefe yönelik (örneğin; spor aktivitesi öncesi) aralıklı koruma tedavisine geri döndükleri bildirilmiştir. Primer profilaksinin en önemli bırakılma nedeni sık faktör yerine koymanın yaşam tarzı ve kalitesini etkilemesi olarak gösterilmiştir.

- Erişkinde profilaksinin yaygınlaşmasını engelleyen en büyük etken tedavinin maliyeti olarak görülmektedir. Birçok ülkede sosyal güvenlik kurumları maliyet etkin olmayan bir tedavinin geri ödemesini kabul etmemektedir. Kanadıkça tedavi ile karşılaştırıldığında profilaksinin tipinden bağımsız olarak maliyetin yaklaşık 3-4 kat arttığı bildirilmiştir.

- Düzenli profilaksi sayesinde yaşanan hemofilili kişi sayısında da belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu durum hemofili hastalarında ileri yaşlarda ortaya çıkan hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi hastalıklara rastlanmasına neden olmaktadır. Kimi durumlarda, eşlik eden hastalıkların tedavisi (örneğin; antiagregan kullanım gerekliliği) erişkin olguda profilaksi yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

- Profilakside hangi faktör dozunun ve uygulama sıklığının en iyi uygulama olduğu konusunda bir görüş birliği yoktur.

- Erişkinde profilaksinin dozu ve uygulama sıklığının ne olması gerektiğine dair yeterli veri yoktur. Mevcut uygulamalar çocuk çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak yapılan öneriler doğrultusunda oluşmuştur. Ancak yapılan çalışmalar çocuk çalışmalarında ortaya çıkan verilerin erişkin hastalara birebir aktarılmasının doğru olmadığını ortaya koymaktadır. Farmakokinetik analizler, erişkinlerde FVIII ve FIX yarı ömrünün küçük çocuklarla karşılaştırıldığında daha uzun olduğunu ve bu nedenle daha düşük dozda faktör uygulamaları ile



çocuklarla benzer dip değerlere ulaşılabilirdiğini göstermiştir. Bu durum faktör klirensinin erişkinlerde daha yavaş olmasına bağlanmıştır.

2.2.F. Primer profilaksi olarak erişkin çağa gelen hastalarda tedaviye nasıl devam edilmelidir?

- Primer profilaksi ile erişkin yaşa gelen hastalarda eklem sağlığının, yaşam kalitesinin, ruhsal sağlığın, sosyal yaşama uyumun ve ekonomik üretkenliğin devamlılığının sağlanabilmesi için profilaksinin ileri yaşlarda da (ömür boyu) sürdürülmesi önerilmektedir. Bu konuda mevcut kanıtlar uzun süreli geriye dönük kohort çalışmalarına dayanmaktadır. Yapılan çalışmalar özellikle ergenlik dönemine giren gençlerin yaşadıkları ruhsal/sosyal değişim, tedaviye bağımlılığı reddetme gibi nedenlerle %40'lara varan oranlarda primer profilaksiyi kendi istekleri ile bıraktıklarını göstermektedir.

- Tek bir kanamanın geri dönüşümsüz eklem hasarını tetikleyebildiği düşünülür ise primer profilaksi ile elde edilen başarının korunabilmesi açısından primer profilaksiyi bırakma talebi olan hastalar dikkatle değerlendirilmelidir. İlk hedef, kanama sıklığını artırmayan en düşük doza inilmesi olmalıdır. Ancak profilaksinin kesilmesini takiben kanama sıklığında belirgin artış olması durumunda koruma tedavisine yeniden başlanmalıdır.

- Düzenli profilaksinin kanamaları azaltma yanında kişiselleştirilmesi halinde hastanın günlük yaşamını kolaylaştırıcı etkisi çalışmalar ile ortaya konmuştur. Düzenli profilaksi ile daha serbest bir yaşam, daha fazla aktivite imkânı sağlanmaktadır. Kanama kliniği hafif olan hastalarda profilaksi kişiselleştirilerek hedefe yönelik stratejiler uygulanabilir. Doz ve uygulama sıklığı hastanın aktivitelerine göre ayarlanabilir.

- Primer profilaksiye devam edilmesi halinde yaş ilerledikçe uzayan faktör yarı ömrü dikkate alınarak, uygulama sıklığı değiştirilmeden faktör dozları düşürülmelidir. Doz değişikliğinde kanama kliniği ve yapılabilirse farmakokinetik çalışmalarla kişiselleştirilmiş tedavi esas alınmalıdır.



2.2.G. Eklem kanamalarının önlenmesine yönelik erişkin dönemde profilaksi doz ve uygulama sıklığı ne olmalıdır?

• Erişkin dönemde profilakside faktör dozu ve uygulama sıklığı hastanın kanama kliniği ve yapılabilirse hastaya özgün farmakokinetik çalışmalarla belirlenmelidir. Özellikle, farmakokinetik analizler tedavinin maliyet etkin bir şekilde kişiselleştirilebilmesine olanak sağlar.

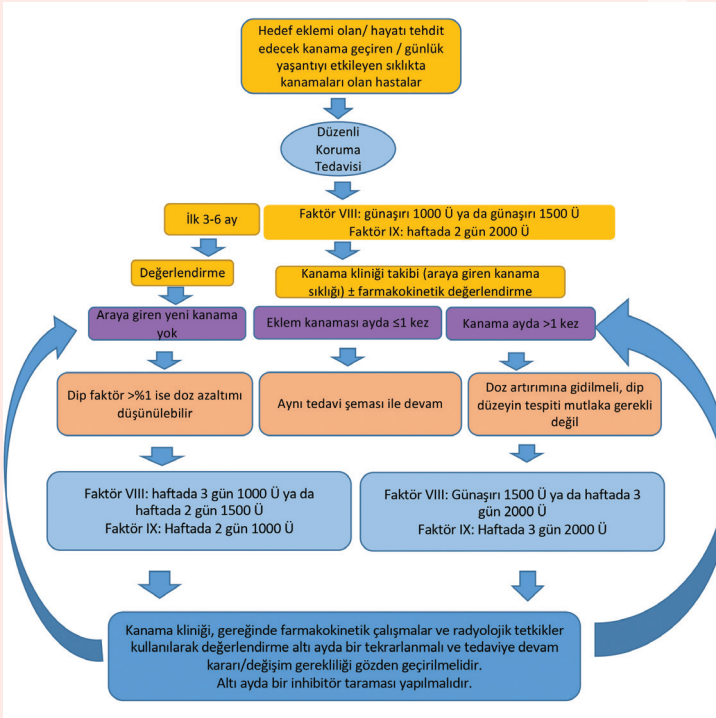
• Faktör dip düzeyleri (bir sonraki dozdan hemen önce bakılan plazma faktör düzeyi) tedavinin takibi açısından yardımcı olabilir, ancak doz ve sıklık ayarlamalarında klinik kanama sıklığı ve yarı ömür çalışmaları daha bilgi vericidir.

• Farmakokinetik analizler düzenli profilaksi alanlarda yaşla birlikte kanamayı engellemek için gereken faktör miktarında azalma olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada; FVIII için dip düzey $\geq 1\%$ hedeflendiğinde küçük çocuklarda gün aşırı 60 IU/kg uygulanması gerekirken orta yaşlı hastalarda 10 IU/kg veya altındaki dozların dahi yeterli olabildiği bildirilmiştir. Ancak hastadan hastaya değişkenlik gösterebilecek ek durumlar nedeniyle profilaksi için uygun faktör dozunun sadece yaş ve vücut ağırlığına dayanarak hesaplanması her zaman güvenilir değildir. Bu nedenle, yaşamı tehdit eden veya majör kanaması olan, hedef eklem geliştiren Hemofili A tanılı ergen ve genç erişkinlerde profilaksiye haftada üç gün veya iki günde bir 1000 IU (yaklaşık 15 IU/kg); orta yaş ve üzeri (≥ 45 yaş) hemofili hastalarında ise haftada üç gün veya gün aşırı 500 IU-1000 IU (10-15 IU/kg) FVIII ile başlanması, daha sonra kanama kliniğine göre (ve gerekirse yarı ömür ve/veya faktör dip düzey ölçümleri ile) 3-6 ayda bir doz ayarı yapılması önerilmektedir.

• Hayatı tehdit eden, majör kanama ya da hedef eklem gibi ağır kanama kliniği olmayan ancak sık kanama nedeniyle (ayda ≥ 3) günlük aktivitesi etkilenen hastalarda ise profilaksiye haftada bir 2000 IU (25-40 IU/kg) FVIII ile başlanarak takip eden aylarda kanama sıklığı temelinde gerekirse haftada 2 veya 3 gün 1000-1500 IU'ye çıkılması denenebilir. Hemofili B hastalarında benzer şekilde ağır kanama kliniği varsa haftada 2-3 kez olmak üzere



15-30 IU/kg, hafif kanama kliniği olanlarda ise 25-40 IU/kg haftada bir FIX uygulanması, izleyen dönemde kanama sıklığı (ve gerekirse farmakokinetik çalışmalar) esas alınarak doz ayarlaması yapılması önerilir (Şekil 2.2.1). En maliyet etkin uygulama her gün düşük dozda verilen faktör ile sağlanmaktadır. Ancak bu uygulama günlük enjeksiyon gerektirdiğinden hasta uyumu açısından akılcı kabul edilmemektedir.



Şekil 2.2.1. Hedef eklemi olan ya da hayatı tehdit edecek kanama geçiren ya da günlük yaşıntıyı etkileyen sıklıkta kanamaları olan hastalarda profilaksi



• Erişkinin profilaksisinde her iki faktör türü de (rekombinant, plazma kaynaklı) kullanılabilir. Profilaksiye rağmen kanama sıklığının arttığı durumlarda inhibitör taraması da yapılmalıdır. Özellikle cerrahi uygulamalar ve/veya araya giren kanamalar nedeniyle yüksek doz faktör kullanımını takip eden dönemlerde geçici/kalıcı inhibitör açısından dikkatli olunmalıdır.

• Profilakside faktör uygulamalarının günlük aktiviteye başlamadan sabah saatlerinde ve eğer uygulanıyor ise rehabilitasyon öncesinde yapılması önerilmektedir.

• Uzun süreli profilaksi altında izlenen hastalarda 6 ayda bir veya yılda bir kez doz ve uygulama sıklığı yeniden değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede hastanın aktivitesi, yaşam stili, farmakokinetiği, yaşı gibi faktörler ele alınmalı, gerekli görüldüğünde dip faktör ölçümü yapılmalıdır. Dip faktör düzeyi, hedef faktör düzeyi üzerinde kalan hastalarda doz azaltımı düşünülebilir. Profilaksi altında kanama gelişmesi durumunda kanamalar, Türk Hematoloji Derneği Hemofilide Kanama Tedavisi Kılavuzu'ndaki öneriler doğrultusunda kontrol altına alındıktan sonra profilaksiye kaldığı yerden devam edilir.

• Profilaksinin başarılı olmasında hastanın tedaviye uyumu son derece önemlidir. Tedaviye uyumu en üst düzeyde tutmak için hastanın tedavisinde yer alan hekim, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelinin hastayı tedaviye özendirmesi gerekmektedir.

• Düzenli profilaksi alan hastaların her 6 ayda bir inhibitör gelişimi ve viral bulaş (özellikle plazma kaynaklı faktör kullanan hastalar için) açısından taranması önerilmektedir. Ayrıca ön planda eklem kanamaları nedeni ile uzun süreli profilaksi alan hastalarda indeks eklemlerin ve indeks eklem dışında etkilenmiş eklemlerin endikasyonu olduğu zaman MR ile görüntülenmesi artroz gelişiminin takibi açısından önerilmektedir.



2.2.H. Cerrahi/girişimsel işlem dışı kanamanın önlenmesine yönelik kısa/uzun süreli erişkinde profilaksi nasıl yapılmalıdır?

• Uzun süreli ve kısa süreli/aralıklı profilaksiste önerilen faktör uygulama doz ve sıklıkları Tablo 2.2.1’de verilmiştir. Tüm öneriler olgu bildirimi ve uzman görüşü kanıt düzeyindedir. Ek hastalıklar ya da tedavi gereksinimlerinde profilaksi, kılavuzun “Özel Durumların Yönetimi” başlığı altında ele alınmıştır.

Tablo 2.2.1. Cerrahi/girişimsel işlem dışı durumlarda erişkinler için kanamanın önlenmesinde profilaksi önerileri	
Klinik durum	Önerilen faktör dozu, sıklığı ve tedavi süresi
Sık eklem kanaması (ayda ≥ 3)	Hemofili A/B: 25-40 IU/kg haftada bir başlayıp kanama kliniğine göre doz ve sıklık ayarlanır
Hedef eklem	Hemofili A: FVIII 10-15 IU/kg, haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30 IU/kg, haftada 2 gün (tedavi başarısı 6 ayda bir değerlendirilmeli), klinik kanama sıklığı ve yapılabilirse yarı ömür/dip faktör düzeyi tayini ile doz ayarlaması yapılmalıdır
Ciddi eklem/kas içi (iliopsoas gibi) kanaması veya ortopedik cerrahi sonrası ya da kontraktür düzeltilmesi amaçlı rehabilitasyon	Hemofili A: FVIII 10-15 IU/kg, haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30 IU/kg, haftada 2 gün (tedavi tüm rehabilitasyon süresince gereğinde), rehabilitasyon şemasına uygun olarak doz ve sıklık ayarı yapılmak suretiyle uygulanır; faktör dozlarının rehabilitasyon günü işlemin hemen öncesinde yapılması önerilir
FVIII: Faktör VIII, FIX: Faktör IX	



2.2.1. Cerrahi/girişimsel işlemlerde kanamanın önlenmesine yönelik kısa süreli profilaksi

cerrahi işlemler öncesi kısa süreli/aralıklı sekonder profilakside önerilen faktör uygulama doz ve sıklıkları "Hemofilide Cerrahiye Hazırlık" bölümünde verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12:1935-1939.
2. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, Talks K, Tunstall O, Biss T, British Society for Haematology. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol. 2020; 190:684-695.
3. Manco-Johnson M, Kempton C, Reding M, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Ghinea M, Uscatescu V, Rescia V, Hong W. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost. 2013; 11:1119-1127.
4. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, Santoro C, Rivolta GF, Cultrera DB, Gagliano F, Zanon E, Mancus ME, Valdré L, Mameli L, Amoresano S, Mathew P, Coppola A, POTTER Study Group. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. Thromb Haemost. 2015;114:35-45.
5. Björkman S, Folkesson A, Berntorp E. In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and interindividual variance in a clinical setting. Haemophilia. 2007;13: 2-8.
6. Björkman S. Evaluation of the TCIWorks Bayesian computer program for estimation of individual pharmacokinetics of FVIII. Haemophilia. 2011;17: e239-e240.
7. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B, rAHF-PFM Study Group. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2009;7:413-420.



8. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke K-H, Wu JKM, Gill K, Lillicrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS,
9. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe haemophilia A interim results from the first 5 years of the Canadian Haemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1228-1236.
10. Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, van den Berg HM. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia.* 2002;8:753-760.
11. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with haemophilia A (the ESPRIT study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700-710.
12. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379:811-822.
13. Schijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self management and adherence during prophylaxis: evidence based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia.* 2016;22:499-506.
14. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.* *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1-158.
15. Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Schapiro J, Bashari D, Barg AA, Lubetsky A, Livnat T, Kenet G. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. *Haemophilia.* 2021;27:253-260.
16. Barg AA, Budnik I, Avishai E, Brutman-Barazani T, Bashari D, Misgav M, Lubetsky A, Kuperman AA, Livnat T, Kenet G. Emicizumab prophylaxis: Prospective longitudinal real-world follow-up and monitoring. *Haemophilia.* 2021;27:383-391.
17. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379:811-822.



2.3. HEMOFİLİDE KANAMA TEDAVİSİ

• Hemofili hastalarında en sık görülen kanama yeri eklemler olup, ardından kas ve yumuşak dokular gelir. Kanama yeri sıklığı ve ilişkili klinik bulgular, "Tanı" bölümünde verilmiştir.

• Eklemle göre kanama sıklığı da değişmektedir (bkz. "Hemofili Tanısı" bölümü).

• Bir hemofili hastasının izlem ve tedavisinin multidisipliner yaklaşımla yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Hematoloji, ortopedi, fizik tedavi, genetik, hepatoloji, enfeksiyon hastalıkları, nükleer tıp, immünoloji ve diş hekimliği yakın iş birliği içinde çalışmalıdır.

2.3.A. Hemofili kanama tedavisinde genel ilkeler

• Kanamanın önlenmesi amaç olmalıdır. Uygun olan çocuk ve erişkin hastalar profilaksi programına alınmalıdır.

• Akut kanamalar, en kısa zamanda en kısa zamanda tedavi edilmelidir.

• Tüm ciddi kanamalar hastane ortamında tedavi edilmelidir. Ağır kanama şüphesi tedaviye başlamak için yeterlidir. Klinik ve laboratuvar sonuçları beklenmeden tedaviye hemen başlanmalıdır.

• Uygun dozda faktör verilmesine rağmen kanama kontrol altına alınamaz ise inhibitör varlığından şüphelenilmeli, faktör düzeyi ölçülmeli ve inhibitör varlığı araştırılmalıdır.

• Herhangi bir girişimsel işlem öncesinde uygun faktör düzeyi sağlanmalıdır (Tablo 2.3.1).

• Optimal tedavi için hasta, doktor ve tedavi merkezi arasındaki iletişim çok önemlidir.

• Damar yolu açılırken çocukluk döneminde 23 ya da 25 G, erişkinlerde ise 19 ya da 21 G iğneler kullanılmalı, uygulama sonrası da 3-5 dakika baskı yapılmalıdır.

• Kas içi girişimlerden kaçınılmalıdır.



- Analjezi için parasetamol güvenli bir seçenektir. Trombosit işlev bozukluğu yapan diğer ilaçların (aspirin, steroid dışı anti-enflamatuvar ilaçlar, klopidoğrel gibi) kullanımından kaçınılmalıdır.

- Hastanın aktif yaşamını engellemeyecek şekilde, olabildiğince travmadan uzak kalması sağlanmalıdır.

- Hastanın, anne ve babanın yeterli eğitimi sağlandıktan sonra koruma ve hafif/orta kanamaların tedavisi ev şartlarında yapılabilir.

- Düzenli egzersiz önerilmelidir. Travma oluşturabilecek sporlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. En uygun egzersiz yürüyüş ve yüzmedir.

- Hemofili hastalarının eklem muayeneleri düzenli olarak yapılmalıdır. Eklem skorlama sistemi olarak ağır hemofili hastalarında yılda 1 kez HJHS (Hemophilia Joint Health Score, version 2.1) skorlama sistemi ile takip önerilir. Son yıllarda, profilaksi etkinliğini değerlendirmek için radyografik incelemelerle skorlama sistemi düşük hassasiyeti nedeniyle genellikle önerilmemektedir.

- Hedef eklem gelişen veya Hemofili Konseyi'ne çıkartılacak hastalarda ise mutlaka sorunlu eklemın manyetik rezonans (MR) görüntülemesi yapılmalıdır.

- Eklem efüzyonunu, erken ve subklinik eklem hastalığını göstermede ultrasonografi (US) faydalı bir yöntem olabilir. Erken hemofilik artropati bulgularının saptanması ve eklem sağlığının izlemi amacıyla son çalışmalarda HEAD-US skorlama sistemi ile hastaların periyodik takibi önerilmektedir.

**Tablo 2.3.1. Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma (replasman) tedavisinin doz ve süresi**

Kanamanın tipi	Hemofili A		Hemofili B	
	İstenen düzey (IU/dL)	Gün sayısı	İstenen düzey (IU/dL)	Gün sayısı
Hemartroz	40-60	1-2 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	40-60	1-2 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
Kas içi kanaması (iliopsoas hariç)	40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
İliopsoas kanaması				
*Başlangıç	*80-100	*1-2 gün	*60-80	*1-2 gün
**Devam	**30-60	**7-10 ^a gün	**30-60	**7-10 ^a gün
MSS/kafa travması				
*Başlangıç	*80-100	*1-7 gün	*60-80	*1-7 gün
**Devam	**50	**8-21 gün	**30	**8-21 gün
Boğaz/boyun				
*Başlangıç	*80-100	*1-7 gün	*60-80	*1-7 gün
**Devam	**50	**8-14 gün	**30	**8-14 gün
Sindirim sistemi				
*Başlangıç	*80-100	*1-6 gün	*60-80	*1-6 gün
**Devam	**50	**7-14 gün	**30	**7-14 gün
Üriner sistem	50	3-5 gün	40	3-5 gün
Derin laserasyon	50	5-7 gün	40	5-7 gün
Cerrahi (majör)				
*İşlem öncesi	*80-100		*60-80	
**İşlem sonrası	**60-80	1-3 gün	**40-60	1-3 gün
	**40-60	4-6 gün	**30-50	4-6 gün
	**30-50	7-14 gün	**20-40	7-14 gün

*Kliniğe göre uzatılabilir. Ayrıca, fizyoterapi süresince sekonder profilaksi verilmeli.
Dünya Hemofili Federasyonu'nun kılavuzundan yararlanılmıştır.



2.3.B. Faktör tedavisi

• Hemofili hastaları için plazma kaynaklı ve rekombinant ürünler mevcuttur. Ülkemizde bulunan plazma kaynaklı ve rekombinant faktör konsantreleri için "Hemofili Tedavisinde Kullanılan Hemostatik İlaçlar" bölümüne bakınız.

• Faktör VIII (FVIII) 1 IU/kg verildiğinde, plazma FVIII düzeyi 2 IU/dL artar, yarılanma ömrü 8-12 saattir. Kilo başına yükleme dozu (ilk verilecek doz) hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır:

• Verilecek faktör miktarı = [hedeflenen faktör düzeyi-hastanın faktör düzeyi] x kg x 0,5

• İlk doz yukarıda hesaplandığı şekilde verildikten sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa bu yükleme dozunun yarısı 8-12 saatte bir tekrarlanır. Örneğin; FVIII düzeyi 0 IU/dL olan 20 kg'lık bir hemofili hastası, majör kanama ile geldi ise; istenen FVIII düzeyi 100 IU/dL olacağından, $(100-0) \times 20 \times 0,5$ işlemi yapıldığında, yükleme dozunun 50 IU/kg olacağı, takip eden dozların, 25 IU/kg/doz olarak, 8-12 saat arayla verileceği hesaplanır. Ancak hastanın farmakokinetik özellikleri dikkate alınmalıdır.

• Bireysel farmakokinetik farklılıklar nedeniyle, doz araları özellikle çocuk hastalarda farklılık gösterebileceğinden, majör kanamalarda ve cerrahi girişimlerden önce gerekli olgularda in vivo faktör toparlanma testi [in vivo recovery-(IVR)] ve/veya farmakokinetik çalışmalar mutlaka yapılmalıdır.

• Sürekli infüzyon yapılacaksa, faktör düzeyi ölçümleri (en az günde 1 kez) ile tedavi düzenlenmelidir.

• Plazma kaynaklı FIX 1 IU/kg verildiğinde, plazma FIX düzeyini 1 IU/dL artırır, yarı ömrü 18-24 saattir, ilk yükleme dozu hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır.

• Verilecek faktör düzeyi = [hedef faktör düzeyi-hastanın faktör düzeyi] x kg x 1



- İlk doz yukarıda hesaplandığı şekilde verildikten sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa, bu yükleme dozunun yarısı 18-24 saatte bir tekrarlanır.
- Rekombinant ürünlerin doz hesaplamaları farklılıklar gösterebildiğinden kullanılan ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır.
- Faktörler en az 5 dakika süre ile yavaş damar içi bolus şeklinde uygulanmalıdır (erişkinde 3 mL/dakika, çocukta ise 100 IU/dakikayı aşmamalıdır).
- Genel olarak; orta şiddetteki kanama ataklarında (hemartroz, ilerlemiş yumuşak doku kanaması) FVIII 20-25 IU/kg uygulanır, 12-24 saat içinde bulgular devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir.
- Ağır kanamalarda [merkezi sinir sistemi (MSS), cerrahi, ciddi travma]: FVIII: Başlangıç 50 IU/kg, sonra 12 saat arayla (ilk gün 8 saat arayla) 25 IU/kg/doz; FIX: Başlangıç 80-100 IU/kg, sonra 18-24 saat arayla 40-50 IU/kg/doz uygulanır. Tedavi süresi ortalama 10-21 gündür.

