

HEMOFİLİDE CERRAHİYE HAZIRLIK -ULUSAL KILAVUZ

THD HEMOFİLİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ-TASLAK 01-2011

1. GENEL PRENSİPLER

A. Hemofili hastalarında yeterli düzeyde faktör düzeyi sağlanması ile cerrahi veya tıbbi girişimler güvenli bir şekilde yapılabilir. Faktör verilmesi için gerekli doz ve süre, hemofilinin şiddeti ve cerrahi işlem veya girişimin tipine bağlıdır.

B. Hemofili hastalarının planlı cerrahi işlemleri (sünnet dahil), izlem ve tedavisini uygun olarak yapabilecek “Hemofili Tedavi Merkezi” niteliğinde olan hastanelerde yapılmalıdır. “Hemofili Tedavi Merkezleri’nde” pediatrik ya da erişkin hematoloji uzmanı, cerrahi uzmanı, fizyoterapist ve eğitimli hemşire bulunmalıdır. Faktör ve inhibitör tayini olanaklarının bulunduğu hemostaz laboratuvarı olmalı veya bu hizmeti bir başka laboratuvarından sağlamalıdır.

C. Merkez gerektiğinde kullanılacak kan ve kan bileşenlerinin acil olarak sağlanabileceği kan merkezi organizasyonunu sağlamış olmalıdır. Acil cerrahi işlemler bu kapsamın dışında değerlendirilmelidir.

D. Elektif cerrahi girişim öncesi hazırlık döneminde sırası ile yapılması gerekenler:

- Bazal faktör düzeyi ölçümü (izlemi yapılan hastalarda gerekli değildir),
- İnhibitör taranması ve gerektiğinde titre saptanması,
- Gerektiğinde “Desmopressin testi”ne yanıt (Majör cerrahi hariç),
- Tam kan sayımı
- Karaciğer işlev testleri
- Hepatit B, C, HIV serolojisi,
- Kan grubu testleri istenmelidir.

E. Operasyon sırası ve sonrasında kullanılacak faktörlerin miktarı hesaplanmalı ve önceden temin edilmelidir.

F. Eritrosit süspansiyonu ve diğer kan bileşenlerinin acil durumda kullanımı için hazırlık yapılmalıdır.

G. Cerrahi öncesi kanama olasılığını artıracak ilaçların (trombosit işlevlerini bozan ilaçlar gibi) kullanılmadığından emin olunmalıdır.

H. İlgili cerrahi birimden (tercihen bir hafta önce) konsültasyon istenmelidir.

I. Cerrahi girişimlerin mümkünse haftanın ilk günlerinde ve sabah yapılması önerilir.

İ. Operasyon gününden bir gün önce hemostaz laboratuvarı ve ilgili cerrahi birim tekrar uyarılmalıdır.

J. Operasyon sabahında, operasyon sırasında istenen düzeyi sağlayacak faktör uygulandıktan sonra faktör düzeyinin ölçülmesi önerilir, böylece istenen düzeye ulaşıldığından emin olunur. Yeterli yanıt yoksa inhibitör varlığı tekrar kontrol edilmelidir.

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

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

M. Ağır hemofilik erişkinlerde osteoporoz riski göz önünde bulundurulmalıdır.

2. GİRİŞİMLERİN SINIFLAMASI VE YAKLAŞIM

A. İNHİBİTÖR SAPTANMAYAN OLGULAR

1. Cerrahi girişimler kanama risklerine göre majör ve minör olmak üzere 2 gruba ayrılır.

Majör ve minör cerrahi girişimler Tablo 1’de tanımlanmıştır.

Tablo 1. Hemofilik hastada majör ve minör cerrahi girişimler

Majör Cerrahi Girişimler	Minör 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	Radyoaktif 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 (en az 5 dakikada) uygulanması önerilir. Verilme hızı erişkinde 3 ml/dk, çocuklarda 100 IU/dk’yı aşmamalıdır.

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. Operasyon öncesi, operasyon süreci ve sonrasında Hemofili A ve B hastaları için hedef faktör düzeyleri Tablo 2 ve Tablo 3’de belirtilmiştir.