2.3.C. Faktör konsantreleri dışındaki tedavi seçenekleri

a. Taze dondurulmuş plazma (TDP)

- TDP tedavisi günümüz koşullarında önerilmez. Ancak faktör konsantresi yoksa ya da henüz kesin tanı konulamayan hastanın acil tedavi gereksinimi olduğunda verilebilir. Faktör konsantresine ulaşılmca TDP verilmesi kesilir.
- Ülkemizde henüz olmamasına rağmen yurtdışında bazı merkezlerde viral inaktivasyon işlemi yapılmış TDP bulunmaktadır.
- Bir mL TDP'de, 1 IU FVIII var olduğu kabul edilmektedir. Başlangıç dozu 15-20 mL/kg'dir.

a) Desmopressin (DDAVP): Hemostatik İlaçlar Bölümüne bakınız.

b) Antifibrinolitik tedavi (Traneksamik asit): Hemostatik İlaçlar Bölümüne bakınız.



2.3.D. Yardımcı tedaviler

• Eklem kanamalarında semptomların yönetiminde eklemleme yapılan işlemlerin baş harfleri ile RICE (Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-yukarıda tutma) faktör tedavisine yardımcı bir uygulamadır. Ancak korumanın önemi bu konuda da anlaşılınca RICE, PRICE (P = protection-koruma) olarak değiştirilmiştir ve sıklıkla bu önerilmektedir. Ancak, uzun süreli eklem istirahatinin kas gücünü azaltarak eklem fonksiyonuna negatif etkisi nedeniyle "rest" yerine "optimal loading-optimal yük vermenin" yer aldığı POLICE akronimi de olası komplikasyonları azaltmak/önlemek, klinisyenleri eklem istirahati ile eklemleme ağırlık verme arasında bir denge kurmaya teşvik etmek için ortaya atılmıştır. Buz uygulaması şişlik ve ağrı azalana kadar veya eklem bölgesindeki derinin sıcaklığının azalmasına kadar devam edilir ki bu da yaklaşık 10-20 dakika kadar sürer. Buzun direkt deriye teması engellenmelidir. Son yayınlarda özellikle "uzun süreli buz uygulamasının" koagülasyon ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle soğuk veya buz uygulamasının özellikle ilk 6 saatte yapılması ve daha uzun süre devam edilmemesi önerilmektedir.

2.3.E. Kanama yerine göre tedavi yaklaşımları ve komplikasyonlar

a) Eklem kanaması (hemartroz)

• Eklem içi kanamalarının erken döneminde karıncalanma ve gerginlik hissi (aura) olur. Tedavi başlanmazsa daha sonra ağrı, sıcaklık artışı, şişlik ve eklem hareket açıklığında kısıtlılık (kanama öncesine göre) gelişir.

• Hastanın kas-iskelet sistemi kanamasını düşündüren yakınmaları ile fizik muayene bulguları uyumlu değilse acil ultrasonografi istenebilir. Ancak bu yaklaşım kanaması olan hastada tedavide gecikmeye neden olmamalıdır.



- Tanısı ve faktör düzeyi önceden bilinen hastalarda tedavi öncesi faktör düzeyi ölçülmesine gerek yoktur.

- İlk bulgu (aura dahil) ya da travma sonrası uygun dozda faktör verilmeli, daha sonra hasta klinik veya gereğinde radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Eklem ağrısı veya hareket kısıtlılığı devam ederse 2. doz, hemofili A'da 8-12 saat, hemofili B'de 18-24 saat sonra tekrarlanmalıdır.

- Eklem bulguları kaybolana kadar uygun doz ve sıklıkta faktör verilmesine devam edilmelidir.

- Hemofili A'da ilk doz 20-30 IU/kg'dir. Kanama belirtileri başlar başlamaz en kısa zamanda tedavi edilen hastaların çoğunda tek doz yeterlidir. Ağır kanamalarda ise daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.

- Faktör replasman tedavisine rağmen 12 saat sonra eklem kanama bulgularında hiç gerileme yoksa faktör aktivitesi ve inhibitör testleri yapılmalıdır. Uygulanan faktör dozu artırılmalıdır.

- Uzatılmış yarı ömürlü FVIII ve FIX konsantreleri ile tedavide uygulanan dozlar SYÖ faktörler ile aynı olmakla beraber doz aralıkları ürünlerin yarı ömrüne göre ayarlanmalıdır.

- Yardımcı tedavi olarak PRICE/POLICE ağrıyı ve şişliği azaltmada, kanamanın gerilemesinde yararlı olabilir.

- Şiddetli ağrı varsa ek olarak; parasetamol, selektif COX-2 inhibitörleri, tramadol veya opioidler kullanılabilir. Bağımlılık riski nedeniyle opioidler ağrı uzmanı rehberliğinde kullanılmalıdır.

- Ağrının şiddeti Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ağrı skalası ile belirlenmeli ve bu skalaya göre izlenmelidir. Rutin olarak alçı ve atel uygulanmasından kaçınılmalıdır. Ağrı geçinceye kadar aşamalı olarak ekleme yük bindirilmelidir. Bunun için koltuk değnekleri veya yürüteç kullanılabilir.

- Akut hemartrozda kortikosteroid kullanımı önerilmez.

- Semptomlar 3 günden fazla devam ediyorsa inhibitör varlığı, septik artritis ya da kırık düşünülmelidir.



- Kalça eklemi ya da asetabular kanama femur başı aseptik nekroz riski nedeniyle hızla tedavi edilmelidir. Günde 2 kez faktör uygulanarak, en az 3 gün boyunca faktör düzeyi %30'un üzerinde tutulmalıdır. Yerine koyma (replasman) tedavisi ile birlikte kesin yatak istirahati uygulanmalıdır.

- Hemostatik tedaviye iyi yanıt alındıktan ve en son faktör uygulamasından 72 saat sonra gelişen kanama yeni kanama olarak tanımlanır.

- **Eklem aspirasyonu:** Rutin olarak eklem aspirasyonu önerilmez. Ancak inhibitör negatif hemofili hastalarında 24 saatten uzun, yeterli faktör replasmanına rağmen eklemde şiddetli ağrı ve gerginliğin devam etmesi (daha çok kalça eklemde, bu eklemde özel anatomisine bağlı olarak gerekebilir) veya septik artritis şüphesi durumunda artrosentez yapılabilir. Bu durumda faktör düzeyi 48-72 saat süresince, en az %30-50 düzeyinde olmalıdır.

- **Radyolojik değerlendirme:** USG olanağı varsa, hemartrozun erken tespitinde faydalı olabilir. Travma öyküsü veya kırık şüphesi varsa uygun görüntüleme yöntemi yapılmalıdır.

- **Fizik tedavi yöntemleri:** İmmobilizasyon ve ağırlık vermemeyi takiben, yeterli faktör replasmanı altında fizik tedavi önerilmektedir. Fizik tedavide amaç; denge, esneklik, fonksiyonel ve güçlendirme egzersizleri ile eklem ve kas fonksiyonlarını korumak veya iyileştirmektir. Akut sinovit bulguları kayboluncaya kadar ve eklemde kanama öncesindeki hareket açıklığı elde edilinceye kadar aktif egzersizlere devam edilmelidir.

- **Hedef eklem (kronik hemartroz):** Altı aylık süre içinde 3 kez ya da daha fazla sayıda kanayan eklemlere hedef eklem denir ve kronik hemofilik artropati gelişimine sebep olur.

b) Kronik sinovit ve tedavi seçenekleri

- Kas gücünü düzeltmek ve eklem hareketini sürdürmek için günlük egzersiz yapılmalı ve tekrarlayan kanamayı önlemek için koruyucu faktör verilmelidir. Yoğun fizyoterapi ile kısa süreli (en az 6-8 hafta) sekonder profilaksi yararlıdır.



• **Sinoviyektomi:** Kronik sinovit, sık tekrarlayan kanamalar kontrol altına alınmayıp devam ettiğinde düşünülmelidir. Radyoizotopik (Rhenium 186 veya Yttrium 90), artroskopik ya da cerrahi sinoviyektomi seçenekleri vardır. Bu tedavi seçenekleri deneyimli ekip ve yoğun faktör kullanımını gerektirir. Radyoizotopik seçenekler arasında Yttrium 90 daha çok dizler için, Rhenium 186 ise dirsek, ayak bileği ve omuz eklemi için önerilir. Radyosinoviyektomide (RAS) faktör tüketimi cerrahi sinoviyektomiye göre belirgin olarak düşüktür. Bu nedenle, RAS en maliyet-etkin olan yöntemdir.

c) Psödotümörler

• Nadir görülen kronik bir hemofili komplikasyonu olup uzuvları ve nörovasküler yapıları etkileyebileceği unutulmamalıdır. Lezyonun büyüklüğüne göre lokal önlemler, faktör verilmesi ve amputasyona kadar gidebilecek cerrahi yöntemler önerilmektedir. Altı hafta süre ile faktör düzeyini %30-50 arasında tutacak şekilde faktör replasmanını takiben rezorpsiyon görülüyor ise hedef faktör düzeyi azaltılarak tedaviye devam edilebilir. Bası yapması, kitlenin gerilememesi durumunda eksizyonu gerekebilir. Ancak günümüzde düzenli faktör kullanımı arttığından görülme sıklığı oldukça azalmıştır.

d) Kırıklar

• Tedavide acil olarak faktör verilmelidir. Başlangıçta ve en az bir hafta süre ile faktör düzeylerinin en az %50 düzeyinde tutulması, takiben kırık stabilize olana kadar ve yumuşak doku kanamalarını önlemek için faktör düzeylerinin 10-14 gün süreyle daha düşük düzeylerde sürdürülmesi önerilir.

• Özellikle yumuşak doku hasarı varlığında doku içine kanamaların kontrolü açısından uzun süreli faktör replasmanı gerekebilir.

• Kırık stabil olduktan sonra rehabilitasyon gereksinimi olabilir. Şiddetli rehabilitasyon gerektiren ortopedik cerrahi girişimlerden sonra fizik tedavi yapıldığında FVIII 20-30 IU/kg, FIX 40-60 IU/kg uygulanmalıdır.



e) Kas-yumuşak doku kanamaları

• Önerilen doz tablosuna göre tedavi edilmelidir. İzlemine göre, 2-3 gün tedavi gerekebilir. Bazı kanamalar nörovasküler baskıya neden olabilir. İliopsoas kası (femoral sinir felci), soleus kası (posterior tibial sinir; ekin deformitesi) ve ön kol kasları (Volkmann iskemik kontraktürü) bunlara örnektir. Bu bölgelerin kanamalarında acil olarak yüksek dozlarda ve uzun süreli faktör verilmesi gerekir.

• Faktör tedavisine ek olarak, etkilenen uzvun elevasyonu ve fizik tedavi-rehabilitasyon gibi yardımcı yöntemler uygulanmalıdır.

• Periton arkasında, skrotum, gluteal bölge ve uyluk kanamalarında kan kaybı fazla olabilir, acil tedavi yapılmalıdır. Kanama duruncaya kadar düzenli olarak hemoglobin düzeyi ve vital bulgular takip edilmelidir.

f) İliopsoas kanaması

• İliopsoas kas içi kanamalarının yeri diğer kas-doku içi kanamalarından ayrı olarak değerlendirilmelidir.

• Hastanın hastaneye yatırılması gerekmektedir, ağrı kaybolana kadar hastanın fiziksel aktivitesi azaltılır, genellikle 7-10 gün süre ile faktör verilmesi ve kesin yatak istirahati uygulanmalıdır. Akut dönem sonrası sekonder profilaksi mutlaka yapılmalıdır. Fizik tedavi de çok önemlidir.

• Gerek tanı ve gerekse izlemde görüntüleme yöntemleri [ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT)/MR] kullanılmalıdır.

g) Kafa travması/merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması

• Hemofilide en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik ve radyolojik değerlendirmeyi beklemeden acil olarak uygun doz ve sürede faktör verilmesine başlanmalıdır.

• Tüm kafa travmaları ve şiddetli baş ağrısı öncelikle kafa içine kanamış gibi acil olarak tedavi edilmelidir.



- FVIII 50 IU/kg (hedef faktör düzeyi 80-100 IU/dL) olacak şekilde hemen başlanmalıdır, sonraki dozlar görüntüleme sonuçlarına (kraniyal BT/MR) göre ayarlanmalıdır. Kafa travması geçiren olgular, geç dönemde de kanama açısından dikkatle izlenmelidir. Travma olmadan şiddetli baş ağrısı varlığında mutlaka kafa içi kanama akla gelmelidir.

- Kafa içi kanamalarda FVIII aktivitesi ilk 1-7 gün 80-100 IU/dL, sonraki günlerde (8-21 gün) 50 IU/dL olmalıdır. Hemofili B'de ise FIX aktivitesi ilk 1-7 gün 60-80 IU/dL, sonraki günlerde (8-21 gün) en az 30 IU/dL düzeyinde tutulmalıdır.

- Akut dönem tedavisi (14-21 gün) sonrası, kanamanın tekrarlamasını engellemek için en az 6 ay sekonder profilaksi verilmelidir. Bu amaçla: FVIII 20-40 IU/kg, gün aşırı, FIX 20-50 IU/kg, haftada 2 kez uygulanmalıdır.

- Ani gelişen ciddi sırt ağrısı spinal kanal etrafına olan kanamanın bir semptomu olabilir, bu durumda acil olarak faktör tedavisi verilip takiben radyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

h) Göz kanaması

- Genellikle travma veya enfeksiyona sekonder gelişir. Kanama etiyojisi saptanınçaya ve kanama duruncaya kadar MSS kanaması gibi tedavi edilmelidir. Göz hastalıkları uzmanına danışılmalıdır.

i) Boğaz ve boyun kanaması

- Travma, şiddetli öksürük veya lokal nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Hava yolu tıkanıklığına yol açabilmesi nedeniyle tıbbi bir acildir.

- Tıpkı MSS ve iliopsoas kanaması gibi hipofarinjeal kanamaların morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Acil müdahalede bulunmak gerekir. Öncelikle hava yolu açıklığı kontrol edilmeli, hızla faktör verilmeli, sonra değerlendirme yapılmalıdır.

- İzlemi hastanede ve diğer ilgili disiplinlerle (özellikle kulak-burun-boğaz hastalıkları uzmanıyla) birlikte yapılmalıdır.



j) Ağız içi ve burun kanaması

• Ağız içi kanamaların en sık nedenleri; diş çekimi, oral hijyen yetersizliğine sekonder dişeti kanamaları ve travmadır. Dişeti kanaması dişeti iltihabının bir bulgusudur. Erken diş kaybı ve dişeti hastalığının progresyonunu önlemek için diş hekimine yönlendirilmelidir.

• Hemofili hastalarında bu tip kanamalar önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durumdur. Süt dişlerinin kaybını takiben kanama genellikle uzun sürmez. Direkt gazlı bezle 15-30 dk lokal bası yeterlidir. Hafif kanamalarda sadece traneksamik asit (lokal ve/veya sistemik) yeterli olabilir. Orta ve ağır kanamalarda ise faktör verilmelidir. Traneksamik asit ağız içi gargara şeklinde de kullanılabilir. Parça buz tedavisi de etkili olabilir. Uzayan ağız içi kanamalarda hemofili ekibinde yer alan diş hekimi/kulak burun boğaz uzmanları ile erken konsülte edilmelidir.

• Oral cerrahi veya invaziv dental işlem için preoperatif hemostatik destek planı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

• Burun kanaması, travma veya nazal mukoza irritasyonuna bağlı gelişebilir. Burun kanamasında, baş öne doğru pozisyonda, her iki burun boşluğuna en az 20 dakika bası yapılmalıdır. Burun içine yerleştirilmiş tampon kaldırılırken kanamaya sebep olduğu için önerilmemektedir. Kanama uzar ya da sık tekrarlırsa uygun dozda faktör tedavisi verilmelidir. Anterior nazal septuma (little alanı) antifibrinolitik ajanla ve soğuk su ile ıslatılmış gazlı bezle lokal bası uygulanabilir. Sistemik olarak traneksamik asit verilmesi kanama kontrolünde yardımcı olabilir. Bu tedavilere rağmen kanama devam ediyorsa veya tekrarlıyorsa anemi ve vital bulgular açısından takip edilmeli ve kulak-burun-boğaz uzmanı ile konsülte edilmelidir.

k) Akut sindirim sistemi kanaması

Akut gastrointestinal sistem (GİS) kanaması hematemez, melena veya hematokezya şeklinde karşımıza çıkabilir. Bazen de karın ağrısı ve distansiyonu ilk bulgu olabilir.

Tüm hastalar hastaneye yatırılarak hızlı tıbbi değerlendirme



yapılmalıdır. Faktör düzeyleri hemen yükseltilmelidir.

Etiyoloji saptanıncaya ve kanama duruncaya kadar yeterli faktör seviyesi sağlanacak şekilde faktör replasmanı sürdürülmelidir.

Ek olarak antifibrinolitik (traneksamik asit) tedavi önerilmektedir.

Hemoglobin düzeyleri düzenli olarak takip edilmelidir. Fizik muayene, gereğinde endoskopi ve karın US ve/veya bilgisayarlı tomografi ile abdominal kanama yeri tespit edilebilir.

Faktör verilmesi açısından uygun doz, sıklık ve süre açısından Tablo 2.3.1'e bakınız.

l) Üriner sistem kanaması

- Böbreklerde kanama spontan veya travmaya sekonder gelişebilir
- Yaşlı hastalarda üriner sistem kanaması habis hastalıkların ilk belirtisi olabilir.

- Yan ağrısı, sırt ağrısı, karın ağrısı ve hematüri üriner sistem kanamasının semptomu olabilir. Hafif ağrısız hematüride ilk 48 saat yatak istirahati uygulanmalı, hidrasyon (3 litre/m²/gün) başlanmalıdır.

- Hidrasyon sırasında desmopressin kullanılmamalıdır. Hastanın ağrısı ya da persistan yoğun hematürisi varsa faktör desteği hematüri düzelene kadar yapılmalıdır.

- Pıhtı oluşumuna bağlı üriner sistem tıkanması açısından izlenmelidir. Hematüri devam eder ya da tekrarlırsa üroloji konsültasyonu istenmelidir.

- Traneksamik asit kullanımı kontraendikedir.

m) Yüzeysel kanamalar

- Hasta, kanamanın ciddiyeti ve nörovasküler tutulum açısından değerlendirilmelidir. Yüzeysel kanamalarda genellikle faktör tedavisi gerekmez, bası ve buz uygulaması yeterli olabilir.

- Yüzeysel laserasyonlarda yara temizliği, bası ve yara bandı, abrazyonlarda ise temizleme ve bası yeterlidir. Derin laserasyonlarda ise faktör tedavisi (tabloya uygun olarak), sonra dikme işlemi uygulanır. Dikiş alınırken de bir doz faktör yapılmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, Talks K, Tunstall O, Biss T, British Society for Haematology. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol. 2020; 190:684-695.
3. Kasper CK. Protocols for the treatment of haemophilia and von Willebrand disease. Haemophilia. 2000;6(Suppl 1:84-93):10982273.
4. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, Lavigne-Lissalde G, Perez R, Richards M, Dolan G, European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia. 2011;17:383-392.
5. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia. 2009;15:639-658.
6. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? Haemophilia. 2012;18:843-850.
7. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, Engelbert R, Petrini P, van den Berg HM, Manco-Johnson MJ, Rivard GE, Abad A, Blanchette VS. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:223-230.
8. Poonnoose PM, Hilliard P, Doria AS, Keshava SN, Gibikote S, Kavitha ML, Feldman BM, Blanchette V, Srivastava A. Correlating clinical and radiological assessment of joints in haemophilia: results of a cross sectional study. Haemophilia. 2016;22:925-933.
9. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, Russo G, Santagostino E, Tagliaferri A, Tagliafico A, Morfini M. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). Thromb Haemost. 2013;109:1170-1179.



10. Hong W, Raunig D, Lundin B. SPINART study: validation of the extended magnetic resonance imaging scale for evaluation of joint status in adult patients with severe haemophilia A using baseline data. Haemophilia. 2016;22:519-526.
11. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.



2.4. HEMOFİLİDE CERRAHİYE HAZIRLIK

- Hemofilik bireylerde hastalıkla ilişkili ya da ilişkisiz olarak cerrahi ya da girişim gerekebilir.
- Normal bireye göre artmış kanama riski nedeniyle, öncelikle multidisipliner olarak cerrahi ya da girişimin mutlak gerekliliği değerlendirilmelidir.
- Hemofilik birey, elektif operasyon/girişim öncesi hazırlık döneminden geçmeli, sağlık ekibi ile etkili iletişim sağlanmalıdır.
- Preoperatif planlama ile yeterli laboratuvar desteği, cerrahi sırasında ve sonrasında yeterli miktarda faktör konsantresi temini ve faktör dışı hemostatik ajanlar ile uygun hemostaz sağlanması hedeflenir.
- Postoperatif dönemde de amaç, iyileşme ve rehabilitasyonun sağlanmasıdır.

2.4.1. Genel ilkeler

- Hemofili hastalarında istenen faktör düzeyi sağlanması ile her türlü cerrahi veya tıbbi girişimler, güvenli bir şekilde yapılabilir. Faktör verilmesi için gerekli doz ve süre, hemofilinin şiddeti ve cerrahi işlem veya girişimin tipine bağlıdır.
- Hemofili hastalarının planlı cerrahi işlemleri (sünnet dahil), izlem ve tedavisini uygun olarak yapabilecek hemofili konusunda deneyimli hastanelerde yapılmalıdır. Bu hastanelerde pediatrik ya da erişkin hematoloji uzmanı, cerrahi uzmanı, fizyoterapist ve eğitimli hemşire bulunmalıdır. Faktör ve inhibitör tayini olanaklarının bulunduğu hemostaz laboratuvarı mümkünse olmalı veya bu hizmeti kısa sürede bir başka laboratuvarından hizmet alımı yoluyla sağlamalıdır.
- Merkez, gerektiğinde kullanılacak kan ve kan bileşenlerinin acil olarak sağlanabileceği kan merkezi organizasyonunu sağlamış olmalıdır. Acil cerrahi işlemler, bu kapsamın dışında değerlendirilmelidir.
- Planlı cerrahi girişim öncesi hazırlık döneminde sırası ile yapılması gerekenler aşağıda verilmiştir.



• Bazal faktör düzeyi ölçümü (düzenli izlemi yapılan hastalarda gerekli değildir. Ancak başka merkezlerden cerrahi amacıyla sevk edilen hastalarda faktör düzeyi bakılması tavsiye edilir)

• İnhibitör taranması ve gerektiğinde titre saptanması (son bir hafta içinde yapılmış olmalıdır)

• Gerektiğinde "Desmopressin testine" yanıt (majör cerrahi hariç tutulmalı ve kontraendike olduğu durumlara dikkat edilmelidir),

• Tam kan sayımı,

• Karaciğer, böbrek işlev testleri,

• HBV, HCV, HIV serolojisi,

• Kan grubu istenmelidir.

• Operasyon sırası ve sonrasında kullanılacak faktörlerin miktarı hesaplanmalı ve önceden temin edilmelidir. Hastane eczanesinde yeterli faktör olup olmadığı, hasta operasyon için hastaneye yatış yapmadan önce kontrol edilmelidir.

• Eritrosit süspansiyonu ve diğer kan bileşenlerinin acil durumda kullanımı için hazırlık yapılmalı ve hasta için rezerve edilmelidir.

• Cerrahi öncesi kanama olasılığını artıracak ilaçların (trombosit işlevlerini bozan ilaçlar gibi) kullanılmadığından emin olunmalıdır. Aspirin (ASA) uzun süreden beri tercih edilmeyen bir ilaç olmakla birlikte steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİD) ve ibuprofen grubu ağrı kesici/ateş düşürücü ilaçların, operasyon öncesi günlerde kullanımı yönünden dikkatli olunmalıdır.

• İlgili cerrahi birimden (tercihen en az bir hafta önce) konsültasyon istenmelidir.

• Cerrahi girişimlerin mümkünse "haftanın ilk günlerinde ve sabah" yapılması önerilir. Hastanın kanama izlemi ve tedavi değişikliğindeki zorluklar nedeniyle hafta sonu günlerine yakın günlerde operasyon randevusu verilmesinden kaçınılmalıdır.

• Operasyon gününden birkaç gün önce hemostaz laboratuvarı ve ilgili cerrahi birimle tekrar iletişime geçilerek hatırlatılmalıdır.



- Operasyon sabahında, operasyon sırasında istenen düzeyi sağlayacak faktör uygulandıktan 15-30 dakika sonra kan örneği alınarak, operasyon öncesi faktör düzeyinin ölçülmesi önerilir, böylece istenen düzeye ulaşıldığından emin olunur. Yeterli yanıt yoksa, inhibitör varlığı tekrar kontrol edilmelidir.

- Hemofilik hastalarda kas içi enjeksiyon ve arteriyel girişimlerden kaçınılmalıdır. Derin blok anestezi, spinal-epidural anestezi yapılması tercih edilmez. Genel anestezi uygulanması önerilir.

- Girişimlerde analjezik olarak ASA ve NSAİD kullanılmamalıdır. Asetaminofen (parasetamol) erişkinlerde 500 mg-1 g/doz, çocuklarda 10-15 mg/kg/doz 4-6 saatte bir verilebilir. Ağrı devam ediyorsa veya şiddetli bir ağrı varsa zayıf veya kuvvetli opioidler eklenebilir.

- Ağır hemofilik erişkinlerde osteoporoz riski göz önünde bulundurulmalıdır.

2.4.2. Girişimlerin sınıflaması ve yaklaşım

a) İnhibitörsüz hemofilide cerrahi girişimler

1. Cerrahi girişimler kanama risklerine göre majör ve minör olmak üzere iki gruba ayrılır. Majör ve minör cerrahi girişimler Tablo 2.4.1'de tanımlanmıştır.

**Tablo 2.4.1. Hemofilik hastada büyük ve küçük cerrahi girişimler**

Büyük cerrahi girişimler	Küçük cerrahi girişimler
Ortopedik işlemler	Santral venöz kateter takılması
Gastrointestinal girişimler	Yüzeysel dikiş işlemleri, dikiş alma
Kardiyovasküler girişimler	Lomber ponksiyon
Santral sinir sistemi girişimleri	Endoskopi
Göze yönelik işlemler	Bronkoskopi
Genitoüriner işlemler	Radioaktif sinoviyektomi
Diş kökü kırıklarının geliştiği çekimler, çoklu diş çekimleri, molar diş çekimleri	Arteriyel kan gazı alma
Tonsillektomi	Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
Karaciğer biyopsisi	Litotripsi
Sünnet	Diş çekimi
	Artroskopi
	Trakeostomi

2. Operasyon öncesi faktör düzeyi, hemostaz için istenen düzeylere getirilmelidir. Faktörün operasyondan hemen önce yavaş intravenöz bolus şeklinde uygulanması önerilir. Verilme hızının erişkinde 3 mL/dk, çocuklarda 100 IU/dk'yi aşmaması tavsiye edilir.

3. Majör operasyonlardan 10-14 gün sonrasına kadar hemostaz için yeterli faktör düzeyi sağlanmalıdır. Ancak, bazı ortopedik girişimlerde ve fizik tedavi rehabilitasyon egzersizlerinin eklendiği durumlarda bu süre 6 haftaya kadar uzayabilir.

4. Faktör veya diğer hemostatik ajanların dozu ve süresi, gerçekleştirilen ameliyatın türüne bağlıdır. Operasyon öncesi, operasyon süreci ve sonrasında Hemofili A ve B hastaları için hedef faktör düzeyleri Tablo 2.4.2 ve 2.4.3'te belirtilmiştir.

5. Eklem protez operasyonları öncesinde hemofili A hastalarına 60 IU/kg (%120 faktör düzeyi) faktör bolus infüzyon verdikten sonra, operasyon süreci 4 saatten uzun sürecekse, 20 IU/kg'den (%40 ek faktör düzeyi) ek doz faktör uygulaması yapılmalıdır. Operasyondan sonraki ilk 3 gün faktör düzeyi %60-80; 14. güne kadar %50, üçüncü haftadan itibaren %30-40 olmalıdır.



6. Karaciğer biyopsisinde en az 3 gün, tonsillektomide 7-10 güne kadar faktör verilmesi gerekir. Tonsillektomilerde traneksamik asidin de IV olarak faktör tedavisine eklenmesi tavsiye edilir.

Tablo 2.4.2. Hemofili A/B hastaları için “majör” cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı

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

Tablo 2.4.3. Hemofili A/B hastaları için “minör” cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş sıklığı (saat)	Hedef düzey (%)	Süre (gün)	Veriliş sıklığı (saat)
Operasyondan hemen önce	50-80			50-80		
Operasyon sonrası	30-80	1-5	12-24	30-80	1-5	24

7. Diş çekimi ya da oral kaviteyi ilgilendiren invaziv işlemler (diş implantasyonu, periodontal cerrahi veya diş eti biyopsisi gibi) gereken hastalarda hemostaz yönetimi, diş hekimi ile birlikte “biyoselleştirilmiş” olarak planlanmalıdır. Yapılacak işleme göre kanama profili değişkenlik gösterir. Örneğin; diş dolgusu ve küçük diş çekimi gibi kanama açısından düşük riskli uygulamalarda, öncesinde faktör verilmesi genellikle gerekmez veya nadiren tek doz faktör uygulaması gerekebilir. İşlemden bir gün önce antifibrinolitik tedavi (traneksamik asit) başlamak yeterlidir (20-25 mg/kg/doz, 8 saatte bir ağız yolu ile en az 7 gün kullanılmalı, maksimum doz aşılmamalıdır). Sistemik veya topikal antifibrinolitiklerin



işlem öncesi ve sonrası kullanılması, faktör ihtiyacını azaltmada etkili olabilir. Diş çekimlerinde traneksamik asitle 5 dakika gargara yapılabilir. Lokal hemostatik ajanlar (Spongostan vb.) kanamayı azaltabilir. Lokal anestezi, ağrı ve anksiyete yönetiminde önemlidir. Pek çok işlemde vazokonstriktör ajan ile birlikte uygulanan lokal anestezi madde, tek kullanımlık ince enjektör ile yapılır ve kanama için oldukça düşük risk oluşturur. Diş taşları veya plakların temizlenmesinde çoğu kez antifibrinolitik ajanların kullanılması yeterlidir. Ancak hastaya göre karar verilmelidir. Blok anestezi uygulamalarında işlem öncesi faktör düzeyi %50'ye çıkarılmalıdır. Cerrahi çekim, akıl dişlerinde yapılan çekimler, periodontal operasyon ve kemikle ilgili girişimlerde faktör aktivitesini %50-80'e yükseltmek gerekir. Bu durumlarda tek doz faktör uygulaması yeterli olmayacağı için 1-5 gün kullanıma göre hazırlık yapmak gerekir. Traneksamik asit de üstte anlatıldığı gibi tedaviye eklenmelidir. Hafif hemofilide diş çekimlerinde faktör verilmesi yerine desmopressin (daha önce DDAVP yanıtı gösterilmiş hastada) ve traneksamik asit ilk tercih edilecek ilaçlar olmalıdır. Oluşan pıhtı ve yara iyileşmesini bozmamak için hastalara ameliyat sonrası en az 3-5 gün yumuşak bir diyet yapmaları, sıcak yiyeceklerden kaçınmaları ve yara bölgesini çok dikkatli bir şekilde fırçalamaları tavsiye edilmelidir. Hastalar eve gittiklerinde kanama ve/veya konuşma, yutma veya nefes almada güçlük ile karşılaştıklarında, derhal hematolog/diş cerrahını aramalı ve gecikmeden en yakın acil servise başvurulmalıdır.

8. Daha önceden desmopressinin etkin olduğu gösterilmiş hafif hemofilili olgularda, minör girişimler desmopressin ile yapılabilir. Girişimden bir saat önce 0,3 µg/kg deri altı veya damar yolu ile desmopressin (damar yolu ile verilecekse 100 cc serum fizyolojik içinde 20-30 dakika yavaş infüzyon) uygulanır. On iki-24 (özellikle çocuklarda 24 saat arayla) saatte bir doz tekrar edilebilir. Tekrarlarda etkisi %30 dolayında azalır. Tedavi süresi ardışık 3 günden fazla olmamalıdır. Üçüncü dozdan sonra ilaç etkisinin azalması riski çok yüksektir. Ayrıca hiponatremi riski nedeniyle su kısıtlaması yapılmalıdır. Desmopressin ile yanıt alınamıyor veya yara iyileşmesinin 3 günden uzun sürmesi



bekleniyorsa faktör verilmelidir. İki yaşın altındaki çocuklarda ve epileptik hastalarda desmopressin kullanılmamalıdır. Desmopressin, hemofili B'de, orta - ağır hemofili A'da etkili değildir. Minör dış çekimlerinde, nazal veya oral mukozal kanamalarda, burun içi desmopressin de verilebilir (>50 kg için 300 µg). Erişkin yaş grubunda desmopressin kullanımında kardiyovasküler risk açısından dikkat edilmelidir.

9. Majör girişimlerde sürekli faktör infüzyonu, öncelikle tercih edilmemekle birlikte gereğinde ilk birkaç gün (faktör düzey takibi yapılmak şartıyla) bolus infüzyona bir seçenek olabilir.

10. Cerrahi girişimlerde özellikle mukozal kanamalarda hafif/orta/ağır hemofilide anti-fibrinolitik tedavi önerilir. Bu bileşik, özellikle mukozal kanamalarda etkili ve faydalıdır. Ancak hematüri, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ve tromboembolik olay varlığında kontraendikedir. Aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) kullanan hastalarda ve rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) kullanan santral venöz kateteri olan hastalarda kullanımı önerilmez. Traneksamik asit ile birlikte fibrin yapıştırıcı gibi lokal hemostatik ajanların kullanımı da önerilir.

11. Bugüne kadar elde edilen veriler ışığında, uzatılmış yarı ömürlü faktör (UYÖ-VIII ve FIX) preparatlarının minör ve majör cerrahide kanamayı önlemek için kullanıldığı ve etkili olduğu bildirilmiştir. Yeterli faktör seviyesinin elde edilmesini sağlamak için UYÖ-FVIII/IX öncesi ve sonrası ölçüm yapılmalı, bir sonraki infüzyonun zamanı ve dozu ona göre belirlenmelidir. Minör cerrahi işlemlerin çoğunda 1 ya da 2 doz faktör kullanımı yeterli olmuştur.

12. Emicizumab profilaksisi alan hemofili A hastalarında, kanama tedavisinde faktör konsantresi kullanımı önerilmektedir.

b) İnhibitörlü Hemofilide Cerrahi Girişimler

Güncel bilgiler ışığında hangi bypass edici ajanın, hangi dozda kullanılacağı ile ilgili kararın, uygulanacak cerrahi işleme, hastanın daha önceki yanıtına, ilgili merkezin deneyimine uygun olarak verilmesi, tedavinin "bireyselleştirilmesi" önerilir. Bu klavuzda yer alan doz



önerileri, ağırlıklı olarak 2004'deki" İnhibitörlü hemofili hastalarında cerrahiye ilişkin konsensus raporu"ndan alınmıştır.

- Her türlü girişim, hemofili konusunda deneyimli merkezlerde yapılmalı, girişimlerden önce inhibitör testi istenmelidir. İlk kez yoğun faktör tedavisi alan hemofililer ve hafif hemofili A'lı hastalar, inhibitör gelişimi açısından daha fazla risk taşırlar ve bu nedenle hasta, postoperatif 4-12. haftada inhibitör varlığı açısından yeniden taranmalıdır. Faktör ve bypass edici ajanlara ulaşılabilirlik sağlanmalı, klinik takibin nasıl yapılacağı önceden belirlenmeli ve planlanmalıdır. Bypass edici ajan tedavisi uygulanan hastalarda klinik cevap yanında, tromboz yönünden izlem de gereklidir.

1. İnhibitörlü hastalarda genel yaklaşımlar dışında protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen düzeyleri, D-dimer düzeylerine başlangıçta bakılmalı ve 24-72 saatte bir tekrarlanmalıdır. İmkanı olan merkezlerde tromboelastografi gibi viskoelastik testlerin kullanılması takip açısından kolaylık sağlayabilir.

2. İnhibitör düzeyinin düşük titreli (<5 BU/mL) veya yüksek titreli (≥5 BU/mL) olması kanama durdurucu tedavi seçeneklerini etkilemesi açısından önemlidir (bakınız; "Hemofilide İnhibitör Sorunu ve Tedavisi" bölümü).

3. Hemofili A ve düşük titreli inhibitörü olan hastaların küçük cerrahi girişimlerinde yüksek dozlarda ve sık aralıklarda faktör konsantresi verilmesi ile hemostaz sağlanabilir. Faktör konsantresinin tipi önemli değildir. Ancak bu hastalarda düzenli FVIII seviyesi ölçümü yapılması gerekir.

4. Yüksek cevaplı inhibitörü olan hastalarda yapılacak olan cerrahi veya tıbbi girişimlerde bypass edici ilaçlar kullanılır. Tek bypass edici ajan ile etkili sonuç alınamazsa ardışık tedavi uygulanır. Genel olarak her iki ajan küçük cerrahi girişimlerde 1-5 gün ve büyük cerrahilerde 10-14 gün kullanılır.

Hastaların inhibitör titresi yanında, yapılacak cerrahi girişimin de kanama potansiyeli ayrıca değerlendirilmelidir. Cerrahi ekibin tüm



üyeleri (anestezi hekimi, cerrah, cerrahi hemşire) hastanın tedavi süreci konusunda bilgilendirilmelidir. Uygulanacak bypass edici ajan dozunun ve süresinin belirlenmesinde cerrahi kanama riski de önemli bir belirleyicidir. Ek olarak, kullanılan ilaç dozunun etkinliğinin temel belirleyicisi laboratuvar testlerinden ziyade kanamanın durmasıdır.

a. Minör cerrahi işlemlerde (santral venöz kateter yerleştirilmesi, kemik iliği biyopsisi, arteriyel kan gazı alınması, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopileri, bronkoskopi, artrosentez, radyoaktif sinoviyektomi, yüzeysel deri dikişleri, lomber ponksiyon ve diş çekimi (hastanın yaşı ve çekilmesi planlanan dişin kök yapısı değerlendirilmeye alınır)

1) aPCC dozu: işlem öncesi 50-75 U/kg/tek doz ve takiben 12-24 saatte bir 50-75 U/kg olmak üzere 1-5 gün süre ile uygulanır (toplam günlük doz maksimum 200 U/kg'yi geçmeyecek şekilde)

2) rFVIIa dozu: işlem öncesi 90-120 mikrogram/kg/doz ve takiben 2 saatte bir 90-120 mikrogram/kg olmak üzere toplam 4 doz uygulanması ve takiben 3-6 saatte olacak şekilde doz aralıklarının açılması suretiyle 1-5 gün süre ile uygulanır

b. Orta ağırlıklı olan cerrahi işlemler ile (artroskopi, sinir serbestleştirme, osteofit ya da kist çıkarımı gibi) majör cerrahi işlemlerde (vücut boşluklarına yönelik yapılan tüm diğer işlemler)

1) aPCC dozu: işlem öncesi 75-100 U/kg/tek doz ve takiben 8-12 saatte bir 75-100 U/kg olmak üzere 1-5 gün süre ile ve takip eden 14. güne kadar 12 saatte 1 kez 75-100 U/kg uygulanır (toplam günlük doz maksimum 200 U/kg'yi geçmeyecek şekilde)

2)rFVIIa dozu: işlem öncesi 120 mikrogram/kg/tek doz ve 2 saat sonra aynı dozun tekrarlanması ardından ilk gün 2 saat aralıklar ile 90-120 mikrogram/kg dozunda ve takip eden 2. Günde aynı doz 3 saat aralık ile, 3-5. Günler arası aynı doz 4 saat aralık ile ve 6-14. Günler arası ise aynı doz 6 saat aralıklar ile uygulanır

Hastalar her gün kan sayımı, fibrinojen ve D-dimer ile izlenmelidir.

3) Yüksek titrede inhibitörü olan erişkin hastalarda aPCC ve rFVIIa ile yapılan tedavilerde tromboemboli, YDP ve akut myokard infarktüsü



gibi trombotik komplikasyonlar görülebilir. Bunlar özellikle altta yatan aterosklerotik hastalığı olan veya uzun süre hareketsiz kalan hastalarda görülür. Daha önce karaciğer hastalığı olanlarda ve prematüre bebeklerde de YDP gelişebilir.

4) Nadir durumlarda bir ilaçla başlayıp kanama kontrol altına alınamadığında, deneyimli merkezlerde ardışık uygulama kurallarına dikkat edilerek rFVIIa ve aPCC birbiri ardına kullanılabilir.

5) Majör operasyon ya da invaziv işlem geçiren, Emicizumab kullanan düşük yanıtli inhibitörlü hemofili A'lı hastalarda Faktör VIII konsantreleri, faktör seviyesi ölçümleri ile izlenerek daha sık ve daha yüksek dozlarda kullanılabilir. Sürekli infüzyon da bir seçenek olabilir. Ancak anamnestik yanıt gelişebilir. Yüksek yanıtli inhibitörlü ve Emicizumab kullanan hastalarda ise bypass edici ajanlar tercih edilebilir. Trombotik mikroanjiyopati riski nedeniyle bypass edici ajanlardan öncelikle rFVIIa tercih edilmelidir. Emicizumab profilaksisi altında aPCC kullanan olgularda 100 U/kg/gün ve üzerindeki dozlarda tromboz riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. RFVIIa tedavisine cevap vermeyen aPCC kullanımı zorunlu olan olgularda aPCC dozunun 50 IU/kg'yi geçmemesi önerilir. Emicizumab profilaksisi altında olup minör cerrahi veya invaziv işlem geçiren hastalara faktör tedavisi gerekemeyebilir ya da gerektiğinde düşük dozlarda faktör kullanımı önerilebilir. İnhibitör (+) ve Emicizumab profilaksisi alan Hemofili A'lı hastalar, tromboz için artmış risk taşıyorlar ise (örn. geçirilmiş venöz tromboembolizm, obezite, sigara kullanımı, kronik enfeksiyon, enflamasyon gibi), rFVIIa kullanırken de tromboz gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidirler.

6) Hemofili B hastalarında da cerrahi ve invaziv prosedürlerden önce inhibitör testi yapılmalıdır. Hemofili B olup düşük yanıtli inhibitör (+) olan ve cerrahi girişim yapılan hastalarda, FIX konsantresi kullanımı önerilir, ancak kısa FIX yarı ömrü nedeniyle yeterli faktör seviyesine ulaşmak için daha sık verilmesi gerekebilir. İnhibitör (+) olan ve operasyon geçiren hemofili B hastaları, aPCC dahil olmak üzere FIX içeren preparatlar kullanırken, alerjik reaksiyon ve nefrotik sendrom gelişimi açısından yakından izlenmeli ve özel önlemler alınmalıdır. Böyle hastalarda aPCC



yerine (FIX içerdiğinden) öncelikle rFVIIa kullanılması önerilir. Bypass edici ajanlarla hemostaz, yeterince sağlanamamışsa, ajanlar ardışık şekilde alterne edilmelidir. Hemostaz sağlandıktan 3-5 gün sonra, bypass edici ajanlar hemen kesilmemeli, 1 hafta ya da daha uzun bir sürede azaltılarak kesilmelidir.

2.4.3 Girişimsel işlemlerle ilişkili özel durumlar

a) Hemofilide ortopedik girişimler

- Hemofilik hastalarda ortopedik cerrahi, bu cerrahide deneyimli bir ekibin yer aldığı hemofili merkezlerinde yönetilmelidir. Kan kaybını azaltmak için perioperatif olarak traneksamik asit ve fibrin yapıştırıcılar kullanılabilir.

- Fizik tedavi, ideal olarak ameliyat gününde, erken mobilizasyon ve egzersizlerle hareketi ve kas gücünü yeniden kazanmak için başlamalıdır. Postoperatif rehabilitasyon önemli olup eklem durumuna uygun bir program belirlenmelidir.

- Postoperatif dönemde daha yüksek dozlarda analjezik, faktör yerine koyma (replasman) tedavisi ve yakın ağrı kontrolü ve takibi yapılmalıdır.

b) Koroner anjiyografi ve diğer kardiyak girişimler

- Bu tür girişimler hemofili tedavi merkezleri yanında mutlak gelişmiş kardiyoloji merkezleri olan hastanelerde yapılmalıdır.

- Femoral arter yerine radial arter tercih edilmelidir. Tanı amaçlı koroner anjiyografi ve perkütan koroner müdahale ile stent koyma işlemlerinde faktör düzeyi en az %80'e ulaşmalı ve bu faktör düzeyleri sürdürüldükçe terapötik düzeylerde heparin verilmelidir.

- Perkütan koroner müdahale ve stent işlemi sonrası ikili antitrombosit tedavi (asetil salisilik asit ve klopidoğrel) endike ise, plazma faktör düzeyleri %30'un üzerinde tutulmalıdır. Bunun için bir



aylık süre ile gün aşırı FVIII için 50 IU/kg, FIX için 60-70 IU/kg gün aşırı faktör konsantreleri infüzyonları ile faktör replasmanı başlatılmalı, faktör düzey takibi ile doz ve sıklık kontrol edilerek hedeflenen düzey sürdürülmelidir.

- Tek başına ASA ile antitrombosit tedavi yapılacaksa, faktör düzeyleri %5'in üzerinde tutulmalı ve bu amaçla FVIII gün aşırı 25-40 IU/kg dozunda, FIX ise 2-3/hafta 25-50 IU/kg dozunda bir yıl veya daha fazla süre ile kullanılmalıdır, faktör düzey takibi ile doz ve sıklık düzenlenerek hedeflenen düzey sürdürülmelidir.

- Kardiyoversiyon öncesi transözofajiyal ekokardiyografi ile sol atriyal trombüs varlığı dışlanmalıdır. İşlem süresince ve 5 gün sonrasına kadar FVIII/FIX düzeyleri %80 düzeylerinde tutulmalı ve terapötik düzeyde heparin (klasik veya düşük molekül ağırlıklı heparin) kullanılmalıdır. Kardiyoversiyon sonrası vitamin K antagonistleri ile hedef INR (Uluslararası Düzeltme Oranı) 2,5 olacak şekilde tedavi verilmeli ve en az 4 hafta sonrasına kadar FVIII/FIX düzeyleri %30 düzeylerinde tutulmalıdır.

c) Tromboprofilaksi

- Erişkin hemofiliklerde majör ortopedik operasyonlarda gelişen venöz tromboembolizm sıklığı hemofilik olmayan bireylerle aynı oranda görülmektedir. Bu nedenle faktörün hedef düzeyde yerine konulduğundan emin olduğunda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülan profilaksi gerekir.

- Tromboprofilaksi doz ve süresi, hemofilik olmayan bireylere uygulananlarla aynıdır. Ancak inhibitörlü olgularda yapılan operasyonlarda farmakolojik tromboprofilaksi yerine mekanik tromboprofilaksi uygulanması önerilir.

- Artroplasti yapılan inhibitörsüz hastalarda faktör koruması altında DMAH ile tromboprofilaksi önerilirken inhibitörlü ve bypass edici ilaçlar ile tedavi edilenlerde ve ortopedik artroskopik cerrahi uygulananlarda tromboprofilaksiste mekanik yollar uygulanmalıdır.