Tablo 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

5. Minör cerrahi işlemlerde genellikle aralıklı faktör tedavisi ile faktör düzeyinin %50’ye çıkarılması hedeflenir (Tablo 3).

Tablo 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			50		
Operasyon Sonrası	40-50	1–3	12	40–50	1–3	24
	20-30	>4	12-24	20-30	4–6	24

6. Sadece 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'dan (%40 faktör düzeyi) ek doz faktör replasmanı yapılmalıdır. Operasyondan sonraki ilk 3 gün faktör düzeyi %60-80; 14. güne kadar %50, 3. haftadan sonra %30-40 olmalıdır.

7. Karaciğer biyopsisinde en az 3 gün, tonsillektomide 7-10 gün faktör verilmesi gerekir.

8. Sünnet operasyonunda 24 saat öncesinden başlanarak, 7-10 gün sonrasına kadar, oral traneksamik asit kullanımı önerilir.

9. Sünnet işlemi hemen, üstte verilen faktör düzeylerini sağlayabilecek bolus faktör infüzyonu yapıldıktan sonra, takiben 48 saat süresince 8-12 saat arayla bolus faktör önerilir (traneksamik asit +fibrin yapıştırıcı kullanılan hastalar için). Bu olgularda 48 saat sonunda yara iyileşmesine göre tedavinin kesilip oral traneksamik asit ile yakın izlem ya da faktör tedavisine devam kararını, hastayı izleyen hematolog belirler.

10. Sünnet sırasında kullanılan faktör miktarını azaltma avantajı nedeni ile lokal hemostatik ajanlardan fibrin yapıştırıcı kullanımı önerilir. Diyatermik bıçak kullanımı gibi diğer yöntemler ile de sünnet yapılabilir. Uygulamayı yapacak cerrahın bu konuda eğitim almış ya da deneyimli olması gereklidir.

11. 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.

12. Minör diş girişimlerinde faktör verilmesi gerekmez, bir gün önce traneksamik asit başlamak yeterlidir (20-25 mg/kg/doz, veya 1-1,5 g/doz 8 saate bir ağız yolu ile, en az 7 gün kullanılmalıdır. Diş çekimlerinde traneksamik asitle 5 dakika gargara yapıp sonra içeriğin yutulması önerilebilir. Spongostan gibi lokal hemostatik ajanlar kanamayı azaltabilir. Diş taşları veya plakların temizlenmesinde, blok anestezi uygulamalarında faktör verilebilir. Lokal anesteziden önce faktör düzeyi %50'ye çıkarılmalıdır.

Cerrahi çekim, periodontal operasyon ve kemikle ilgili girişimlerde faktör aktivitesini %50-80'e yükseltmek gerekir. Orta/ağır hemofilide geç kanama olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif/orta hemofilide minör diş çekimlerinde faktör verilmesi yerine Desmopressin ilk tercih edilecek ilaç olmalıdır.

13. Daha önceden Desmopressinin etkin olduğu gösterilmiş hafif hemofilisi olan olgularda minör girişimler Desmopressin ile yapılabilir. Girişimden bir saat önce 0,3 µg/kg (en fazla 20 mg) deri altı veya damar yolu ile Desmopressin (damar yolu ile verilecekse 30-50 cc serum fizyolojik içinde >30 dakika yavaş infüzyon) uygulanır. On iki -24 saatte bir doz tekrar

edilebilir. Tekrarlarda etkisi %30 dolayında azalır. Tedavi süresi ardışık 3 günden fazla olmamalıdır. Üçüncü dozdan sonra takiflaksi 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 Desmopressin kullanılmamalıdır. Desmopressin hemofili B'de etkili değildir. Küçük diş çekimlerinde, nazal veya oral mukozal kanamalarda burun içi Desmopressin verilebilir (<50 kg 150 µg, >50 kg 300 µg). Erişkin yaş grubunda desmopressin kullanımında kardiyovasküler risk açısından dikkat edilmelidir.