- Pre-operatif tromboprofilaksi yapılmaz. Kanama riskini azaltmak için operasyon sonrası tercihan 6-12 saat sonra DMAH, 4 haftadan az olmamak şartı ile başlanabilir, uluslararası kabul gören kılavuz önerilerine göre yapılır.

d) Katarakt cerrahisi

- Katarakt operasyonlarında lens çıkarılmasından 1 saat önce tek doz faktör konsantresi bolus olarak verilir. Burada amaç lokal anesteziyenin dolaylı oluşturacağı kanamaları önlemektir.

e) Karaciğer biyopsisi

- İşlem öncesi faktör düzeyi %80'in üstünde olmalıdır. En azından 3 gün idame faktör desteği gerekli olacaktır. Biyopsi metodu lokal deneyime göre seçilmelidir. Trans-juguler yöntem ile kanama daha az sıklıkla izlenir. Ancak kanama riski nedeniyle karaciğer biyopsisi mutlak gerekli olduğu durumlarda yapılmalı ve bu konu mutlaka hepatolog ile yüz yüze konsülte edilmelidir. İnhibitörlü hastada ise mümkünse hiç tercih edilmemelidir.

- İnhibitör negatif hastalarda; bir gecelik açlık sonrasında sabah işlemden 1 saat önce FVIII 50 IU/kg, FIX 80-100 IU/kg dozunda verilir. Karaciğer biyopsisi yapılır. Altı-8 saat sonra FVIII 25 IU/kg, FIX ise 50 IU/kg dozunda tekrar yapılır. Sekiz saat sonra FVIII 15 IU/kg dozunda tekrar edilir. Daha sonra 2 gün boyunca FVIII 15 IU/kg dozunda 12 saatte bir, FIX ise 50 IU/kg/gün, 24 saat arayla yapılır. FVIII eksikliğinde total 7 doz, FIX eksikliğinde total 4 doz yapılması önerilir. Hemostazın tam olarak sağlanamadığı klinik olarak düşünülüyorsa idame tedavi süresi uzatılmalıdır.

- İnhibitör pozitif olgularda; eğer rFVIIa kullanılacaksa, işlem öncesi 90 µg/kg dozunda rFVIIa yapılır. İşlem sonrası her iki saatte bir aynı dozda 3 doz daha yapılır ve ilk 24 saatte 12 doza tamamlanır. Sorun yoksa önce 4 saatte bir, daha sonraki günlerde 6 ve 8 saatte bir kullanılır. RFVIIa dozu 90 µg/kg'nin altına azaltılmadan tamamlanmalıdır. Toplam kullanım süresi 7-10 günü bulabilir.



- APCC uygulanması ile de başarılı bir şekilde hem karaciğer biyopsisi hem de majör karaciğer operasyonu yapılabilmiştir, 50-100 IU/kg bir veya iki kez/gün dozunda (günlük maksimum doz 200 IU/kg) uygulama ile başarılı cerrahi işlemler yapılabilir.

- İnhibitörlü hastalarda laboratuvar izlemleri sırasında hemogram ve D-Dimer testlerinin günlük olarak yapılması tavsiye edilir. Merkezde tromboelastografi testi yapma imkânı varsa mutlaka kullanılmalıdır, doz ayarlamaları için destek olacaktır.

f) Santral venöz kateter takılması

- Girişim öncesi faktör düzeyi %80'lerin üstünde tutulmalı ve girişim sonrası ilk 3 gün faktör infüzyonu yapılmalıdır. İnhibitörlü hastalardaki küçük cerrahi girişim önerileri geçerlidir.

g) HCV ve HIV enfeksiyonlu olgularda cerrahi

- İnsan immün yetersizlik virüsü (HIV) ile enfekte olan hastaların immün sistemleri baskılandığından cerrahi sonrası enfeksiyon riski yüksektir. Ayrıca, hastanın izleminde kullanılan antiviral ilaçların çeşitli yan etkileri oluşabilir. İlaç düzeylerinin izlemi ile dozaj düzeltmeleri gerekebilir.

- Cerrahi müdahaleler, HCV ile enfekte olan hastalarda karaciğer işlevlerinin tümü veya birkaçı bozulduğu için ek riskler oluşturur. Cerrahi girişimlerin orta derecede hepatitli hastalarda genellikle güvenle yapıldığı bildirilmiştir. Fakat şiddetli kronik hepatitli hastalarda karaciğerde kan akımı ve dolaşımda çeşitli değişiklikler oluştuğu için risk artmaktadır.

- Cerrahi-anestezi birlikteliği ve anestezide kullanılan ilaçlar; ilaçların vücuttan atılımı, değişimi ve kanama kontrolündeki özellikleri nedeni ile dikkatle kullanılmalıdır.

h) Sünnet

- Ülkemizde, hemofilik bireylerin sünnet işlemleri konusunda dünyanın pek çok ülkesinden daha fazla deneyim bulunmaktadır.



Günümüzde sünnet faktör tedavisi, kanamayı azaltıcı cerrahi teknikler, antifibrinolitik ajanlar ve lokal hemostatik ilaçların beraber kullanımı ile başarılı şekilde yapılmaktadır.

1) Sünnet işlemi elektif cerrahi işlem olarak, deneyimli cerrahın, hematoloji ekibinin ve koagülasyon faktörlerine ve laboratuvara yeterli erişimin olduğu merkezlerde yapılmalıdır. İşlemden önce, bir hafta içinde tüm hastalara inhibitör taraması yapılmalıdır.

2) İşlemden bir gün önce 15 mg/kg/doz (maksimum doza dikkat edilerek) 8 saat arayla traneksamik asitin oral olarak başlanması ve sünnet sonrası 7-10 gün devam edilmesi önerilir.

3) İşlem öncesi faktör düzeylerinin 80-100 IU/dL'ye çıkartılması önerilir.

4) Sünnet sırasında fibrin yapıştırıcının topikal kullanımı, hemostatik kontrolü kolaylaştırması bakımından önerilir.

5) Dünya Hemofili Federasyonu ilk 3 gün faktör düzeyinin ≥ 50 IU/dL, 4-8 gün arasında ise ≥ 30 IU/dL olarak hedeflenmesini önermektedir.

6) İntraoperatif olarak tüm kanama önlemleri alınmalıdır.

7) Ülkemizde başarı ile uygulanan protokollerden "İzmir Protokolü'nde", işlem öncesi faktör düzeyi 90-100 IU/dL'ye çıkartıldıktan sonra, 12 saatte bir faktör infüzyonu ile ilk 24 saatte faktör düzeyi 90-100 IU/dL, ikinci 24 saatte ise 50-60 IU/dL arasında tutulmaktadır (Toplam 5 doz faktör uygulanmaktadır). Klinik izlem sırasında kanamanın devamı olması durumunda ek doz yapılmaktadır. Son doz hastanın pansumanı çıkartılmadan hemen önce uygulanmakta, 1 hafta sonra poliklinik kontrolü önerilmektedir. Bu protokolde faktör tedavisine ek olarak traneksamik asit ve fibrin yapıştırıcı da kullanılmaktadır.

Ülkemizden bir başka çalışmada özel bir cihaz (diatermik bıçak) kullanılarak faktör koruması altında başarılı sünnet operasyonları da bildirilmiştir.

8) Hemofili hastalarının sünnet girişiminde, kendiliğinden rezorbe olan dikişler kullanıldığından, dikiş alınmasına gerek yoktur, bu nedenle ek faktör kullanımı gerekmez.



9) İleri yaşlarda sünnet yapılan hastalarda penis ereksiyonu durumunda kanama olabileceğinden, sedasyon sağlayıcı uygun bir ilaç tedaviye bir gün önceden eklenmeli ve yara iyileşmesi sağlanana kadar devam edilmelidir.

10) Sünnet sonrası inatçı kanaması olan hastalarda, vasküler kaynaklı kanamalar ve trombosit bozuklukları dahil olmak üzere diğer durumlar da dikkatle araştırılmalı, yardımcı ve destekleyici tedaviler (transfüzyon, topikal ajanların uygulanması gibi lokal önlemler) kullanılmalıdır.

i) Hemofili taşıyıcısı olan kadınlardaki sorunlar: hemofili taşıyıcısının izlemi ve hemofilili yenidoğana yaklaşım

- Hemofili taşıyıcısı kadınlarda özellikle peripartum dönemde gerçekleşen kanamalar önemli bir sorundur.
- Taşıyıcıların gebelik öncesi belirlenmesi hem anne hem de bebeğe doğru müdahelerin yapılması açısından önemlidir.
- Hemofili taşıyıcılarında FVIII/FIX düzeyleri üçüncü trimesterde değerlendirilmelidir. Prenatal genetik danışma, genetik bölümünde anlatılmıştır.

• **Doğum yönetimi ve doğum sonrası izlem:** Doğumun hemofili konusunda deneyimli bir hematoloğun olduğu hastanede yapılması önerilir. Doğum yöntemi (vajinal veya sezaryen) obstetrik endikasyonlara göre belirlenir. Doğum yöntemi ne olursa olsun travmatik olmamasına özen gösterilmelidir. Yardımcı alet (forseps, vakum gibi) kullanımı, fetal kafa derisi kan örneklemesi gibi doğum travmasını artırıcı her türlü yaklaşımdan kesinlikle kaçınılmalıdır. Faktör düzeyi, normal doğum sırasında ve sonrasında ilk 3 gün; sezaryen doğumda ve sonrasında 5 gün süre ile 50 IU/dL'nin üzerinde tutulmalıdır. Gebeliğin son döneminde genellikle yükselen FVIII düzeyi doğum sonrası hızla düşmeye başlar, genellikle 7-10. günlerde (bazen daha erken) bazal düzeylere gelir, kanama açısından dikkatli olunmalıdır. Düşük gelişmesi durumunda faktör yerine koyma (replasman) tedavisi, hemofilide cerrahiye



hazırlık ilkelerine göre yapılmalıdır. Hemofili taşıyıcılarında peripartum hedeflenmesi gereken minimum faktör düzeyi 50 IU/dL'dir

- **Yenidoğan Taraması:** Sağlıklı yenidoğanlarda doğumda FVIII düzeyi erişkin düzeylerde olmasına rağmen, FIX düzeyleri fizyolojik olarak düşüktür. Bu nedenle hemofili A tanısı genellikle yenidoğan döneminde kolayca konulurken, hemofili B tanısı için faktör düzeylerinin 3-6. ayda tekrar edilmesi gerekebilir. Olası hemofili taşıyıcısı annelerden doğan erkek bebeklerin kordon kanında aPTZ ve faktör düzeyleri çalışılabilir.

j) Hemofilili bebek ve çocuklarla ilgili özel durumlar

- **K Vitamini:** Hemofilik yenidoğanlara da K vitamini yapılmalıdır. İntramusküler uygulama yerine subkutan (tek doz 1 mg) olarak uygulanması önerilir. Mevcut en küçük iğne ile (25-27 gauge) tercih edilmeli ve 5 dakika bası yapılmalıdır.

- **Topuk kanı:** Topuk kanı alınırken mümkün olan en ince lanset kullanılmalı ve en az 5 dakika bası uygulanmalıdır.

- **Aşılar:** Aşıların inhibitör gelişimine yol açtığına dair kanıt bulunmadığından, hemofilik bireylere de aşı yapılmalı, genel popülasyonla aynı rutin aşılar uygulanmalıdır. Aşıların tercihen subkutan yapılması önerilir. Subkutan aşılama güvenli ve etkili olup, faktör infüzyonu gerektirmez. Ancak aşının intramusküler yapılma zorunluluğu var ise bir doz faktör konsantresi verilmeli ve mevcut en küçük iğne kullanılmalıdır. Aşının faktör uygulaması ile aynı ya da farklı günlerde yapılması da tartışılmıştır. PedNet çalışma grubunun verileri, aşı ile aynı gün ya da yakın günlerde (120 saate kadar) uygulanan faktör infüzyonunun, inhibitör riskini artırmadığını göstermiştir. Ülkemizde de uzman görüşü olarak aşıdan 1 gün önce yapılan faktör profilaksi ile ertesi gün aşı uygulanabileceği, faktör ve aşı uygulaması aynı gün olsa da inhibitör riskinin artmadığı bildirilmiştir.

- **Ek olarak,** aşının enjeksiyonundan önce 5 dakika süreyle enjeksiyon bölgesine buz torbası uygulanmalı, kanama ve şişliği azaltmak için bölgeye en az 10 dakika basınç uygulanmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 3):58-66.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
3. Ljung, R.C. (2014). Care of the Child with Hemophilia. In *Textbook of Hemophilia* (eds C.A. Lee, E.E. Berntorp and W.K. Hoots). <https://doi.org/10.1002/9781118398258.ch20>
4. Collins P, W, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Riddell A, Percy CL, Hay CR, Hart DP. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018;24:344-347.
5. Collins PW, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, Pasi KJ, Rangarajan S, Thomas A. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22:487-498.
6. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.
7. Yılmaz D, Akın M, Ay Y, Balkan C, Celik A, Ergün O, Kavaklı K. A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol. *Haemophilia*. 2010;16:888-891.
8. Karaman MI, Zulfikar B, Öztürk MI, Koca O, Akyüz M, Bezgal F. Circumcision in bleeding disorders: improvement of our cost effective method with diathermic knife. *Urol J*. 2014;11:1406-1410.
9. Street AM, Ljung R, Lavery SA. Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):181-187.
10. Santagostino E, Riva A, Cesaro S, Esposito S, Martino D, Mazzucchelli RI, Molinari AC, Mura R, Notarangelo LD, Tagliaferri A, Di Minno G, Clerici M, the HEVA Study Group. Consensus statements on vaccination in patients with haemophilia-Results from the Italian haemophilia and vaccinations (HEVA) project. *Haemophilia*. 2019;25:656-667.
11. MASAC Guidelines for perinatal management of women with bleeding disorders and carriers of hemophilia A or B. National Hemophilia Foundation, available

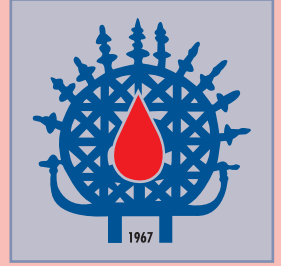


- at: <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Guidelines-for-Perinatal-Management-of-Women-with-Bleeding-Disorders-and-Carriers-of-Hemophilia-A-and-B>
12. Moorehead PC, Chan AKC, Lemyre B, Winikoff R, Scott H, Hawes SA, Shroff M, Thomas A, Price VE. A practical guide to the management of the fetus and newborn with hemophilia. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(9 suppl):29S-41S.
 13. TPHD-Tromboz, Hemostaz, Hemofili Alt Komitesi "Hemofilide Cerrahi Uzlaş Raporu" 2010.
 14. Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, Rafowicz A, Carcao M, Kenet G, Liesner R, Kurnik K, Rivard GE, van den Berg HM. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. Haemophilia. 2018;24:283-290.
 15. Solimeno LP, Escobar MA, Krassova S, Seremetis S. Major and minor classifications for surgery in people with hemophilia: A literature review. Clin Appl Thromb Hemost 2018;24:549-559.
 16. Merchan Rodriguez EC, Rocino A, Ewenstein B, Bartha L, Batarova A, Goudemand J, et al. Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: summary statement. Haemophilia 2004;10:Suppl 2:50-52.
 17. Castellano Mingot MA, Roman Alvarez MT, Fernandez Lopez MF, Roca AC, Hirnyk Canaro IM, Yuste Jimenez V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. Eur J Haematol 2015;96: 461-474.

HEMOFİLİ
TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

III.
BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





3. 1. HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR SORUNU VE TEDAVİSİ

• İnhibitör, hemofili A ve B'de dışarıdan verilen pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen IgG yapısındaki allo-antikörler olup, faktörlerin etkinliğini nötralize eder. İnhibitör gelişimi gerek hastalık gerekse hemofili tedavisi ilişkili bir komplikasyondur. Sıklığı; ağır hemofili A'da %20-30, orta-hafif hemofili A'da %5-10, Ağır Hemofili B'de ise %3-5 olarak bildirilmektedir. İnhibitörlü hastalarda, kas-iskelet sistemi komplikasyonları, hayatı tehdit edici kanama riski ve tedavi maliyeti artmaktadır. Kanama sıklığında artış görülmezken, kanama esnasında hemostazın sağlanması her zaman mümkün olmayabilir.

• İnhibitör gelişen hastaların, inhibitörlü hemofili konusunda deneyimli merkezlerde takip edilmesi önerilir.

3.1.1. İnhibitör ile ilgili tanımlamalar ve genel bilgiler

a) Bir Bethesda ünitesi (BU/mL): %100 faktör aktivitesinin %50'sini nötralize eden (yarı yarıya azaltan) inhibitör titresidir.

b) Pozitif inhibitör: İnhibitör titresinin $\geq 0,6$ BU/mL olması (WFH en son kılavuzunda hemofili B için $\geq 0,3$ BU/mL olarak tanımlamaktadır, Miller'in çalışmasını kaynak olarak göstermektedir).

c) Nijmegen-modifiye Bethesda testi: Bethesda testi ile ölçülen 0,6-2 BU/mL aralığındaki yalancı pozitiflik ölçümlerini azaltır.

d) İnhibitör titresinin <5 BU/mL saptanması **düşük titreli inhibitör** olarak adlandırılır.

e) FVIII/FX konsantrasi verilmesine rağmen inhibitör titresinin sürekli 5 BU/mL altında olması, yükselmemesi **düşük cevaplı inhibitör** olarak tanımlanır. Bu inhibitörler genellikle geçici olma eğilimindedir.

f) Geçici inhibitörden kastedilen; 6 ay içinde, tedavi rejiminde değişiklik yapılmadan ve faktör replasmanı verilmesine rağmen kaybolan inhibitördür.



g) İnhibitör titresinin ≥ 5 BU/mL olması **yüksek titreli inhibitör** olarak adlandırılır. Bu inhibitörler kalıcı olma eğilimindedir.

h) Uzun süre faktör replasmanı yapılmadığı zaman inhibitör titresi düşebilir, hatta kaybolabilir. Ancak, faktör replasmanı yapıldığında, genellikle 3-5 gün sonra anamnestik cevaba bağlı olarak tekrar 5 BU/mL'nin üzerine çıkar, bu durum **yüksek cevaplı inhibitör** olarak tanımlanır.

i) Toparlanma (recovery) testi; 50 ünite/kg FVIII verildikten sonra, 15-30. dakikada ölçülen faktör aktivitesinin $> \%66$ olması inhibitör olmadığını ya da daha önce inhibitör olan hastada inhibitörün negatifleştiğini gösterir. Bu düzeyin altındaki değerler ise inhibitör varlığı için anlamlıdır. İnhibitörün tamamen kaybolduğunun kabul edilmesi için recovery testinin yanı sıra faktör yarılanma ömrünün de normale gelmesi gereklidir.

- İnhibitörden şüphelenildiğinde öncelikle karışım testi istenmeli, pozitif ise inhibitör titre tayini için Nijmegen-Bethesda testi ile tekrarlayan inhibitör ölçümleri yapılmalıdır.

- İnhibitör varlığında, zayıf faktör toparlanma testi sonucu ve/veya kısa yarılanma ömrü görülebilir. FVIII için 6 saatin, Faktör IX için 9 saatin altında yarılanma ömrü inhibitör varlığını düşündürmelidir. Standart profilaksi (koruma tedavisi) alan hemofili A hastasında (25-50 IU/kg, haftada 3 gün) faktör replasmanından (yerine koyma) 48 saat sonra bakılan FVIII aktivitesi %1'den fazla ise inhibitör varlığı dışlanabilir.

- Tablo 3.1.1'de inhibitör taramasının kimlerde yapılması gerektiği ve hangi durumlarda inhibitörden şüphelenilmesi gerektiği, Tablo 3.1.2'de ise inhibitör gelişimi için risk faktörleri verilmiştir.

**Tablo 3.1.1. Hangi hemofili hastalarında inhibitör taranması yapılmalıdır?**

İlk 5 maruziyet gününü (ED) takiben*

Beş günü aşan yoğun faktör maruziyeti sonrası**

Etkin faktör replasmanına rağmen tekrarlayan ya da hedef eklem kanaması gelişen hastalarda

Faktör replasmanından sonra yetersiz klinik yanıt, yarılanma ömrü ya da toparlanma testi olması

Cerrahi sonrası etkin faktör replasmanına uygun olmayan klinik ve laboratuvar cevap

Planlı tüm minör ya da majör cerrahi girişimler öncesinde

Hafif-orta hemofilide kanama profilinin değişmesi veya faktör ölçümünde düzeyin önceki ölçümlere göre belirgin düşük çıkması durumunda

* PUP, yani daha önce faktörle karşılaşmamış ağır hemofili hastalarının %79'unda ilk 20 uygulamada, kalan %21'lik kısmında ise ilk 75 uygulamada (önceki çalışmalarda ağır hemofili A'da riskin 200 uygulama gününden sonra azaldığı bildirilmiştir) inhibitör geliştiği bilinmektedir. Her ne kadar WFH yerine koyma (replasman) tedavisi başladıktan sonra en az 6-12 ayda bir inhibitör taramasını önerse de, yeni tanı ağır hemofili A hastalarında riskin en yüksek olduğu ilk 20 uygulama gününde 5 uygulama gününde bir, 20-50 uygulama günü arasında 10 uygulamada bir inhibitör bakılmasını öneriyoruz. Sonraki 150 uygulamaya kadar 6 ayda bir, sonrasında yılda bir inhibitör bakılması genellikle yeterlidir. Hemofili B'de gelişen inhibitörlerin %50'si anafilaktoid tipte yaşamı tehdit eden reaksiyonların gelişimine neden olabileceğinden ilk 20 uygulamanın mutlaka hastane ortamında ve acil müdahale şartları sağlanarak yapılması ve anafilaktoid/alerjik reaksiyon ya da nefrotik sendrom geliştiği zaman mutlaka inhibitör bakılması önerilir.

** Ağır kanamalarda ya da cerrahi operasyonlar sonrasında beş günü aşan yoğun faktöre maruz kalınması durumunda, hastalığın tipi ya da ciddiyetine bakılmaksızın son uygulamadan sonraki dört hafta içinde inhibitör taranması önerilir.

**Tablo 3.1.2. İnhibitör gelişimine yatkınlık oluşturan risk faktörleri**

Hasta ilişkili kalıcı risk faktörleri	Tedavi ilişkili değiştirilebilir risk faktörleri
Hemofili tipi*	Yoğun faktöre maruz kalma****
Hemofili mutasyonu**	Faktör konsantrisinin tipi *****
Etnik köken (siyahi ırk ya da İspanyol kökenlilerde sık)	Cerrahi (özellikle ağır hemofilide ilk uygulamaya cerrahi sırasında ve yoğun faktör uygulanması ile olmuştur)
Aile öyküsünde inhibitörlü birey olması	
Bağıışıklığı düzenleyici genlerdeki polimorfizm ya da mutasyonlar***	

* Ağır Hemofili A'da, hafif ve orta hemofiliye oranla daha sık görülür. PUP'lerde sıklığı %30 iken, orta ve ağır Hemofili A'da %5-10, Hemofili B'de ise % 3-5'dir.

** Ağır Hemofili A için; null mutasyonu, büyük delesyonlar ve stop kodon mutasyonları inhibitör gelişimi için yüksek riskli olup, Hemofili A'da en sık görülen mutasyon olan inversiyon 22, inhibitör gelişimi için orta risklidir. Ağır Hemofili B için; büyük delesyonlar, frame-shift (çerçeve kayması) ya da nonsens (stop kodon oluşturan) mutasyonlar risklidir. Anafilaktoid reaksiyonlar null mutasyonlarında daha sık görülür. Orta-hafif Hemofili A için de bazı mutasyonların inhibitör riski yüksektir.

*** İnterlökin 10, tümör nekrozis faktör-alfa ve sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4'deki polimorfizmlerin inhibitör gelişim riskini artırdığı bildirilmiştir.

****Ağır Hemofili A'da ilk faktörle karşılaşmada beş günden fazla yoğun uygulama gerekmesi ve orta-hafif hemofilide yine yoğun faktöre maruz kalma artmış inhibitör riski ile ilişkilidir.

***** Bu konuda oldukça fazla tartışma bulunmaktadır. SİPPET çalışmasında PUP'larda, rekombinant kaynaklı faktör konsantrileri ile plazma kaynaklı faktörlere göre daha yüksek oranda inhibitör geliştiği bildirilmiştir (kümülatif inhibitör insidansı rekombinant ürünler için %44,5, plazma kaynaklılar için %26,8). Ülkemizden yapılan çalışmada PUP'larda plazma kaynaklı faktörlerle inhibitör sıklığı %14, rekombinant ürünlerle %22 bulunmuştur. Çocukluk çağında ilk tanı sırasında aileye başlıca hemofili, faktör konsantrileri, hastalık seyri sırasında gelişebilecek komplikasyonlar hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi, faktör seçiminde aile ile birlikte onam formu imzalanarak ortak karar alınması önerilir, derneğimizin 2017'de bu konu ile ilgili düzenlediği onam formu güncellenerek bu kılavuzda yer almaktadır (EK-1). Hemofili B için verilen faktör tipi ile inhibitör gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır.



• Hafif ve orta Hemofili A'da daha ileri yaşta, 150 uygulamadan sonra da inhibitör gelişimi görülebilir. Bu hastalarda yoğun faktöre maruz kalma ya da cerrahi sonrası inhibitör taraması yapılmalıdır. Kanama yerleri tıpkı edinsel hemofilide olduğu gibi mukozal, deri, gastrointestinal ve ürogenital sistemdedir.

3.1.2. İnhibitörlü hastada kanama tedavisi

- İnhibitörlü hastada kanama tedavisi inhibitör konusunda deneyimli bir ekipçe yönetilmelidir.
- Tedavi seçeneği; başlıca hastanın inhibitör titresi, kanamanın yeri ve şiddeti, hastanın daha önceki kanamalarında kullanılan ürüne verdiği yanıtı göre değişir. Hemofili B için anafilaksi öyküsünün olup olmaması da tedavide dikkate alınmalıdır.

a) İnhibitörlü hemofili A'da gelişen kanamalarda:

• **Düşük cevaplı inhibitörü olan hastada kanama yönetimi:** Hemofili A'da yüksek doz (50-100 ünite/kg) FVIII, 8-12 saatte bir kullanılabilir. Ancak yakın monitörizasyon (laboratuvar ve klinik takibi) gerekir. Faktör uygulanmasından 15-30 dakika sonra faktör aktivitesi ölçülerek, hedef düzeye ulaşıp ulaşılmadığı değerlendirilmelidir. Tedavi sonrası inhibitör titresinde artış görülebilir.

• **Yüksek cevaplı inhibitörü olan hastada kanama yönetimi:** Bypass edici ajanlar rekombinant FVIIa (rFVIIa) ya da aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) yüksek titrelili ve cevaplı inhibitörü olan hastalarda kanama kontrolü için verilir. Her iki ajan da kanamaların kontrol altına alınmasında yaklaşık %80-90 oranında etkilidir.

- rFVIIa dozu: Hafif-orta şiddetteki kanamalarda, 2 saat ara ile 90-120 µg/kg/doz, 2-3 doz ya da 270 µg/kg tek doz.

- Hayatı tehdit eden şiddetli kanamalarda ya da cerrahi operasyonlarda 12 doza kadar (90-120 µg/kg/doz) ödenir (kılavuz yayımlanma tarihindeki yürürlükteki güncel mevzuata göre).



- aPCC dozu: 50-100 İÜ/kg 8-12 saat ara ile 1-3 doz (tek uygulamada maksimum 100 İÜ/kg, günlük maksimum doz 200 İÜ/kg).

- Bazı hastalar bir ajana diğerine göre daha iyi yanıt verir. Eğer hemostaz sağlanamazsa ardışık (sequential) tedaviye geçilebilir (6 saatte bir 90 µg/kg rFVIIa, 6 saatte bir 50 Ünite/kg aPCC). Böylece 24 saatlik uygulamada 3 saatte bir hasta dönüşümlü olarak rFVIIa ya da aPCC alır. Tromboz riski ve YDP riski yüksek olduğu için deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

- Emicizumab sadece profilaksi için onay almıştır. Emicizumab profilaksisi altında olan kanamalarda trombotik mikroanjiyopati riskinden dolayı aPCC yerine öncelikle rFVIIa ile tedavinin tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak, rFVIIa kullanımında, daha önceden tromboz riski olan hastalarda (derin ven trombozu öyküsü, sigara, obezite, enflamasyon, kronik enfeksiyon) akut ST yüksekliği olmayan kalp krizi ve pulmoner emboli riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Emicizumab altında akut kanama atağı rFVIIa'ya cevap vermez ise aPCC dikkatli kullanılabilir. Bir defada kullanılan doz 50 İÜ/kg ve günlük doz 100 İÜ/kg'yi geçmemelidir.

b) İnhibitörlü hemofili B'de gelişen kanamalarda:

• Hemofili B'de düşük cevaplı inhibitör varsa; %50 hastada alerjik reaksiyon gelişebildiği için yakın takiple faktör IX verilebilir, ancak hastanın anafilaksi öyküsü varsa FIX verilmez.

• APCC, FIX içerdiği ve anafilaktik reaksiyona sebep olduğu için öncelikle önerilmez.

• Kanama sırasında rFVIIa verilir.

• İnhibitörlü Hastada Cerrahi ve İnvaziv İşlemler:

• Planlı girişimler öncesi her hemofili hastasında hemofili tipinden bağımsız mutlaka inhibitör bakılmalıdır.

• Düşük cevaplı inhibitörü olan hastalarda daha sık ve yüksek doz FVIII uygulaması, FVIII düzey takibi ile yapılabilir.



- Yüksek titrede inhibitörü olan ya da düşük titrede inhibitörü olup FVIII'e cevap vermeyen hastalarda bypass edici ilaçlar (rFVIIa ya da aPCC) kullanılabilir.

- Cevabın yeterli olmadığı hastalarda ardışık rFVIIa ve aPCC tedavisine geçilebilir.

- İnvaziv işlemin ağırlığına ve hastanın bypass edici ilaca cevabına göre ilk 3-5 gün hemostaz sağlanmalı ve sonrasında doz azaltılarak genellikle 1-3 haftada kesilmelidir.

- Tromboz, kanama ve YDP gelişimi açısından hasta yakın takip edilmelidir. Tedavi cevabı mümkünse trombin oluşum testi gibi viskoelastik testlerle değerlendirilmelidir.

- İnhibitörlü hemofili hasta takibinde mutlaka inhibitörlü hasta konusunda deneyimli merkezlerde cerrahi işlem planlanmalıdır.

- Emicizumab profilaksisi altında yapılacak işlemlerde, düşük yanıtlı inhibitör varsa FVIII verilebilir ya da faktörsüz izlenebilir.

- Yüksek yanıtlı inhibitörde, trombotik mikroanjiyopati riskinden dolayı aPCC yerine rFVIIa ile tedavi tercih edilir. Ancak rFVIIa kullanımında da önceden tromboz riski olan hastalarda akut ST yüksekliği olmayan kalp krizi ve pulmoner emboli riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.

3.1.3. İnhibitörlü hastada profilaksi

- Sık kanaması veya yaşamı tehdit edici kanaması olan inhibitörlü hastalar profilaksi açısından değerlendirilmelidir.

- **aPCC:** Ülkemizde inhibitörlü hastaların profilaksisi için ruhsatı ve geri ödemesi vardır. Haftada 2-3 gün 75-85 İÜ/kg dozunda verilir. Ancak SUT'de haftalık 4500 ünite sınırı ve inhibitör titresini <5 BÜ olunca profilaksi sonlandırılır ibaresi vardır. Düşük titreli yüksek yanıtlı hastalarda, bu durumun belirtildiği yeni bir rapor düzenlenerek 5 BÜ'nün altında da profilaksi tedavisine devam edilebilir (Kılavuz yayımlanma tarihinde yürürlükte olan güncel mevzuata göre). Dozun yeterli olmadığı durumlarda ek rapor ile 6 aylığına haftalık doz yükseltilebilir.



- **rFVIIa:** Ülkemizde profilaksi için geri ödemesi yoktur. Ancak, gereğinde endikasyon dışı onay alınarak bu amaçla kullanılabilir. Literatürde günlük 90-270 µg/kg/gün her gün ya da haftada 3-5 gün verilerek etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır.

- **Emicizumab:** Bispesifik monoklonal antikor olan ve FVIII'i taklit eden Emicizumab'ın, inhibitörlü ve inhibitörsüz Hemofili A'lı hastalarda hem erişkin hem de çocuklarda, kanamaların önlenmesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Profilaksi dozu yükleme döneminde 3mg/kg/doz, haftada bir, 4 hafta boyunca subkütan deri altı) verilir. Sonrasında 1.5 mg/kg/doz haftada bir ya da 3 mg/kg/doz iki haftada bir ya da 6 mg/kg/doz dört haftada bir devam edilir.

- Emicizumab profilaksisi altında FVIII ve FVIII inhibitörü aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) bazlı tek aşamalı ölçümleri etkiler, bu nedenle bovin kromojenik testi kullanılmalıdır.

- Emicizumab profilaksisi alan hastalarda, tromboz, trombotik mikroanjiyopati ve diğer yan etkiler için dikkat edilmelidir. Tromboz riski Emicizumab kesilmesinden 6 ay sonrasına kadar devam edebilir.

- Uzun etkili rVIIa ve diğer faktör dışı tedaviler olan diğer FVIII mimetikler, fitusiran ya da anti-TFPI ilaçları ile klinik çalışmalar devam etmektedir.

3.1.4. İmmün tolerans tedavisi (İTT)

- İnhibitör eradikasyonunun standart tedavisidir. Düzenli ve yüksek doz faktör verilmesinin; T-hücrelerinde anergi, FVIII'e spesifik antikor yapan B-hücre farklılaşmasının inhibisyonu ve anti-idiotipik antikorların oluşmasına neden olarak etkili olduğu düşünülmektedir. İTT ile inhibitörlü ağır hemofili A'da (özellikle iyi risk faktörleri olan hastalarda) %50-80 oranında immün tolerans sağlanabildiği bildirilmektedir, ancak deneyimli merkezlerde uygulanması önerilir.

- İTT'nin 10 BU/mL altında daha başarılı olduğu bildirildiği için, daha önceki eğilimler İTT'ye başlamak için inhibitör titresinin 10 BU/mL altına düşmesinin beklenmesi şeklinde idi. Ancak, yeni yayınların ışığında



İTT'ye titreden bağımsız olarak özellikle sık kanayan hastalarda, bir an önce başlanması önerilir.

- Sağlık uygulama tebliğinde (Kılavuz yayımlanma tarihinde yürürlükte olan güncel mevzuata göre) "11 (on bir) yaşından gün almamış, faktör düzeyi %1 ve altında ve inhibitör titresi de >5 ve ≤ 10 BU/mL olması durumunda yüksek cevaplı inhibitörlü hastalarda haftada 3 kez 50 IU/kg dozunda İTT başlanır" şeklinde ibare vardır. İki kez altışar aylık izin verilmiştir. Ayrıca; İTT için kötü yanıt kriterleri taşıyan hastalarda (inhibitör tanısı üzerinden 5 yıl geçmiş olması veya tepe inhibitör titresinin 200 BU/mL'nin üzerinde olması) İTT'nin kurumca karşılanmayacağı belirtilmiştir.

- Farklı İTT protokolleri (düşük, orta, yüksek doz, Malmö protokolü, haftada bir faktör uygulama ile İTT) bulunmaktadır, aşağıdaki dozlar en çok tercih edilen uygulamalardır:

- Düşük doz İTT (50 Ü/kg/doz, haftada 3 gün),
- Yüksek doz İTT (200 Ü/kg/gün, her gün).

- Her iki dozu karşılaştıran çalışmalarda; son değerlendirmede başarı oranları benzer olmakla birlikte yüksek doz alan grupta 3-6 ay önce inhibitörün negatifleştiği görülmüş, ayrıca düşük doz alan grupta daha sık kanama bildirilmiştir.

- İTT sırasında sık kanaması olan hastada bypass edici ilaçlarla ya da Emicizumab ile profilaksi yapılabilir. Ancak ülkemizde bu konu ile ilgili düzenlemiş mevzuat yoktur.

- İTT sırasında özellikle yüksek doz rejiminde sık infüzyon gerekmede ve damar yolu sorunu olabilmektedir.

- **Uzatılmış yarı ömürlü faktörler ile İTT:** Sınırlı deneyim vardır, az sayıda olguda 100 İÜ/kg/doz, haftada 3 gün kullanımının güvenli ve inhibitör titresinde azalma ile birlikte olduğu bildirilmiştir.

- **İTT'nin etkinliğinin belirlenmesi:** İnhibitör testinin $<0,6$ BU/mL (iki ve daha fazla ardışık aylık ölçümde) olması ve recovery testinin >66 olması ve SYÖ Faktör VIII konsantresi ile 72 saatlik arınma dönemi sonrası yapılan FVIII yarı ömrünün 6 saat üzerinde olması tam başarı,



her 6 ayda bir yapılan ara değerlendirmede inhibitör titresinde $\geq 20\%$ düşme olmaması ise İTT başarısızlığı ya da cevapsızlık, diğerleri kısmi cevap olarak kabul edilir. İTT tedavisinin ilk 3 ayında anamnestik cevaba bağlı inhibitör titresi artabileceği için bu hastalarda ilk değerlendirme 9. ayda yapılmalıdır.

- Tam başarı alınamayan, kısmi cevaplı hastalarda ise maksimum 33. ayda İTT'nin sonlandırılması önerilir (İTT tedavisinin sonlandırılması için yurtdışında bildirilen uygulama yöntemidir, ülkemizde 6+6 ay geri ödeme verilmiştir.)

- İnhibitörlü hemofili B'de İTT ile ilgili yeterli veri yoktur. Yüksek cevaplı inhibitörü olan hemofili B'li hastalarda İTT kararı alınırken anafilaksi riski, İTT kesilse dahi geri dönüşsüz nefrotik sendrom, tedavi başarısının hemofili A'ya göre çok daha az olduğu dikkate alınarak karar verilmelidir. İmmünosupresif tedavilerle birlikte İTT uygulanan inhibitörlü hemofili B hastalarında daha iyi sonuçların alındığı bildirilmektedir.

- İnhibitörlü hafif-orta hemofili A'lı hastalarda da İTT başarısı düşüktür, bazı hastalarda inhibitörün spontan kaybolma ihtimali olabileceği için yakın izlem ya da gereğinde immünosupresif tedavi ile birlikte İTT, sadece İTT uygulamasına göre seçenekleri oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.
3. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. Haemophilia. 2018 Mar;24(2):186-197.
4. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Lambert T, Morfini M, Zupančič-Šalek S, Santagostino E. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Eur J Haematol. 2019;102:111-122.



5. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesner R, Petrini P, Platokouki H, Altisent C, Oldenburg J, Nolan B, Garrido RP, Mancuso ME, Rafowicz A, Williams M, Clausen N, Middelburg RA, Ljung R, van der Bom JG. PedNet and Research of Determinants of INhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121:4046-4055.
6. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavad S, Varadaraja R, Karimi M, Manghani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Gonzalez ACS, Mahlangu JN, Boix SB, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Arellano VS, Kobrinsky NL, Majumda S, Garrido RP, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanon E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Bravo AP, Aguilera RP, Prezotti A, Schmitt K, Wicklund BM, Zulfikar B, Rosendaal FR. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2054-2064.
7. Unuvar A, Kavakli K, Baytan B, Kazanci E, Sayli T, Oren H, Celkan T, Gursel T. Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2008;14:315-322.
8. Hay CR, DiMichele DM; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-1344.
9. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Mahlangu J, Kruse-Jarres R, Wang M, Uguen M, Doral MY, Wright LY, Schmitt C, Levy GG, Shima M, Mancuso ME. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134:2127-2138.
10. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25:789-796.
11. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, et al. Future of Immunotolerance Treatment Group. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25:676-684.
12. Carcao M, Goudemand J. Inhibitors in hemophilia: A primer. WFH Treatment of Hemophilia Series No: 7. World Federation of Hemophilia, 2018.
13. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1935-1939.
14. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia*. 2018;24:186-197.



3.2. ERİŞKİNDE EDİNSEL HEMOFİLİ A TANI VE TEDAVİSİ

3.2.1. Tanım

• Edinsel hemofili A (EHA) daha önceden hemostaz sistemi normal olan bireylerde, Faktör VIII'e (FVIII) karşı gelişen otoantikör (inhibitör) sonucu FVIII'in işlevinin inhibisyonuna bağlı nadir görülen bir kanama hastalığı olarak tanımlanır.

• Diğer pıhtılaşma faktörlerine karşı inhibitör gelişimi ise oldukça nadirdir.

3.2.2. Sıklık ve etiyoloji

- İki grupta sıklığı artmıştır: Gebelik ile ve yaş ile ilişkili (>60 yaş).
- Sıklığı yaşla birlikte artar. Altmış dört yaştan küçük olgularda yıllık sıklık milyonda 0,3, 65-84 yaş aralığındaki olgularda milyonda 9 iken, 85 yaştan büyük olgularda milyonda 15 olarak bildirilmektedir.
- Basit bir yumuşak doku kanamasından, uzuv kayıplarına ve ölüme kadar değişen morbidite ve mortalite yüksekliği gösteren bir tablodur. Ölüm oranları olgu serilerine göre değişmekle birlikte %9-22 arasındadır.
- İnhibitör (otoantikör) oluşumuna yol açan neden, hastaların yaklaşık yarısında saptanamaz (idiyopatik). Diğer hastalarda ise sıklık sırasına göre altta yatan aşağıdaki hastalıklar yer alır:
 - Kolajen-vasküler (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis) ve diğer otoimmün hastalıklar (yaklaşık %16-18),
 - Habis kan hastalıkları (kronik lenfositik lösemi, Hodgkin dışı lenfoma, multipl miyelom, Waldenström makroglobulinemisi, miyelodisplastik sendrom, miyelofibroz, eritrolösemi gibi),
 - Solid tümörler (prostat, akciğer, kolon, mide, baş-boyun, serviks, meme, böbrek tümörleri, melanom gibi),
 - Gebelik, özellikle doğum sonrası dönem, 1 yıla kadar (yaklaşık %10),



- İlaç reaksiyonları (penisilin ve türevleri, sülfon grubu antimikrobiyal ajanlar, fenitoin, metil dopa, kloramfenikol, interferon alfa, fludarabin, levodopa, klopidoğrel gibi) (yaklaşık %3),

- Deri hastalıkları (psoriazis, pemfigus gibi),

- Enfeksiyon ve aşılama (*M. pneumoniae*, hepatit B, hepatit C enfeksiyonu, influenza aşılması),

- Solunum sistemi hastalıkları (astım, KOAH gibi).

3.2.3. Klinik tablo

• Edinsel hemofilinin, kalıtsal hemofiliden belirgin farklılıkları vardır. Bu farklı özellikler Tablo 3.2.1’de verilmiştir. Kendisinde ve ailesinde kanama eğilimi öyküsü bulunmayan hastalarda aşağıda belirtilen klinik bulguların varlığında EHA’dan şüphelenilmelidir.

- Purpura (yaygın ekimoz), hematoma ve yumuşak doku kanaması (%80 hastada). Hemartroza nadir rastlanır.

- Cerrahi işlem sonrası uzun süreli kanama, doğum sonrası uzamış kanama

- Periton arkası kanama

- Sindirim sistemi ve ürolojik kanama

- Nöro-vasküler sorunlar yaratan kompartman sendromu

• Klinik tablo FVIII ve inhibitör titresi ile bir korelasyon göstermez.

• Kanama bulgusu olmadan sadece laboratuvar bulgusu ile de EHA’dan şüphelenilebilir.

• Hastaların şikayetlerinin başlamasından tanı anına kadar olan süre gecikebilir. Bu nedenle kanamalı veya kanamasız EHA şüphesi olan veya tanısı alan bir hasta için bir hematoloji merkezine danışılmalı ve gerektiğinde hasta bekletilmeden bu merkeze gönderilmelidir.



Tablo 3.2.1. Edinsel ve kalıtsal Hemofili A'nın farklı özellikleri		
	Kalıtsal hemofili	Edinsel hemofili
Sıklık (yıl)	1/10,000	Çocuklarda 0,045/milyon; Erişkinlerde 1,5/milyon
Patofizyoloji	F8 geninde bozukluk	FVIII'e karşı gelişen otoantikör
Tanı anında hasta yaşı	Genellikle çocuk	Genellikle ileri yaşta, gebelikle ilişkili olaylarda genç yaşta
Aile veya bireysel öykü	Var	Yok
Altta yatan hastalık	Yok	Var*
Kanama yeri	Eklem ve kas içi	Yumuşak doku, deri ve mukoza
Klinik bulguların ağırlığı	Faktör düzeyi ile ilişkili	Faktör veya inhibitör düzeyi ile ilişkili değil
FVIII düzeyi	Çok düşük	Orta veya hafif düzeyde düşüklük
İnhibisyon kinetiği	Tip 1, tam inhibisyon	Tip 2, doğrusal olmayan inhibisyon nedeniyle artakalan FVIII saptanabilmektedir
*Otoimmün hastalıklar, habis hastalıklar, ilaç reaksiyonları, deri hastalıkları vb.		

3.2.4. Laboratuvar tanısı

• Daha önceden hemostaz sistemi normal bir bireyde ani ortaya çıkan kanama varlığında veya kanama olmaksızın PZ normal ve aPTZ'si uzamış bulunan (ör: cerrahi öncesi) olgularda EHA'nın laboratuvar araştırması yapılmalıdır.

• APTZ'nin normalin üst sınırından ≥ 4 saniye olması aPTZ'de uzama olarak tanımlanır. PZ ve TZ'nin normal bulunduğu, tek başına aPTZ uzamasının saptandığı durumlarda, bir sonraki aşamada karışım testi yapmak gerekir.

• Normal havuzlanmış plazma ile hasta plazması 1:1 oranda karıştırılarak aPTZ değerinde düzelme olup olmadığına bakılır. aPTZ'de %50'den fazla düzelme olmaması inhibitör varlığını düşündürür.

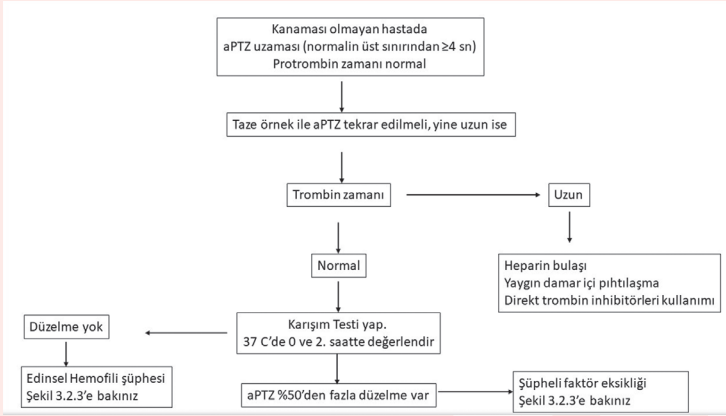


- Kanaması olmadan tek başına aPTZ uzaması saptanan olgularda eğer lupus anti-koagülanı (LA) varsa FVIII düzeyinde düşüklük görülebilir ve yanlışlıkla EHA tanısı konabilir. LA ile ayırıcı tanı bu nedenle dikkatlice yapılmalıdır. LA ayırıcı tanısı için kaolin pıhtılaşma zamanı ve dilüe (seyreltilmiş) Russell'in yılan zehir testi (DRVVT) yapılması zorunludur.

- APTZ'nin normal sınırlarda olduğu durumlarda klinik olarak şüphe duyuluyorsa, mutlaka FVIII düzeyine bakılmalı ve faktör düzeyi düşük ise inhibitör tayini yapılmalıdır.