14. Majör girişimlerde sürekli faktör infüzyonu öncelikle tercih edilmemektedir.

15. Cerrahi girişimlerde özellikle mukozal kanamalarda hafif/orta/ağır hemofilide antifibrinolitik tedavi önerilir. Ancak hematüri, YDP ve tromboembolik olay varlığında kontrendikedir. Aktive protrombin kompleks konsantreleri kullanan hastalarda ve rFVIIa kullanan santral venöz kateteri olan hastalarda kullanımı önerilmez. Traneksamik asit ile birlikte fibrin yapıştırıcı gibi lokal hemostatik ajanların kullanımı da önerilir.

B. İNHİBİTÖR SAPTANAN OLGULAR

1. İnhibitörlü hastalarda genel yaklaşımlar dışında protrombin aktivitesi, aPTZ, fibrinojen düzeyleri, D-dimer düzeylerine başlangıçta bakılmalı ve 24-72 saatte bir tekrarlanmalıdır.

2. İnhibitör düzeyinin düşük (<5BÜ) veya yüksek (>5BÜ) düzeyde olması kanama durdurucu tedavi seçeneklerini etkilemesi açısından önemlidir (bkz. Hemofilide İnhibitör Sorunu).

3. Düşük düzeyli inhibitörü olan hastaların küçük cerrahi girişimlerinde yüksek dozlarda faktör konsantreleri verilmesi ile hemostaz sağlanabilir. Bu grup hastada verilen faktör konsantresinin elde edilme kaynağı önem taşımamaktadır.

4. Yüksek düzeyli inhibitörü olan hastalarda yapılacak olan cerrahi veya tıbbi girişimlerde by-pass edici ilaçlar: Rekombinant FVIIa (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) kullanılır. Genel olarak her iki ajan küçük cerrahide 1-5 gün ve büyük cerrahilerde 10-14 gün kullanılır.

- aPCC: 50-100 U/kg 8-12 saatte bir infüzyon şeklinde verilir. Trombotik komplikasyon yan etkisi olduğundan günlük maksimum doz 200U/kg olarak önerilir.

- rFVIIa: 90µg/kg verilmesi uygundur. Yüksek dozlarda verilmesini önerenler olmakla birlikte standart ve yüksek dozlar arasında farklılık bulunmamaktadır.

5. Yüksek titrede inhibitörü olan hastalarda aPCC ve rFVIIa ile yapılan tedavilerde tromboemboli, yaygın damar içi pıhtılaşma ve akut miyokard infarktüsü gibi trombotik komplikasyonlar görülebilir. Bunlar özellikle altta yatan aterosklerotik hastalığı veya uzun süre hareketsiz kalan hastalarda görülür. Daha önce karaciğer hastalığı olanlarda ve prematüre bebeklerde YDP gelişebilir.

6. Nadir durumlarda bir ilaçla başlayıp kanama kontrolü yapılamadığında, deneyimli merkezlerde ardışık uygulama kurallarına dikkat edilerek rFVIIa ve aPCC birbiri ardına kullanılabilir.

3. ÖZEL DURUMLAR

A. Koroner anjiyografi ve diğer kardiyak girişimler

Bu tür girişimler hemofili tedavi merkezleri yanında mutlak gelişmiş kardiyoloji merkezleri olan hastanelerde yapılmalıdır. Femoral arter yerine radyal arter tercih edilmelidir. Tanı amaçlı koroner anjiyografi ve perkütan koroner müdahale ile stent koyma işlemlerinde faktör düzeyi olarak en az %80 ulaşılmalı ve bu faktör düzeyleri sürdürüldükçe terapötik düzeylerde heparin verilmelidir.

Perkütan koroner müdahale ve stent işlemi sonrası ikili anti-trombosit tedavi (Asetil salisilik asit ve klopidogrel) endike oldukça plazma faktör düzeyleri %30'un üzerinde tutulmalıdır. Bunun için bir aylık süre gün aşırı FVIII için 50 IU/kg, FIX için 60-70 IU/kg faktör konsantreleri infüzyonları kullanılmalıdır.