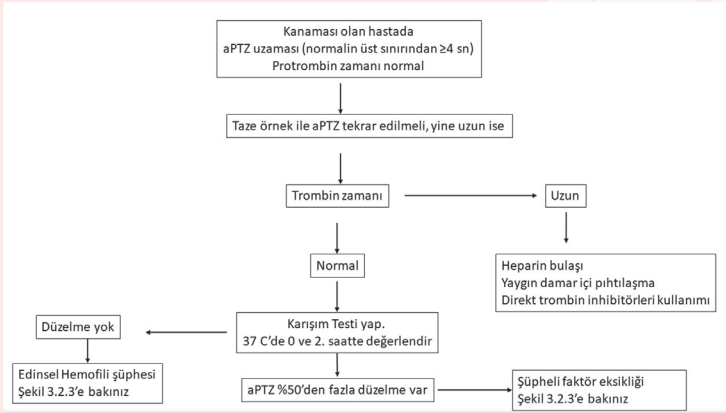
- Bu aşamadan sonra inhibitör titresi için modifiye Bethesda testi yapılmalıdır. Bethesda testi FVIII'e karşı gelişmiş tip 1 kinetik inhibisyon gösteren alloantikörlerin saptanması için geliştirilmiştir. Oysa EHA'da FVIII'e karşı gelişmiş otoantikörler tip 2 inhibisyon kinetiği özelliğinde doğrusal olmayan bir inhibisyon yaptıklarından, Bethesda yöntemi ile ölçülen inhibitör titresi tabloyu tam olarak yansıtmayabilir. Bu durum gözden kaçırılmamalıdır. Laboratuvar tanısında kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi Şekil 3.2.1, 3.2.2 ve 3.2.3'de verilmiştir.

- Klinik şüphe olduğunda, aPTZ uzaması saptanamasa bile faktör düzeyi ölçülmelidir. FVIII düzeyi klasik hemofilide olduğu gibi çok düşük değildir. Von Willebrand hastalığı dışlandıktan sonra FVIII düşüklüğü EHA'yı işaret eder. LA varlığında faktör düzeylerinin yalancı düşük çıkabileceği unutulmamalıdır.



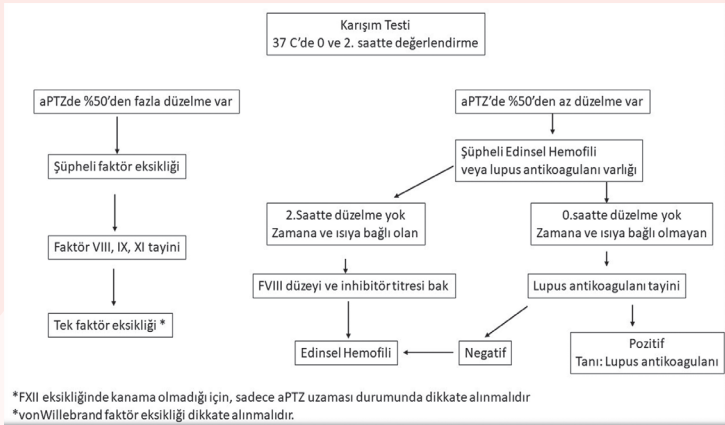
Şekil 3.2.1. Kanaması olmayan hastada yaklaşım

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı



Şekil 3.2.2. Kanaması olan hastada yaklaşım

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, FVIII: Faktör VIII



Şekil 3.2.3. Edinsel hemofili A'da karışım testi sonrası kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, FVIII: Faktör VIII, FIX: Faktör IX, FXI: Faktör XI, FXII HMWK: Faktör XII Yüksek molekül ağırlıklı kininogen

3.2.5. Tedavi

• EHA tanısı almış bir hastanın izlem ve tedavisinin bir hematoloji merkezinde yapılması gereklidir. Tedavi üç ana bölüme ayrılmaktadır:

- a) Kanama atağının durdurulması
- b) İnhibitörün yok edilmesi (immünosupresif tedavi)
- c) Varsa, altta yatan hastalığın tedavisi

• Akut kanama atağının tedavisi ile birlikte inhibitörü yok etme tedavisine de eş zamanlı başlanmalıdır.

• Hastanın travmadan ve yaşamsal tehdit olmadığı sürece girişimsel işlemlerden uzak tutulması gerekir.

a) Akut kanama ataklarının tedavisi

• Tanının ilk haftası içinde görülen erken ölümler sindirim sistemi ve akciğer kanamasına bağlıdır. Geç dönem ölüm nedenleri ise kafa içi ve periton arkası kanamalıdır.



- İnhibitör yok edilemediğinde, tanıdan sonraki ilk 5 ay içinde ölümcül kanama oranı yüksektir. Kanamaların tanısında klinik değerlendirme ile görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kanamanın şiddetini değerlendirmede hastanın hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerleri bazen görüntülemekten daha yararlı olabilmektedir.

- Akut kanamalı hastanın tedavisine ivedilikle başlanmalıdır. Tedaviye başlarken FVIII düzeyi ve inhibitör titresinin önemi yoktur.

- Birinci basamakta kanamayı durdurmak için inhibitörü bypass edici ilaçlar kullanılmalıdır (Tablo 3.2.2). Bypass edici ilaçların kullanımı ile ilgili basamaklı kullanım yöntemi Şekil 3.2.4'te verilmiştir. İnhibitör titresinin 5 Bethesda ünitesinin (BÜ) altında ve üstünde olmasına göre başlanması gereken ilaçlar farklı olabilmektedir.

- Düşük titrelerde desmopressin veya yüksek doz FVIII verilebilir. Ancak hastanın klinik tablosunun şiddeti inhibitör titresi ile iyi bir korelasyon göstermediğinden düşük titreli hastaların tedavisinde ilaç seçerken klinik tablo gözden kaçırılmamalıdır.

- İnhibitör titresinin 5 BÜ'den büyük olduğu durumlarda, aktive rekombinant FVII (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleks konsantresinin (aPCC) inhibitörü bypass edici ilaç olarak ilk basamakta kullanılması önerilir.

- Bu ilaçların dozu ve kullanım süreleri inhibitörlü klasik hemofili hastalarından elde edilen verilere göre kararlaştırılmıştır. Kullanım süreleri konusunda da bir fikir birliği yoktur. Kanamanın şiddetine ve yerine göre tedavi süresi en az 24-72 saat olmalıdır. Ancak tedavi süresi olgudan olguya değişiklik gösterdiğinden kanama duruncaya kadar devam edilmesi önerilir.

**Tablo 3.2.2. Edinsel hemofili A akut kanama tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri**

İlaçlar	Doz	Doz aralığı	Süre
rFVIIa	90 µg/kg	2-3 saatte bir, bolus İV.	Hemostaz sağlanıncaya kadar
aPCC	50-100 IU/kg (Maksimum günlük doz 200 IU/kg)	8-12 saatte bir 30-45 dakikada İV.	Hemostaz sağlanıncaya kadar
Desmopressin*	0,3 µg/kg (en fazla 30 µg)	Tek-2 doz, İV.	Düşük inhibitör titresi varlığında, hafif-ciddi olmayan kanamalarda

*Desmopressin edinsel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilir.

İV: İntravenöz, FVIII: Faktör VIII, aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantresi

• Rekombinant FVIIa'nın, 2-3 saatte bir 90 µg/kg, hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. APCC'nin ise, her 8-12 saatte bir, 50-100 IU/kg hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. APCC'de günlük toplam doz en fazla 200 IU/kg olmalıdır (Her iki ajan için öneri kanıt düzeyi 1B'dir).

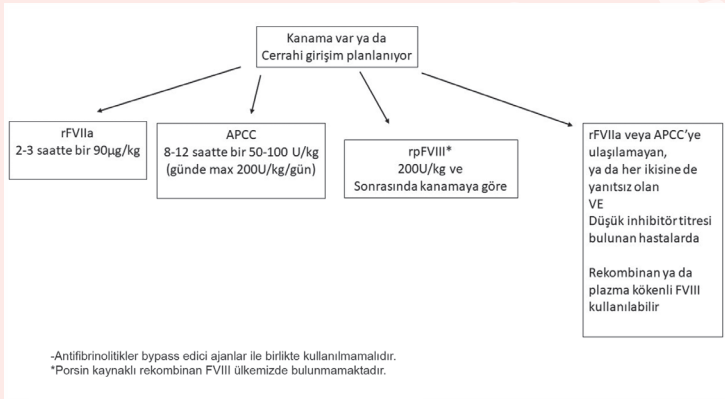
• Bu iki ilacın da en önemli yan etkisi tromboembolik olaylardır. Klasik hemofilide trombotik olay sıklığı fazla olmamasına rağmen EHA'da durum daha farklıdır. EHA olguları, gebelik dışında, genellikle ileri yaşta ve sigara içimi, hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sık görüldüğü bir hasta grubudur. Klasik hemofilide tromboemboli sıklığı %1'in altında iken, EHA'da bu oranın daha yüksek olabileceği dikkatten kaçmamalıdır.

• Her iki ilacın da etkililik ve güvenilirliğini değerlendirecek, geçerliliği kanıtlanmış bir laboratuvar izlem yöntemi tanımlanmamıştır. Ancak trombin oluşum testi ve tromboelastografi yöntemleri umut verici olup, geliştirilmeleri gerekmektedir.

• Rekombinant porsin Faktör VIII (susoctocog alfa): Ülkemizde henüz piyasada olmamakla birlikte, <20 BÜ inhibitör titresi olan ve hafif-



şiddetli kanaması olan edinisel hemofili hastalarında yapılan çalışmada 200 U/kg başlangıç dozu ile uygulanmış, doz aralığı klinik yanıt ve FVIII düzeyine göre (ciddi kanamada >%80 ve diğer kanamalarda çukur düzey %50 hedeflenerek) belirlenmiştir, 24. saat sonrasında %50 hastada etkin bulunmuştur. Dünya Hemofili Federasyonu tarafından kanıt düzeyi 1B olarak, edinisel hemofilide önerilmektedir.



Şekil 3.2.4. Kanama varlığında ya da cerrahi planlanan hastada yaklaşım.

rFVIIa: Rekombinant faktör VIIa, APCC: Aktive protrombin kompleks konsantresi, rpFVIII: rekombinant porsin kaynaklı FVIII

- Tedavinin etkinliği hematoma oluşturduğu ağrı, hematoma boyutlarının görüntülenmesi, Hb/Hct düzeyleri ile değerlendirilir. Kanamanın ve transfüzyon ihtiyacının devam etmesi, transfüzyona rağmen Hb değerlerinin değişmemesi veya azalması, hematoma boyutlarının artması, tedaviye rağmen hematoma ağrısının azalmaması ve 48 saatlik tedaviye rağmen bulguların değişmemesi tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır.

- Tedavi başarısızlığında bypass edici ilacın değiştirilmesi önerilir. Her iki bypass edici ilacın birlikte/ardışık kullanımı tromboemboli komplikasyonu nedeniyle önerilmez.



- Anti-fibrinolitik ilaçların bypass edici ilaçlarla birlikte kullanımı tartışmalıdır. Traneksamik asit ile aPCC'nin birlikte kullanımı önerilmez. RFVIIa ile traneksamik asit mukoza kanamalarında kullanılmaktadır, ancak tromboembolik olaylar nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

- Faktör VIII konsantreleri ve desmopressin: Faktör VIII içeren konsantreler yalnızca diğer bypass edici ilaçların yokluğunda önerilir. Desmopressin ile yaşlı hastalarda volüm yükü, kalp yetersizliği, hiponatremi gelişebileceğinden, ileri yaşlı hastalarda kullanılmamalıdır.

b) İnhibitör yok etme tedavileri (immünosupresif tedavi)

- İmmünosupresif tedavinin temel amacı inhibitörün yok edilmesi ve kanama tekrarının engellenmesidir.

- Çocuklarda, doğum sonrası dönemde ve ilaçla ilişkili olgularda spontan remisyon görülebilmektedir (%3). Ancak hangi olgularda inhibitörün kendiliğinden kaybolabileceğini önceden kestirmek mümkün olmadığından, bu olgular da yüksek kanama riski altındadırlar. İmmünosupresif tedaviye tanı konulur konmaz acilen başlanmalıdır.

- Kullanılan ilaçların etkililik ve güvenilirliği ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

- En sık uygulanan ilk basamak tedavi ilacı prednizolondur. Tek başına, 1 mg/kg/gün prednizolon önerilir. Bazı olgularda prednizolonun siklofosfamidle birlikte kullanımı da önerilmektedir. Geriye dönük çalışmalardan elde edilen verilere bakıldığında prednizolonun siklofosfamid ile birlikte kullanımının, tek başına prednizolona üstünlüğü gösterilememiştir. Bu durumda yan etkiler göz önüne alınarak önce tek başına prednizolon kullanımı, 3 hafta sonra yanıt alınmaz ise, birlikte kullanım gündeme gelmelidir. Prednizolonun 3 hafta kullanımı sonrası değerlendirme yapılmalıdır. Yanıt varsa 4-6 haftaya tamamlanmalıdır.

- Siklofosfamid eklenecekse, ağızdan 1-2 mg/kg dozda verilmelidir. Siklofosfamid yaklaşık toplam 6 hafta kullanılmalıdır. Birinci basamak immünosupresif tedavi başarısız olur ise ya da kontraendike ise rituksimab kullanılabilir (Şekil 3.2.5).



• Yanıt ölçütleri olarak klinik değerlendirme, FVIII düzeyinde artma ve inhibitör düzeyinde azalma kabul edilmektedir. Üç hafta sonra bildirilen ölçütlerde beklenen yanıt olmaz ise ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. Kortikosteroidle remisyona girme süresi yaklaşık 5 haftadır. İzlem haftalık yapılmalı, izlem sırasında aPTZ, FVIII aktivitesi ve inhibitör düzeyi saptanmalıdır. Yanıt alınan olgularda izlem 15 günde bir yapılmalıdır.

• İmmünoadsorpsiyon ve plazmaferez yöntemi ile inhibitör uzaklaştırma işlemi yaşamı tehlikeye sokan durumlarda denenebilir.

• İnhibitörü uzaklaştırma amacıyla yüksek doz immünoglobulin (iViG) tedavisi önerilmez.

• Kanaması olmayan ancak başka nedenle aPTZ uzaması saptanmış olgularda edinsel hemofili tanısı konmuşsa morbid ve mortal olabilen kanama atakları görülebileceğinden hemen immünosupresif tedaviye başlanmalıdır.

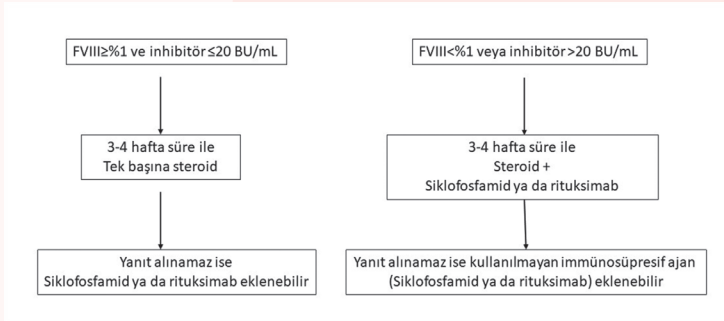
• Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi edinsel hemofilide de kortikosteroid ve immünosupresif ilaçlarla yanıt alınamayan hastalarda anti-CD20 monoklonal kimerik antikoru olan rituksimabın kullanılması önerilir. Ancak bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar olmadığından veriler olgu serilerinden elde edilmiştir. Haftada bir, toplam dört kez 375 mg/m² dozunda kullanılır. Steroid ve/veya siklofosfamid ile birlikte kullanıldığında başarı şansı artmaktadır.

• İmmünosupresif tedavi sonrası inhibitörün tam olarak yok edilmesi inhibitör titresinin <0,6 BU/mL ve FVIII aktivitesinin %50'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Tam yanıt alınan hastaların nüksünü saptayabilmek için izlem göstergeleri ve kontrol aralıkları Tablo 3'te verilmiştir. İmmünosupresif tedavi kesildikten sonra nüks oranı yaklaşık %20 oranında olup, ortalama 7-9. ayda (1 hafta-14 ay) görülmektedir.

• İnhibitör yok etme tedavisinde kortikosteroid ve diğer immünosupresif ajanların seçimi konusunda aşağıdaki algoritma uygulanabilir.



- Faktör VIII düzeyi 1 IU/dL ve üstünde olan ya da inhibitör titresi 20 BU ve altında olan hastalara ilk aşamada 3-4 hafta süresince kortikosteroid tedavisi,
- Bu sürede yanıt alınamazsa bir sitotoksik ilaç ya da rituksimab tedavisinin eklenmesi,
- FVIII düzeyi 1IU/dL altında olan ya da inhibitör titresi 20 BU üzerinde olan hastalara ise ilk aşamada kortikosteroide ek olarak bir sitotoksik ilaç ya da rituksimab tedavisinin de başlanması,
- Bu ilk tedaviye cevap alınamayan hastalara ise ikinci basamak olarak, birinci basamakta kullanılmayan ilacın (sitotoksik ya da rituksimab) tedaviye eklenmesi önerilir (Şekil 3.2.5).



Şekil 3.2.5. İnhibitör yok etme (Eradikasyon) tedavisi

FVIII: Faktör VIII

- **Tromboprofilaksi:** Tromboz, kardiyovasküler olaylar %6-7 hastada bildirilmektedir. Bu nedenle kanaması olmayan Faktör VIII düzeyi normale dönen hastalarda endikasyonu varsa, tromboprofilaksi önerilmektedir. Antitrombositer ilaç endikasyonu bulunan durumlarda ya da oral antikoagülan tedavi gerektiren durumlarda Faktör VIII normale döner dönmez tedavilere tekrar başlanmalıdır.



3.2.6. Çocuklarda edinsel hemofili

- Erişkinlerde 1,5/milyon sıklığında olan edinsel hemofilinin çocuklarda sıklığı yaklaşık 0,045/milyon olarak verilmektedir.
- Kanama fenotipi ve immünosupresyon yanıtı erişkine benzemekle birlikte, prognoz genellikle erişkinden daha iyidir, inhibitörler daha çabuk ve daha fazla oranda kaybolur. Spontan tam remisyon ihtimali de yüksektir, semptom vermeden seyredebilir.
- Oldukça kısıtlı sayıdaki yayınlara göre; çocuk hastalarda immünosupresif tedavi kararının hemen alınmaması, hastanın takibine ve kanama bulgularının varlığına göre karar verilmesi önerilmekle birlikte bu tedavinin eklenmesi gereken olgular da gözden kaçırılmamalıdır, hasta bazında ve zamanında karar verilmelidir.
- En yüksek remisyon oranı enfeksiyonla ya da antibiyotik kullanımı ile birtiktelik gösteren olgularda elde edilmiştir (%100).
- Literatürde, edinsel hemofili tanılı gebe annelerden doğan bebeklerde (5 olgu), antikorların bebeğe geçişine bağlı olarak kafa içi kanama gelişimi bildirilmiştir (3 bebek asemptomatik iken). Bu dönemdeki olguların bebekleri daha dikkatli değerlendirilmelidir.

3.2.7. Sonuç

- Edinsel hemofili nadir görülen ancak morbidite ve mortalitesi yüksek bir tablodur. EHA'da en önemli sorun tanının geç konulması ve hastaların genellikle hematoloji dışı kliniklere yatırılmış olmasıdır. İlgili hekimlerin bilgi ve farkındalık düzeyinin artırılması ve hastaların ivedilikle hematoloji bölümlerine danışılması gerekmektedir. Bu kılavuzun temel amacı bu konuda farkındalığın artırılması, ilgili hekimlerin ellerinde kolay uygulanabilir güncel bir belgenin bulunması ve uygulamaların belli bir standart içinde yapılmasının sağlanmasıdır.



KAYNAKLAR

1. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Lévesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010;3:161.
2. Sood SL, Kessler CM. Acquired inhibitors to factor VIII. In: Lee C, Berntop E, Hoots K, (eds). 2nd. Textbook of Hemophilia. Wiley-Blackwell Publication, Oxford UK, 2010:81-87.
3. Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991;2(Suppl1):7-10.
4. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano MEM, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94:566-575.
5. Giangrande P. Acquired hemophilia. *WFH Treatment of Hemophilia Monograph Series* 2005;38:1-8.
6. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol*. 2010;148:183-194.
7. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:606-611.
8. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Minno GD, d'Oiron R, Salaj P, Jiménez-Yuste V, Huth-Kühne A, Giangrande P. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105:1791-1801.
9. Franchini M, Schiavulli M, Liunbruno GM. Hemostatic therapy as a management strategy for acquired hemophilia: what does the future hold? *Expert Rev Hematol*. 2021;14:263-270.
10. Thachil J. Potential Clues to the Pathogenesis of Acquired Hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2021 Mar 1. doi: 10.1055/s-0040-1722294. Epub ahead of print. PMID: 33647996.
11. Dolan G, Benson G, Bowyer A, Eichler H, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Ljung R, Pollard D, Santagostino E, Šalek SZ. Principles of care for acquired hemophilia. *Eur J Haematol*. 2021 Feb 1. doi: 10.1111/ejh.13592. Epub ahead of print. PMID: 33527471. 1



3.3. HEMOFİLİ HASTALARINDA EŞLİK EDEN SORUNLARIN YÖNETİMİ

3.3.1. Hemofili hastalarında eşlik eden sorunlar

• Hemofili izlem ve tedavisindeki ilerlemeler hemofili hastalarının beklenen yaşam süresinin uzamasını sağlamıştır. Bununla birlikte başta kardiyovasküler, metabolik, renal hastalıklar ve habis hastalıklar olmak üzere çeşitli eşlik eden sorunlar artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunlar ilgili branşlar ile iş birliği halinde kanama riski gözetilerek yönetilmelidir. Cerrahi-girişimsel işlemler dışı klinik tablolarda uygulanacak faktör doz ve sıklığı Tablo 3.3.1’de verilmiştir.

A- Hemofili ve kanser

• Hemofili hastalarında genel popülasyona benzer şekilde yaşla birlikte kanser sıklığı artmaktadır.

• Yaşlı hemofili hastalarında özellikle virüs ilişkili (HIV) Hodgkin dışı lenfoma, bazal hücreli karsinom, Kaposi sarkomu ve HCV ilişkili hepatoselüler karsinom sıklığı artmıştır.

• Kanser tanısı konulmuş hemofili hastalarında kanama sıklığını artıran faktörler; girişimsel tanı ve tedavi uygulamaları ve kemoterapi/radyoterapi ilişkili trombositopenidir. Bu hastalarda güvenli trombosit sayısı bilinmemektedir.

• Son çalışmalar ciddi kanamaların önlenmesi için trombosit sayısı 50.000/mm³’ün altında olduğunda trombosit replasmanı yapılmasını önermektedir.

• Trombositopeni tek başına tromboz oluşumundan koruyucu değildir.

• Yüksek tromboz riskli habis hastalığı olan hastalarda eksik olan faktörü uygun dozda yerine koyduktan sonra tromboprofilaksi düşünülmelidir.

• Hemofili hastalarının yaşlarına uygun kanser taraması yapılması önerilir.



- Kanser tanı ve tedavisinde kanama riskini en az düzeye indirecek şekilde faktör yerine koyma tedavisi önerilir.
- Kemoterapi ve/veya radyoterapi ilişkili ciddi uzun süreli trombositopeni durumunda yerine koyma (replasman) tedavisine devam edilmesi önerilir.
- Girişim yapılacağına gerekli faktör düzeyi için "2.4.3 Girişimsel İşlemlerle İlişkili Özel Durumlar" bölümüne bakınız.
- Hemofili hastalarında kanser tedavisi genel popülasyona önerildiği şekilde yapılmalıdır.
- İnhibitörlü olmayan hemofili olgularında kansere yönelik venöz trombotik profilaksi kararları hastanın kişisel kanama ve tromboz riski değerlendirilerek belirlenmelidir.
- Venöz trombotik profilaksi uygulanan hastalarda faktör düzeyleri tromboz riskini artırmayacak şekilde dikkatlice izlenmelidir.

B- Kardiyovasküler hastalıklar

• **Atrial fibrilasyon:** Non-valvüler atriyal fibrilasyon (NVAf) genel popülasyona benzer şekilde en sık görülen aritmidir. Hemofilinin NVAf ilişkili tromboembolik komplikasyonlarından koruyucu olduğu ile ilgili hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Kardiyoversiyonun gerekliliğine kardiyoloji uzmanıyla birlikte karar verilmelidir. Sol atriyal appendiks oklüzyonu kanama ve kardiyak emboli riski yüksek hastalarda bir seçenek olabilir. Kanama diyatezi olmayan hastalarda atriyal fibrilasyonda antikoagülan tedavi kararları hastanın kişisel inme riski (CHA_2DS_2VASc skoru) ve beklenen kanama riski (HAS-BLED skoru) değerlendirilerek alınmaktadır. Ancak bu skorlamaların hemofili hastalarında aynı şekilde kullanılabilirliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

- Hemofili hastalarında AF tedavisi bu konuda deneyimli hematoloji ve kardiyoloji hekimlerince yapılmalıdır.

- AF'si olan ağır ve orta hemofili hastalarında tedavi, bazal faktör VIII/IX düzeyleri, CHA_2DS_2VASc ile hesaplanan inme riski ve HAS-BLED skoru ile beklenen kanama riski temel alınarak yönetilmelidir. Eğer



inme riski kanama riskine göre daha düşük ise antikoagülan tedaviden kaçınılması önerilir.

- Antitrombotik tedavi gereken hemofili hastalarında HAS-BLED skoru ≥ 3 olması kanama riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.

- Özellikle uzun dönem yerine koyma tedavisinin uygulanabilir olmadığı kanama ve tromboemboli riski yüksek AF'li hemofili hastalarında atriyal appendiks oklüzyonu önerilir.

- Non-valvüler AF'ye bağlı inme riski kanama komplikasyonlarına göre daha yüksek olan hastalarda antikoagülan kullanımının dikkatle değerlendirilmesi önerilir.

- Direkt oral antikoagülan ilaçlar ile Warfarin arasındaki seçimde yerel protokollere, antidotların ulaşılabilirliği ve yeterli dip faktör düzeylerinin sürdürülebilirliği göz önüne alınmalıdır. Tedavi kararı kardiyoloji uzmanı konsültasyonu ile bireyselleştirilmelidir.

- Kanıta dayalı veri kısıtlılığına rağmen AF nedeniyle antikoagülan kullanan hemofili hastalarında dip faktör düzeyinin $\geq 15-30$ IU/dL tutulması önerilmektedir. Hastanın farmakokinetik profiline göre tedavi kişiselleştirilebilir.

- İnhibitörlü hemofili hastalarında antitrombotik tedavi kontraendikedir.

• **Venöz tromboembolizm (VTE):** Hemofili hastalarında kalıtsal trombofili bulunsa bile spontan VTE nadir görülen bir durumdur. Bununla birlikte cerrahi müdahalelerle ilişkili (total kalça ve diz replasmanı veya kanser nedeniyle yapılan majör abdominal cerrahi) VTE olguları bildirilmiştir. Bu durumun yüksek doz faktör kullanımı ile hemofili hastalarında mevcut VTE'ye karşı doğal koruyuculuğun azalmasına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bypass edici ilaçlarla yoğun tedaviler VTE gelişim riskini artırmaktadır. Emicizumab ile birlikte aPCC kullanımı trombotik komplikasyonlara (VTE ve trombotik mikroanjiyopati) yol açabilir. Hemofili hastalarında VTE yönetimi ile ilgili kanıta dayalı veriler bulunmamakla birlikte antikoagülan tedavi faktör düzeyleri 15-30 IU/dL üzerinde sürdürülebildiğinde uygulanabilir.



- Yüksek tromboemboli ve kanama komplikasyonu riski taşıyan operasyonlar uygulanacak olan hemofili hastalarında tromboprofilaksi için mekanik yöntemlerin uygulanması önerilir.

- VTE riski nedeniyle farmakolojik profilaksi gereken hemofili hastalarında, genel popülasyonda uygulandığı şekilde antikoagülan tedavinin yeterli düzeyde faktörün yerine konulması ile birlikte verilmesi önerilir.

- İnhibitörlü hemofili hastalarında antitrombotik tedavi kontraendikedir.

• **Koroner arter hastalığı:** Hemofili hastalarında genel popülasyona benzer oranda ateroskleroz gelişebilmektedir. Buna karşın genel popülasyona göre kardiyovasküler mortalite daha düşüktür. Erişkin ve yaşlı hemofili hastalarında profilaksinin yaygınlaşmasının kardiyovasküler mortalite üzerine etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Hafif, orta ve ağır hemofili olgularında iskemik kalp hastalıkları gelişebilir. Bu olguların yönetimi kardiyoloji uzman hekimi ile tam uyum içerisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımla yönetilmelidir. Hemofili hastalarının izlem ve tedavisini üstlenen hekimler hastaları kardiyovasküler risk yönünden bilgilendirmeli ve risk azaltıcı önlemleri (sigarayı bırakma, egzersiz, obezitenin önlenmesi, hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrolü) almaları için teşvik etmelidir.

- Hemofili hastaları genel popülasyona benzer şekilde kardiyovasküler risk faktörleri yönünden taranmalıdır.

- Kardiyovasküler hastalık tanısı almış inhibitörsüz hemofili hastaları uygun faktör replasmanı ile birlikte genel popülasyona benzer şekilde yönetilmelidir. Kişisel kanama ve tromboz riski göz önünde bulundurulmalıdır.

- Yüksek yanıtı inhibitörü bulunan hemofili hastalarında, tedavi edilmeyen tromboz riskinin kanama komplikasyonlarına göre daha ağır bastığı durumlarda antitrombotiklerin kısıtlı kullanımı önerilmektedir.

- Hemofili hastalarında antiagregan ilaçların kullanımı ile ilgili veri yetersizdir. Hastaların kanama ve tromboz riski açısından dikkatli incelenmesi önerilir.



- Bununla birlikte ikili antiagregan kullanımı sırasında dip faktör düzeyinin $\geq 15-30$ IU/dL, tek ajan kullanıldığında ise ≥ 5 IU/dL olarak sürdürülmesi önerilmektedir.

- Koroner anjiyoplasti yapılacak hemofili hastalarında tedavi dozunda antitrombotik kullanıldığı sürece hedef faktör düzeyi 80-100 IU/dL olacak şekilde sürdürülmelidir. Benzer faktör seviyeleri yara yeri iyileşinceye kadar koroner bypass operasyonu için de geçerlidir.

- Koroner anjiyografide kanama riskini azaltmak için radyal yolun tercih edilmesi önerilir.

- Koroner anjiyoplastinin yapılamadığı ST elevasyonlu myokard infarktüsünde faktör eksikliği tam olarak düzeltildikten sonra (faktör düzeyi 80-100 IU/dL olacak şekilde) kardiyoloji uzmanı ile görüşülerek fibrinolitik tedavi düşünülebilir.

- Kalp kapak replasmanı gereken olgularda biyoprotetik kapak, süresiz antikoagülan tedavi gereksiniminden kaçınmak için ilk tercih olmalıdır.

- Hiperkolesterolemi genel popülasyonla aynı şekilde yönetilmelidir.

C- Metabolik sendrom

• Yaşlı hemofili hastalarında ciddi hemofilik artropatiye bağlı fiziksel aktivite azalması sonucunda obezite ve metabolik sendrom sık görülmektedir. Hemofili hastalarında obezite sıklığı giderek artmakta fiziksel aktiviteyi de etkilemektedir. Obezite alt ekstremitelerde hareket açıklığını ve fonksiyonel becerileri azaltmakta, eklem ağrılarını artırmakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Obezite bir yandan fiziksel aktiviteyi kısıtlayarak kanama sıklığını azaltsa da eklem kanamalarını kolaylaştırır. Ayrıca, profilaksi ve tedavi maliyetlerini artırıcı bir etkiye sahiptir. Bunların yanında damar yolu sorunlarına da yol açar. Ağırılık izlem ve kontrolü hemofili hasta bakımının bir parçası olmalıdır.

- Hemofili hastalarının düzenli ağırlık ölçümleri ile vücut kitle indeksleri (VKİ) izlenmelidir.

- Fazla kilolu ve obez hastalar diyet programına yönlendirilmelidir.



- Obez hemofili hastalarının kişisel farmakokinetik değerlendirmeleri yapıldıktan sonra yağsız vücut ağırlıkları temel alınarak faktör yerine koyma (replasman) tedavisi düzenlenmelidir.

D- Diabetes mellitus (DM)

- Hemofili hastalarında DM sıklığı ile ilgili bilgiler yeterli olmasa da genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Hemofili hastalarında DM gelişimi için kilo artışı/VKİ'inde artış en önemli risk faktörü olmakla birlikte ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve ileri eklem hasarı risk faktörleridir.

- Hemofili hastaları da genel popülasyon gibi DM yönünden taranmalıdır.

- DM kontrolünde genel popülasyonla aynı yönetim stratejileri izlenmelidir.

- Subkütan insülin tedavisi gerektiğinde ek faktör tedavisi verilmeden ve kanama olmaksızın uygulanabilir.

E- Böbrek hastalıkları

- Böbrek hastalıkları hemofili hastalarında genel popülasyona göre daha sıktır. Böbrek yetmezliğine bağlı ölüm oranı 50 kat fazladır. Hemofili hastalarında böbrek hastalık risk faktörleri olarak yaş, siyahi ırk, hipertansiyon, hematüri öyküsü, HIV enfeksiyonu-retroviral tedavi ve antifibrinolitik tedavi kullanımı sayılabilir.

- Hemofili hastalarında hemodiyaliz gereksiniminin giderek artacağı öngörülmektedir. Renal replasman tedavi seçiminde hasta bazlı karar vermek gereklidir. Periton diyalizinde sadece katater takılması sırasında faktörün yerine konulması gerekir, ancak enfeksiyon riski daha yüksektir.

- Hemodiyaliz sırasında heparin kullanılacağı için öncesinde ve sonrasında tek doz faktör uygulaması genellikle tercih edilmektedir. Hemodiyaliz tercih edildiğinde santral venöz kateter zorunludur. Kateter takılmadan önce faktör düzeyi 80-100 IU/dL olmalıdır, takiben 3 gün süresince 50-70 IU/dl arasında tutulmalıdır.



F- Osteoporoz

• Eklem hareket kısıtlılığı, kas atrofisi ve inaktivite nedeniyle kemik mineral yoğunluğu hemofili hastalarında düşük saptanmıştır. Eklem sağlıkları izin verdiği ölçüde uygun fiziksel egzersiz yapılması osteoporoz riskini azaltacaktır.

• Kalsiyum ve D vitamininin yerine konulması veya bifosfonat tedavisi osteopenisi olan hastalarda düşünülmelidir. Ancak bisfosfonat başlanmadan önce diş sağlığı yönünden değerlendirme gereklidir.

- Hemofili hastaları düzenli fiziksel egzersiz için teşvik edilmeli ve yeterli kalsiyum ve D-vitamini almaları sağlanmalıdır.

- Osteoporozu olan, kırık saptanan veya kırık riski taşıyan hastalara bireyselleştirilmiş osteoporoz tedavisi verilmelidir.

G- Hipertansiyon

• Hemofili hastalarında düzenli kan basıncı ölçümleri standart tedavinin bir parçası olmalıdır.

• Hemofili hastalarının hipertansiyon yönünden genel popülasyonla aynı şekilde tedavi edilmesi önerilir.

H- Aşılama

• Çocuk ve erişkin hemofili hastaları genel popülasyonda uygulanan rutin aşılama programına aynı şekilde dahil edilmelidir. Ancak, HIV enfeksiyonu olan hemofililere canlı virüs aşıları yapılmamalıdır.

• Aynı güvenilirlik ve etkinlikte olması durumunda deri altı uygulama tercih edilmelidir.

• Aşılama ile ilgili detaylı bilgi için bakınız...

I. Cinsel sorunlar

• Hemofili hastaları eklem hasarı başta olmak üzere birçok faktöre bağlı olarak çeşitli cinsel sorunlar yaşayabilmektedir.

• Cinsel aktivite sırasında kas içi kanamalar (özellikle iliopsoas kanaması) oluşabilmektedir.



- Ciddi bir duruma işaret etmese de hemotospermi nadir değildir ve hasta için endişe verici bir durumdur.
- Hemofili hastaları rutin izlemler sırasında cinsel sorunlar açısından sorgulanmalıdır.

Tablo 3.3.1. Kanama riskini artıran özel durumlarda erişkinler için kanamanın önlenmesinde koruma tedavisi önerileri

	Önerilen faktör dozu, sıklığı ve tedavi süresi
İlaç kullanımı veya kronik hastalık (karaciğer/ böbrek yetersizliği gibi) sonucu oluşan ek pıhtılaşma ve/veya agregasyon kusuruna bağlı kanama riskinin arttığı durumlarda	Hemofili A: FVIII 10-15 IU/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30 IU/kg haftada 2 gün (kanama riski devam ettiği sürece gereğinde antifibrinolitik ilaç desteğinde)
İkili antiagregan ilaç (örneğin; asetilsalisilik asit ve klopidoğrel) kullanımı	50 IU/kg FVIII; 60-70 IU/kg FIX gün aşırı (dip faktör aktivitesi 15-30 IU/dL olacak şekilde)
Asetilsalisilik asit kullanımı	25-40 IU/kg FVIII gün aşırı, 25-50 IU/kg FIX haftada 2-3 kez (dip faktör aktivitesi >%1-5 olacak şekilde)
Varfarin/koruma tedavisi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin ya da direkt oral antikoagülan ilaçlar	50 IU/kg FVIII; 60-70 IU/kg FIX gün aşırı (dip faktör aktivitesi >%15-%30 olacak şekilde) antikoagülan ilaç kullanımı devam ettiği sürece (örneğin; atriyal fibrilasyon)
Tedavi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin	Dip faktör aktivitesi %80
Fibrinolitik tedavi	Tedavi öncesi FVIII 40 IU/kg; FIX: 80 IU/kg; daha sonra 48 saate kadar her 12 saatte bir FVIII 20 IU/kg; FIX: 30 IU/kg (hedef dip faktör aktivitesi %50 üzerinde olacak şekilde) veya bu düzeyi sağlayacak şekilde başlangıçta 3 IU/kg/saat FVIII/FIX sürekli infüzyon



Geç kardiyoversiyon (atriyal fibrilasyon başladıktan 48 saat sonra)	Kardiyoversiyon öncesi ve takip eden 5 gün boyunca terapötik dozda heparin/ düşük moleküler ağırlıklı heparinle eş zamanlı dip faktör aktivitesi >%80 olacak şekilde faktör yerine koyma (replasman) tedavisi; takiben 4 hafta varfarin (INR 2-3 arasında olacak şekilde) beraberinde dip faktör aktivitesi >%30 olacak şekilde faktör yerine koyma (replasman) tedavisi
Kanser tedavisi, immün/ immün dışı veya ilaca bağlı trombositopeni durumunda (trombosit <50.000/mm ³)	Hemofili A: FVIII 10 IU/kg her gün; Hemofili B: 20 IU/kg gün aşırı (trombosit sayısı >50.000/mm ³ olana dek); kanama varlığında, kanama yerine göre günde en az FVIII 25 IU/kg, FIX 50 IU/kg olacak şekilde tedaviye geçilmelidir

KAYNAKLAR

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF, WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1-158.
2. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017.
3. Mannucci PM, Schutgens Roger E G, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood. 2009;114(26):5256-5263.
4. Franchini M, Mannucci P M. Management of Hemophilia in Older Patients. Drugs Aging. 2017;34(12):881-889.
5. Boehnel C, Rickli H, Graf L, Maeder MT. Coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention in patients with hemophilia-Systematic review. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;1-15.
6. Koç B, Zulfikar B. A Challenge for Hemophilia Treatment: Hemophilia and Cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43:e29-e32.
7. Mannucci PM. Aging with Hemophilia: The Challenge of Appropriate Drug Prescription. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11:e2019056.



8. Guillet B, Cayla G, Lebreton A, Trillot N, Wibaut B, Falaise C , Castet S, Gautier P, Claeysens S, Schved J-F. Long-Term Antithrombotic Treatments Prescribed for Cardiovascular Diseases in Patients with Hemophilia: Results from the French Registry. Thromb Haemost 2021;121:287-296.



3.4. HEMOFİLİDE ERGENLİKTEN YETİŞKİNLİĞE GEÇİŞ DÖNEMİ

3.4.1. Ergenlikten yetişkinliğe geçiş sürecine psikososyal bakış

• Bireyin fiziksel, bilişsel, duygusal ve sosyal alanlardaki gelişimini doğumdan ölüme kadar inceleyen gelişim psikolojisi, biyolojik ve psikolojik değişimleri dikkate alarak yaşam döngüsünü sırasıyla doğum öncesi, bebeklik, çocukluk, ergenlik, yetişkinlik ve yaşlılık olmak üzere belli dönemlere ayırmakta ve bu dönemler evrensel olarak kabul görmektedir.

• Yetişkinlik ve yaşlılık yaşamın zorlayıcı ve karmaşık dönemleridir. Literatürde çocukluk ve ergenlik gelişim dönemlerini açıklayan birçok kuram ve araştırma bulunurken yetişkinlik dönemini derinlemesine açıklayan kuram ve araştırma sayısı sınırlıdır. Araştırmacılar yetişkinlik dönemini göreceli olarak daha durağan görüp, araştırmaya daha az zaman ayırmış olabilirler. Hemofili tanı ve tedavi merkezlerinde ergenlikten yetişkinliğe geçiş sürecinin kuramsal ve pratik açıdan değerlendirilmesi yapılmalıdır.

• Erikson'un insan gelişimi kuramı, klinik gözlemlerine dayanmaktadır. Tüm yaşam boyunca gelişimin bilişsel, duygusal, toplumsal yönlerini dikkate alması, bunlar arasında bağlantılar kurması ve disiplinler arası bir bakış açısına sahip olması sebebiyle bu kuram, insanın gelişim süreci üzerine bugüne kadar ileri sürülmüş olan en kapsamlı açıklamalardan biri olarak kabul edilmektedir.

• Erikson'a göre, insanlar her zaman değişir ve yaşamları boyunca yeni bilgi ve deneyimler kazanırlar. Eğer durum böyle olmasaydı gelişim bir dönemde sıkışıp kalırdı. Biraz daha ayrıntılı açıklanırsa, Erikson'un ruhsal-toplumsal gelişim kuramında yaşam, ilk evresi olan oral dönemden yaşlılığa kadar 8 evreye ayrılmıştır. Her evrede dönemin özelliğine göre temel çatışmalar (Güven X Güvensizlik, Özerklik X Utanç, Sevgi X Dışlayıcılık vb.) yaşanmaktadır. Bu çatışmaların



olumlu sonuçlanması ile sağlıklı kişilik örüntüsü oluşmaktadır. Ancak hastalıklar, travmatik yaşantılar, sosyolojik olaylar temel çatışmaların olumsuz sonuçlanmasına sebep olabilmektedir. Her evrede yaşanan çatışmalar, daha sonraki gelişim evrelerinde de yaşanarak aşılabılır ya da yaşamı zorlaştıran özellikler olarak devam edebilir. Her evre birbiriyle bağlantılıdır. Dolayısıyla çocukluk, ergenlik, yetişkinlik yaşantısının zorlayıcı ya da rahat algılanmasında önceki gelişimsel dönemlerin nasıl yaşantılandığı ve kurulan bağlantıların önemi büyüktür. Bir diğer deyişle, çocukluk ve ergenlik dönemlerinde aşılamamış basamaklar ve çözülmemiş sorunlar genç yetişkinlik döneminde rol karmaşasına, kimlik bunalımına, yaşamdan doyum sağlayamamaya neden olabilmektedir.

- Çocukluk ve yetişkinlik dönemleri arasında yer alan ergenlik, kişilerin yaşamında kritik bir yer tutmaktadır. Günümüzde daha çok bir geçiş dönemi olarak algılanan ergenlik dönemi buluş çağı ile başlamakta ve yetişkin kimliğin oluşmasıyla sona ermektedir. Ancak ergenlik dönemini tamamlamak, yetişkinliğin getirdiği olgunluğun kazanıldığı anlamına gelmemektedir. Kültüre bağlı olmayan biyolojik gelişim ergenlik için başlangıç olarak kabul edilirken, dönemin bitişinde daha çok sosyolojik ve psikolojik standartlar belirleyici olarak kabul görmektedir. Türk toplumunda sanayileşme, köyden kente göç, eğitim yaşının yükselmesiyle birlikte yetişkin yaşamına giriş yaşı yükselmiştir. Geçmiş dönemlerde, bireyin ergenlik döneminin ortaları sonları gibi aile kurma, çocuk sahibi olup yetişkin yaşamına adım atma gibi basamakları gerçekleştirdiğine tanık olurken günümüzde eğitim ve kariyer sahibi olma daha çok önemsenmeye başlanmış; tam zamanlı bir işe girme, aile kurma, çocuk sahibi olma gibi gelişimsel görevler yirmili yaşların ortalarına, hatta sonlarına ertelenmiştir.

- Ergenlik, fiziksel, sosyal ve psikolojik olgunluk açısından değişme, büyüme ve dengesizlik dönemidir. Anna Freud ergenliği, huzurlu bir büyüme sürecinin bozulması veya kesintiye uğraması olarak değerlendirmiş ve ergenlik süreci boyunca süregelen biçimde tutarlı bir dengenin korunması halinin normal dışı olabileceğini öne sürmüştür.



Yetişkinlikte normalden sapma olarak düşünülebilecek bazı uyumsuz düşünce, duygu ve davranışlar ergenlikte normal sürecin bir parçası olarak yorumlanabilmektedir. Ergenlik döneminin olumlu ya da olumsuz izleri ergenin içinde bulunduğu gelişimsel sürecin etkilerine bağlıdır. Ergen bu gelişimsel süreç içinde birey olarak kim olduğunu keşfetmeye başlamıştır. Erikson'a göre ergen, **kimlik bunalımı-kimlik oluşumu ile kimlik karmaşası** arasındaki çatışmayı çözmelidir. Çatışmayı sağlıklı çözen ergen, ailesinden ve akran gruplarından ayrı bir birey olduğunu fark ederek benlik yatırımını, kendilik değerini oluşturmaktadır. Böylece, birey bireyselleşme yolunda ilk adımını atmış olmaktadır. Kimlik oluşumunu yeterince başarıyla tamamlayamayan ergen, kendi değerleri yerine anne-baba değerlerini kabul edebilmekte, böylece meslek seçiminden evlilik seçimine kadar birçok kararı anne-baba üzerinden yapabilmektedir. Bu durum, genç yetişkinlik döneminde yaşanan zorlukların temelini oluşturmaktadır.

- Kimlik statüsünü başarılı tamamlayamayan birey, genç yetişkinlikte ne çocukluk döneminin getirdiği bağımlılığından kurtulmuş ne de yetişkin sorumluluğunu tümüyle üzerine alabilmiş, bu da gelişimsel görevleri yeterince tamamlayıp tamamlayamadığı ile ilgili kaygıları beraberinde getirmiştir. Ancak bu durumun değişmesinin ve dönüşmesinin mümkün olduğunu belirten Erikson, yaşamın her evresinde gelişimin olduğunu, sorunların aşılabileceğini belirtmiştir.

- Yetişkinliğin ortalarında bireyin, gelişimsel dönemlerin getirdiği ödev göz önüne alındığında, üretken olmayı ve dünyaya anlamlı bir katkıda bulunmayı amaçlar. Gelişimsel sürecin bu aşamasında ortaya çıkan sorunlar ve zorluklar nedeniyle bunun gerçekleştirilemediği durumlarda ise şikayet eden, doyumsuz, yakınan bireyler haline dönüşmek söz konusu olabilir.