Tek başına ASA ile anti-trombosit tedavi yapılacaksa, faktör düzeyleri %5'in üzerinde tutulmalı ve bu amaçla FVIII gün aşırı 25-40 U/kg dozunda, FIX ise 2-3/hafta 25-50 U/kg dozunda bir yıl veya daha fazla süre ile kullanılmalıdır.

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 İNR=2.5 olacak şekilde tedavi verilmeli ve 4 hafta sonrasına kadar FVIII/FIX düzeyleri %30 düzeylerinde tutulmalıdır.

B. Tromboprofilaksi

Erişkin hemofiliklerde faktör düzeyi yerine konulduğunda majör ortopedik operasyonlarda gelişen venöz tromboembolizm sıklığı hemofilik olmayan bireylerle aynı oranda görülmektedir. Bu nedenle faktörün yerine konulduğundan emin olduğunda düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ile antikoagülan profilaksi gerekir. Tromboprofilaksi doz ve süresi hemofilik olmayan bireylere uygulananlarla aynıdır. Ancak inhibitörlü olgularda yapılan operasyonlarda farmakolojik tromboprofilaksi yerine mekanik tromboprofilaksi uygulanmaması önerilir.

Artroplasti yapılan inhibitörsüz hastalarda DMAH ile trombofilaksi önerilirken inhibitörlü ve baypas edici ilaçlar ile tedavi edilenlerde ve ortopedik artroskopik cerrahi uygulananlarda trombofilakside mekanik yollar uygulanmalıdır. Pre-operatif trombofilaksi yapılmaz. Kanama riskini azaltmak için operasyon sonrası tercihan 6-12 saat sonra DMAH 4 haftadan az olmamak şartı ile başlanabilir.

C. Katarakt cerrahisi

Katarakt operasyonlarda lens çıkarılmasından 1 saat önce tek doz faktör konsantreleri bolus olarak verilir. Burada amaç lokal anesteziden dolayı oluşacak kanamaları önlemektir.

D. Karaciğer biyopsisi

İşlem öncesi faktör düzeyi %80'inin üstünde olmalıdır. Biyopsi metodu lokal deneyime göre seçilmelidir. Trans-juguler yöntem ile kanama daha az sıklıkla izlenir.

İnhibitör negatif hastalarda; bir gecelik açlık sonrasında sabah işlemden 1 saat önce FVIII 50 U/kg, FIX 100 U/kg dozunda verilir. Karaciğer biyopsisi yapılır. 6-8 saat sonra FVIII 25 U/kg, FIX ise 50 U/kg dozunda tekrar yapılır. 8 saat sonra FVIII 15 U/kg, dozunda tekrar edilir. Daha sonra 2 gün boyunca FVIII 15 U/kg dozunda 12 saatte bir 4 doz, FIX ise 50 U/kg/ gün dozunda ek 2 doz daha yapılır. FVIII eksikliğinde total 7 doz, FIX eksikliğinde total 4 doz yapılır.

İnhibitör pozitif olgularda; rFVIIa, işlem öncesi 90 µg/kg dozunda işlemden önce yapılır. İşlem sonrası her iki saatte bir aynı dozda 3 doz daha yapılır (toplam 4 doz). Son dozdan 4 saat sonra 30 µg/kg dozunda yapılır aynı dozda 2 gün boyunca 8 saatte bir tekrarlanır.

E. Santral venöz kateter takılması

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

F. Hemofili taşıyıcısı olan kadınlardaki sorunlar

a. Gebelik yönetimi; FVIII taşıyıcısı olan kadınlarda gebelik süresince plazma FVIII düzeyleri artar ve üçüncü üç aylık zaman diliminde en yüksek düzeye ulaşır. Sonuçta Hemofili A taşıyıcısı olan kadınların birçoğunun FVIII düzeyleri doğum esnasında >%50'dedir.

FIX taşıyıcısı kadınlarda FIX plazma düzeyleri gebelik süresince önemli bir değişiklik göstermez.

Faktör düzeyleri <%50 olanlarda doğum öncesi profilaksi tartışmalıdır. Fakat cerrahi ve tıbbi girişimlerde tedavi önerilir.

Acil durumlarda hemen bakılamayacağından gebeliğin 24 ve 34 haftalarında faktör düzeylerine bakılmalı ve yaklaşım ona göre değerlendirilmelidir.

b. Doğum yönetimi; doğumun mutlaka hemofili merkezi olan bir hastanede yapılması gerekmez de, eğer bebeğin cinsiyeti erkek ise, bebeğin faktör düzeylerinin ölçülmesi ve diğer laboratuvar testlerinin yapılması, bebekte oluşacak kanama komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisi amacı ile hemofili merkezi olan bir hastanede doğum yapması önerilir.

Mümkünse normal doğum yaptırılmalıdır. Yardımcı alet kullanımından kaçınılmalıdır. Doğum uzayacak ise elektif sezeryan yapılmalıdır. Doğum esnasında amaç özellikle FIX taşıyıcısı olan gebelerde plazma faktör düzeyleri %50'nin üstünde tutmaktır.

Desmopressin hafif hemofili A hastalarında kullanılabilir fakat hemofili B hastaları bu ilaca yanıt vermez. Traneksamik asit normal dozlarda kullanılır. Sezeryanda hemofili taşıyıcısı kadınlarda kullanılan ilaçlar en az düzeyde olacak şekilde rejyonel blok anestezi kullanılır. Düzenli nörolojik muayene yapılır ve en küçük şüphede manyetik rezonans ile görüntüleme yapılmalıdır.

c. Doğum sonrası izlem; doğum sonrası kanama riski hemofili taşıyıcısı olan kadınlarda yüksektir. Plazma faktör düzeyleri %50'nin altında olan hemofili taşıyıcısı olan kadınlarda vajinal doğumda doğum sonrası en az 3 gün, sezeryan ile yapılacak doğumda en az 5 gün faktör düzeyleri %50'nin üzerinde olacak şekilde faktör konsantreleri verilmelidir.

FVIII düzeyi postpartum 2.haftanın sonunda gebelik öncesi düzeyine düşeceği için kanama açısından dikkatli olunmalıdır.

7. HCV ve HIV enfeksiyonu olgularında cerrahi

İnsan immün yetersizlik virüsü ile enfekte olan hastaların immün sistemleri baskılandığından cerrahi sonrası enfeksiyon riski yüksektir. Hastanın izleminde kullanılan anti viral ilaçların çeşitli yan etkiler 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 güvenle yapıldığı bildirilmiştir. Fakat şiddetli kronik hepatitli hastalarda karaciğerde kan akımı ve dolaşımında çeşitli değişiklikler olduğu için risk artmıştır. Cerrahi-anestezi birlikteliği ve kullanılan ilaçlar, ilaçların vücuttan atılımı, değişimi ve kanama kontrolündeki özellikleri nedeni ile dikkatle kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G; European Haemophilia Therapy Standardization Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-58.
2. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. *Haemophilia*. 2010 May;16 Suppl 3:58-66.
3. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-63.
4. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:191-6.
5. Balkan C, Karapinar D, Aydogdu S, Ozcan C, Ay Y, Akin M, Kavakli K. Surgery in patients with haemophilia and high responding inhibitors: Izmir experience. *Haemophilia*. 2010;16(6):902-9.
6. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005.
7. Treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2010.

8. Protocols for the treatment of hemophilia and vWD. Hemophilia of Georgia.
9. Konkle BA, Kessler C, Aledort L, Andersen J, Fogarty P, Kouides P, Quon D, Ragni M, Zakarija A, Ewenstein B. Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. Haemophilia. 2009;15(6):1197-209.
10. Peerlinck K, Jacquemin M. Mild hemophilia: a disease with many faces and many unexpected pitfalls. Hemophilia 2010;16(Suppl 5):100-6.
11. Dunn AL, Cox Gill J. Adenotonsillectomy in patients with desmopressin responsive mild bleeding disorders: a review of the literature. Hemophilia 2010;16:711-6.
12. Textbook of Hemophilia, second edition. Eds: Lee C, Berntorp E, Hoots K. Wiley Blackwell Publishing Ltd, UK, 2010.