- Birçok yetişkinin ortak sorunu tam zamanlı bir iş bulma, eş seçimi, evlenmek için seçilen eş ile birlikte aynı evde yaşamayı öğrenme, çocuk sahibi olma, evi yönetme, belirli sorumluluklar alma, sosyal bir gruba dahil olmadır. Bu gelişimsel görevler ne kadar başarılı bir şekilde yerine getirilir ve aşılsa, yetişkin birey ilerideki dönemlerde karşılaşacağı



gerek iş yaşamı gerek sosyal ilişkileri ve gerekse aile yaşamı ile ilgili zorluklara o kadar hazır olacaktır. Genç yetişkinlik dönemine uyum başarısının derecesi, bireyin ilerleyen yıllardaki yaşantısında elde edeceği doyum ve mutluluğu önemli derecede etkilemektedir.

3.4.2. Hemofilide ergenlikten erişkinliğe geçiş dönemi

- Hemofili bir birey hayatı boyunca pek çok geçiş dönemi ile karşılaşmaktadır. Bu değişiklikler kişideki fiziksel, sosyal, bilişsel değişikliklere ek olarak hastalığın kendisinin gidişatı ile de ilintilidir. Hasta yaş aldıkça hem kendisinin hem ailesinin ihtiyaçları hem de günlük hayat beklentileri değişmektedir.

- Hemofilide geçiş süreci tüm hayat boyunca devam etmesine rağmen, adölesan döneminden erişkinlik dönemine geçiş hem hasta ve ailesi hem de onu izleyen hemofili tedavi merkezi açısından en zorlu dönemi oluşturur. Adölesan çağında geçirilen medikal ve psikososyal süreçler Tablo 3.4.1’de verilmiştir.

- Adölesan döneminde hastanın hayatında biyolojik, sosyal ve duygusal değişiklikler olmaktadır, bu sırada hastanın kendi hastalığının sorumluluğunu almaya, tedavisini yönetmeye ve küçüklüğünden itibaren izlendiği pediatrik ünitelerden erişkin ünitelere geçiş yapması gerekmektedir.

- Erişkinliğe geçişte ve Pediatrik Hematoloji izleminden Erişkin Hematoloji izlemine geçişte aşağıda özetlenen başlıklar hasta bazında göz önüne alınmalıdır. İlk belirlenmesi gereken nokta hastanın geçiş için hazır olup olmadığıdır. Aşağıda verilen listede hemofili hastalarının geçiş döneminden önce ulaşmış olması gereken hedefler verilmiştir. Bu hedefler hakkında hasta, ailesi ve hekimin beraber görüşmesi uygundur.



Tablo 3.4.1. Erişkinliğe geçişte medikal ve psikososyal süreçler		
	Medikal süreçler	Psikososyal süreçler
8-13 yaş	Hasta eğitimi: • Kanamayı tanıma • Erken tedavinin önemini bilme • Profilaksiye uyum • Faktörlerin saklanma ve uygulanması	• Uygun aktivitelerin tartışılması • Arkadaşlar ve arkadaşların ailelerinin hemofili hakkında bilgilendirilmesi • Okul çalışanları ile hemofili hakkında iletişim içinde olmak, örneğin öğretmenin kanama ve yapılabilecek aktiviteler hakkında bilgilendirilmesi
13-18 yaş	• Kanamayı tanıma • Erken tedavinin önemini bilme • Bağımsız hareket edebilme ve sorumluluk alabilme Kendi kendine faktör uygulayabilme • Faktör temin edebilme • Fizik aktivitenin ve sağlıklı kilolu olmanın önemini bilme	• Okul ve arkadaşların hemofili hakkında bilgilendirilmesi • Hemofili hastalığının izlemi konusunda hastanın bilgili olması, hastalığını yönetmeyi bilmesi, kendine bu konuda güvenmesi

Erişkin hemofili izlemine hazırlık: hastanız erişkin izlemine girmeye hazır mı?

Aşağıda verilen kontrol listesi hastanın adölesan döneminden erişkinliğe geçişteki hazırlık düzeyini belirlemenize yardımcı olabilir:

- Hemofili merkezindeki veya günlük hayattaki ana sorumluluklarını yerine getirebiliyor mu?
- Aile hekimi, hemofili merkezi veya diğer doktorlardan gerekli randevuları alabiliyor mu ve bu randevulara uygun şekilde gidebiliyor mu?
- Sağlıklı yaşam konusunda bilgi sahibi olarak hayatındaki kararları bu doğrultuda yönlendirebiliyor mu? (Sağlıklı beslenme, uygun sporlarla uğraşma gibi)



• Faktör konsantrelerini uygun şekilde kullanabiliyor, tedavisini günlüğe ya da cep telefonuna kayıt ediyor mu? Tedavi planına uyuyor mu?

• Evdeki faktör konsantrelerinin miktarını takip edebiliyor, azaldığı zaman reçetesini yazdırıp temin edebiliyor mu?

• Yaşadığı şehirde faktör preparatlarını temin ettiği eczacı odasının yeri ve iletişim bilgilerini biliyor mu?

• Gerekli tıbbi bilgi kartlarını taşıyor mu?

• Tıbbi acil bir durum için hazırlıklı mı? Acile başvurduğunda hastalığı konusunda bilgi vermeyi başarıyor mu?

• Hemofili hakkında gelişmeler ve yeni tedaviler konusunda nereden doğru bilgi alacağını biliyor mu?

• Sağlıkla ilgili sorunlarını veya sosyal sorunlarını sağlık personeli ile tartışabiliyor ve tedavisini yönlendirmede rol alıyor mu?

• Hemofili merkezi sağlık personeli ile cinsellik, aile planlaması, genetik danışma gibi erişkinleri ilgilendiren konularda danışmanlık alıyor mu?

• Akrabaları, işverenleri, arkadaşları, iş arkadaşları ve doktorlar ile hastalığının hangi kısmını ne kadar paylaşacağını biliyor mu?

• Çalışma, tıbbi bakım ve sağlık güvencesi konusundaki haklarını ve sorumluluklarını biliyor mu?

• Erişkinliğe geçişte karşılaşılabilecek sorunlarla baş etmede strateji geliştirebiliyor mu?

• Aile ve arkadaşlarından ona destek olmaları konusunda nasıl yardım alacağını biliyor mu?

• Kanaması olduğu anda oluşan bulguları tanıyor ve o sırada ne yapması gerektiğini biliyor mu?

• Hayatı tehdit edici kanama bölgelerini biliyor ve bu durumda acil müdahale gerektiğini biliyor mu?

• Her ne kadar hemofili hastanın beraber büyüdüğü ve yaş aldığı, hayatın farklı dönemlerinden geçtiği bir hastalık olsa ve her yaş için



geçiş önerileri (0-18 yaş) bulunsa da burada 16-18 yaş arası geçiş dönemi hedef ve stratejileri verilecektir, 16-18 yaş için geçiş dönemi hedef ve stratejileri Tablo 3.4.2’de verilmiştir.

**Tablo 3.4.2. Erişkinliğe geçişte hedef ve stratejiler**

Sosyal destek				
Hedefler	Stratejiler	16	17	18
Genç erişkinin (GE) sosyal destek ihtiyacı bulunur	Destek kaynaklarını tartışın			
GE diğer kanama diyatezi olguları ile buluşur ve sosyalleşir.	Hemofili kampı veya hemofili merkezinin diğer hastaları içeren etkinliklerine yönlendirin			
Sağlık ve yaşam tarzı				
Hedefler	Stratejiler	16	17	18
GE, sağlıklı yaşam tarzı davranışlarını (diyet, egzersiz) bilir ve benimser.	Egzersiz yapabilmesi için var olan toplumsal imkanları (halka açık yüzme havuzu gibi) konuşun. Hangi egzersizleri veya spor faaliyetlerini yapabileceği konusunda aydınlatın.			
GE, hastalığı ile ilgili dikkat etmesi gereken önlemleri bilir.	Kas, eklem ve majör kanamaların sonuçlarını tartışın.			
GE, alkol, sigara ve uyuşturucu madde zararlarını bilir.	Bu tarz riskli davranışların sağlığa zararlarını tartışın.			
GE, uzun dönem sağlık hedeflerinin farkında olur ve erişkinliğe geçiş sürecinde olduğunu bilir.	Tedavi rejimine uyumlu olmanın önemini anlatın. Erişkin kliniğine geçiş konusunda konuşun, erişkin hematoloji kliniği doktorlarını, hemşirelerini, personelini tanıtın. Erişkin kliniğinin yeri konusunda bilgilendirin.			
GE, kanama hastalığının beden imajı üzerine etkisini bilir.	Beden imajı ile ilgili konuşun			
Eğitim ve finansal durum				
Hedefler	Stratejiler			



GE, ilgi alanlarını ve gelecekteki eğitim planlarını belirler.	Hasta ile ilgi alanlarını, gelecek planlarını konuşun. Örneğin üniversite okuyacağı başka bir şehir olacaksa buradaki hemofili merkezi izlemi için önceden hazırlık yapın, bağlantı kurun.			
GE, gelecekteki sağlık güvencesinin ayrıntılarını bilir.	Üniversitede okuması, işe girmesi veya iş bulamaması durumunda sağlık güvencesinin nasıl olacağını konusunda net bilgisi olmasını sağlayın.			
Kendine güven-Kendini savunma				
GE, fiziksel, tıbbi ve sosyal ihtiyaçlarını diğer kişilere ifade eder.	Kanama hastalığının günlük yaşam üzerine etkisi ve gelecek planları hakkında konuşun. GE, Fiziksel yetkinliklerini gösterebilmelidir. Kendi kendine infüzyon, infüzyonun kaydı ve sağlık personeli ile iyi etkileşimde olması beklenir.			
GE, sağlık ve bakımı konusunda isteklerde bulunabilir.	GE'nin ihtiyacı olan sağlıkla ilgili dokümanları talep edebildiğini gözlemleyin (örneğin sağlık raporu, devamsızlık belgesi gibi belgeleri sizden kendi başına alıp alamadığını gözleyin)			
GE, sağlık bakımı ile ilgili olarak hak ve sorumluluklarını bilir.	Hemofili merkezi çalışanlarından beklentilerini ve onun sahip olduğu sorumlulukları konuşun. Okulda iken olabilecek sorunları (okulda infüzyon yapmak gibi) konuşun.			



GE, sağlığının devamı için hastalığı ile ilgili bilgi ve yeniliklere nereden ulaşacağını bilir.	Hastalığı ile ilgili bilgi edinebileceği kaynaklardan bahsedin (Dünya Hemofili Federasyonu, Türk Hematoloji Derneği Hasta Kılavuzları, Hemofili Federasyonu gibi)			
GE, sağlık sisteminin erişkin hematoloji tarafında nasıl işlediğini bilir.	Erişkin izlemine geçişte nasıl yol izleneceği konusunda beraber plan yapın. Pediatrik Hemofili Merkezi personeli Erişkin Hemofili Merkezi'ne geçiş için bir 'tanışma viziti' planlamalıdır. Erişkinliğe geçiş ilk birkaç ayında pediatrik ekip izlemde destek verebilir.			
Cinsel Sağlık				
Hedefler	Stratejiler			
Ebeveynler GE'nin kanama hastalığını ve bunun cinsellikle ilişkisini anlamalıdır.	Ebeveynlere GE ile cinsel sağlık hakkında (güvenli cinsel yaşam, cinsel kimlik, cinsel davranışlar gibi) konuşmaları konusunda destek olunmalıdır.			
GE, erişkin olmanın kanama hastalığı üzerine etkilerinin farkında olur.	Cinsel davranışlar, doğum kontrolü, gebelik, cinsel kimlik ve fiziksel ve duygusal değişiklikler hakkında konuşun. Güvenli cinsel yaşam ile ilgili bilgi verin. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, kanamaların cinsel aktiviteye (kasıkta kanama, eklem kanaması) etkisi hakkında bilgi verin. Cinsellik konusunda ileri destek alabileceği sağlık servisleri hakkında bilgi verin.			
Sağlık bakımını bağımsız sağlama				



GE, tedavi kararlarına katılarak hastalığı/ sağlığı ile ilgili bilgi sahibi olduğunu gösterir.	GE'nin planladığınız tedavi planını anladığından emin olun. Tedaviye uyumlu olup olmadığını değerlendirin. GE'nin evde egzersiz ve fizik tedavi programını anladığından ve uyduğundan, kanama durumunda RICE (rest-ice-compress-elevate) kuralını uyguladığından emin olun. Evde egzersiz yapmakta zorlandığında veya yardım istediğinde sağlık personelleri ile iletişim kurmasını sağlayın.			
GE, sağlık personeli ile iletişim kurarak ve kendi kayıtlarını tutarak izlemine katkıda bulunur.	Hemofili merkezi çalışanları ile iletişim içinde olduğundan emin olun (Kendi randevusunu alması, reçetesini yazdırması gibi) Evdeki faktör miktarını takip edebildiğinden emin olun. Problem veya komplikasyonlarda hemofili merkezi ile iletişime geçebileceğini hatırlatın. Hemofili merkezi çalışanları ile aileden ayrı konuştuğu zamanı artırın, sorular sormasını teşvik edin. Kız hastalarda adet dönemi (süresi, adetle ilgili sıkıntılar, yoğunluğu) ile ilgili not almasını ve kontrolde size bildirmesini isteyin.			



GE, ailesi ve sağlık çalışanları ile beraber izlemleri ile ilgili olarak karar, rol ve sorumluluklar ile ilgili karar verebilir.	GE'nin okulda veya evde yaşanacak bir acil durum için yanında belirleyici kart, hasta kimliği vs. taşıdığından ve ne yapacağını bildiğinden emin olun. GE'nin hemofili merkezinin adres ve telefonunu bildiğinden emin olun. Yaşadığı şehirde (Üniversite okuyor ya da çalışıyor bu nedenle ailesinden başka şehirde ise) faktör preparatlarını temin ettiği Eczacı odasının yeri ve iletişim bilgilerini bildiğinden emin olun. Eğer santral venöz kateter varsa bunu periferik damar yoluna geçirin. İntravenöz veya subkütan tedavi alıyorsa kendi kendine infüzyon yapmasını bildiğinden emin olun. Kendi tedavisinin sorumluluğunun bilincinde olduğundan emin olun.			
Aile ve GE koruyucu ve destek tedavi ünitelerine ulaşmayı bilir.	Eklemleri koruma veya kanamalar sonrası fizik tedaviye başvurusu açısından destekleyin. Toplumda ulaşabileceği spor aktiviteleri (parklar, lokal spor merkezleri, yüzme havuzları gibi) ile ilgili konuşun.			



GE, hastalığı ile ilgili genetik bozuklukları bilir ve anlar.	GE'yi genetik bozukluğunun hastalığına etkisi ile ilgili bilgilendirin. Aile ağacı gibi yazılı materyallerle anlatımınızı destekleyin. Gereğinde genetik yönlendirme yapın. Taşıyıcı ise taşıyıcılık kavramını ve etkilerini anlamasına çalışın. Ailede taşıyıcı olabilecek kişilere de bilgi verin ve test edin. Semptomatik taşıyıcılığı ve kanama riski olan durumları taşıyıcılara anlatın.			
---	---	--	--	--

• Sonuç olarak, kanama diyatezlerinde ve diğer kronik hastalıklarda erişkinliğe geçiş süreci pek çok zorluk barındırmakla beraber, bu süreçte hastalar ile belirtilen konuların görüşülmesi, erişkin hematoloji kliniği ve çalışanları ile tanıştırılıp ilk birkaç vizitin pediatrik-erişkin birim bir arada gerçekleşmesi ile sağlıklı bir izlem sağlanması mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Çok, F. (2019). Gelişimsel Psikolojisi: Ergenlik ve Yetişkinlik. Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences (JFES).
2. Erikson, HE (1950). Childhood and Society (2. Baskı). Morton, New York.
3. Freud, A. (1936). The Ego and the mechanisms of defense. International Press, New York.
4. Freud, A. (1958). Adolescence. Eissler RS ve ark (ed): Psychoanalytic Study of the Child'da (Vol.13). International Universities Press, New York.
5. Aydın, B. (2015). Çocuk ve Ergen Psikolojisi. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
6. Bacanlı, H. (2016). Eğitim Psikolojisi (Genişletilmiş 23. bs). Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık.
7. Haran, S. Ergenlerde Gelişimsel Kriz Üzerine Bir Klinik Örnek. Kriz Dergisi 2004;12(1):47- 53.
8. Arnett, J. J. (2004). Emerging Adulthood: The Winding Road from the Late Teens through the Twenties. (First edition). New York: Oxford University Press.



9. National Hemophilia Association. Transition guidelines for people with bleeding disorders, 2020. Available at: <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/Transition-Guidelines-for-People-with-Bleeding-Disorders>
10. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. Haemophilia. 2010;16: 848-857.
11. Wu J, Purves P, Breakey VR, Creighton K. Transitions toward independence. In: All About Hemophilia: A Guide for Families, 2nd edn. Canadian Haemophilia Society, 2010. Chapter 13. Available at: <https://www.hemophilia.ca/files/Chapter%2013.pdf>



EK-1.

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-HEMOFİLİ ALT KOMİTESİ

(Versiyon-2:2 Haziran 2021-2017 versiyonundan türetilmiştir)

Hemofili Hastası Çocukta Tedavi için Uygun Faktör İlacı Seçimi ile İlgili Olarak Sorumlu Hekimin Hasta Ailesini Bilgilendirmesine Dair Form

Sayın Anne ve Baba,

Bildiğiniz gibi çocuğunuz hastanemizde ağır Hemofili A (Doğumsal Faktör VIII Eksikliği) tanısı almıştır. Kanında ölçülen Faktör VIII seviyesi %1 düzeyinin altındadır.

Hemofili hastalığı hayat boyu süren genetik bir kan hastalığı olup kanın pıhtılaşmasının yeterli olmaması ile yani kanamaya eğilim ile seyreder. En sık kanamalar kas ve eklemlerde görülür. Hastalık erkek çocuklarda görülür. Tedavide kullanılan Faktör VIII nedeniyle Hemofili A'yı tedavisi olmayan bir hastalık olarak değerlendirmiyoruz. Çocuğunuz yürümeye ve koşmaya başladıkça çarptığı yerlerde morarmalar, diz, dirsek ve ayak bileği eklemlerinde ağrılı şişlikler (eklem içi kanamaları) başlayacaktır. Ancak, söz konusu kanamalar tedavide kullanacağınız Faktör VIII tedavisi ile rahatlıkla durdurulabilir. Ayrıca "profilaksi" adı verilen koruma programı uygulandığı takdirde çocuğunuzun kanamaları belirgin olarak önlenabilir. Haftada 1-3 kez damar yoluyla kullanılacak olan bu Faktör VIII ilaçları hemofilide kanamalardan korunmanın temelini oluşturur. Çocuğunuzun kullanacağı faktör ilaçlarının temin edilebilmesi için doktorunuz size rapor çıkartacak ve size ilacı alacağınız bölgesel eczacı odasına yönlendirecektir.

Çocuğunuzun kullanabileceği faktör ilaçları iki ayrı grupta değerlendirilebilir:

A. Plazma (kan) ürünü kaynaklı olan Faktör VIII ilaçları (Ülkemizde farklı seçenekler mevcuttur)



B. Sentetik olarak üretilen (rekombinant) Faktör VIII ilaçları (Ülkemizde farklı seçenekler mevcuttur)

Her iki grup Faktör VIII ilacı da piyasada bulunmakta ve SGK tarafından aynı fiyatlardan geri ödemesi yapılmaktadır. Çocuğunuzun takip ve tedavisini düzenleyecek hematolog sizin için hangi Faktör VIII ilacını kullanmayı uygun görürse onu kullanmanızı tavsiye eder. Ancak doktorunuz bu seçimi yaparken sizi aydınlatacak ve tercih ettiği ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgi verecektir. Lütfen aklınıza takılan konuları sormaktan çekinmeyiniz.

Piyasada bulunan Faktör VIII ilaçları ister kan ürünü olsun ister sentetik olsun, Avrupa veya Amerika standartlarında üretilen ithal biyolojik ilaçlardır. Tüm Faktör VIII ilaçlarının etkinlik (kanamayı durdurma gücü) ve fiyatları aynıdır. Kan ürünü olan Faktör VIII ilaçlarında hepatit (HBV-HCV) ve HIV virüsü bulaşma riski son 15 yılda yok denecek kadar azalmıştır. Ancak yine de kan ürünü oldukları için yeni ortaya çıkan bazı virüslerin bulaşma riski az da olsa mümkün olabilir.

İnhibitör gelişimi ise hemofili tedavisinin en sık karşılaşılan ve en çok sorun yaratan yan etkisidir. Burada ortaya çıkan ve sorun yaratan tedavide kullanılan Faktör VIII proteinine karşı hastanın kanında anti-Faktör VIII antikor oluşmasıdır. Bu antikor tedavide kullanacağımız Faktör VIII ilacını etkisiz hale getireceği için hemofili hastaları açısından istenmeyen ve tehlikeli bir yan etkidir (komplikasyondur).

Özellikle yeni tanı ağır Hemofili A hastalarında (Faktör VIII düzeyi %1'den az olanlar) inhibitör riskini azaltacak her türlü girişim yapılmalı ve inhibitör riski yüksek görünen bebeklerde plazma ürünü olan Faktör VIII ilaçları (günümüzde yapılan çalışmalara dayanarak) ön planda tercih edilmelidir. İnhibitör riskini artıracak hasta özellikleri aşağıda belirtilmiştir. Bu beş maddeden biri veya daha fazlası mevcutsa çocuğunuzda inhibitör gelişme riski yüksek olup hastanızda plazma kaynaklı Faktör VIII kullanılması önerilir. Burada sayılan risk faktörleri mevcut olmayan ağır tip Hemofili A hastalarında rekombinant Faktör VIII ilaçları veya plazma kaynaklı Faktör VIII ilaçları önerilir.



1. Ailede inhibitör öyküsü olması (ağabeyinde veya dayısında daha önce inhibitör saptanmış olması)

2. **Faktör VIII** gen testi yapılan hastalarda riski artıran mutasyonların saptanması

3. İlk 6 aydan önce koruma tedavisi (profilaksi) başlanacak olması

4. Beş günden fazla Faktör VIII kullanımı gerektirecek ciddi kanamayla tanı konulması

5. Üç-5 günden fazla Faktör VIII kullanımı gerektirecek cerrahi operasyon gerekmesi

Söz konusu değerlendirmeye plazma kaynaklı Faktör VIII ilacı seçimi yapılan bebeklerde inhibitör gelişme riski azalacaktır. Ancak yine de yaklaşık %20 oranında inhibitör gelişme riski olabileceğini aklınızdan çıkartmayınız. Çocuğunuzda kan ürünü yerine rekombinant faktör seçilmesi de mümkün olmakla birlikte söz konusu riskli grupta inhibitör gelişme riski %45 oranına kadar yüksek olabilir. Kan ürünü Faktör VIII başlanan çocuklarda ilk kez 75 kez Faktör VIII ilacı kullanılması sonrası (yani yaklaşık 6 ay-1 yıl sonra) uygun bir dönemde doktorunuz uygun görürse çocuğunuzun tedavisine rekombinant Faktör VIII ilaçları ile devam edilebilir veya plazma kaynaklı Faktör VIII ilaçları ile tedavi sürdürülebilir.

Açıklamaları dinledim, okudum ve bilgi sahibi oldum. Sorularım yanıtlandı ve aydınlandım.

(Adı Soyadı ve tarih el yazısı ile yazılıp imzalanacak)

Hasta annesi:.....

Hasta babası:.....

Sorumlu hekim:.....



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



Türk Hematoloji Derneği



54. yıl

www.thd.org.tr

ISBN: 978-605-74089-0-7

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman Demirel Bulvarı
7A Blok No: 26, 34306 Başakşehir, İSTANBUL

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (Eski 613. Sk.) No: 8
Çankaya, ANKARA

Tel : +90 312 490 98 97 (pbx)

Faks : +90 312 490 98 68

E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr