

Kalıtsal Pıhtılaşma Faktör Eksiklikleri: Tek Merkez Deneyimi

Hereditary Coagulation Factor Deficiencies: Single Center Experience

Zülfikar AKELMA¹, Pamir IŞIK², Neşe YARALI², Abdurrahman KARA², Bahattin TUNÇ²

¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmada, hemofili, von Willebrand hastalığı (VWH) ve nadir faktör eksikliği tanısı ile izlenen hastalar klinik ve demografik özellikleri ve takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin kalıtsal eksiklikleri tanısı ile izlenen, yaşları 0-14 yıl arasında değişen toplam 105 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların %46.7'si hemofili A, %16.2'si vWH, %8.6'sı hemofili B tanısı almıştır. Nadir faktör eksikliklerinin sıklığı ise %28.5 olarak saptanmıştır. Bunlar içinde en sık fibrinojen eksikliği (%10.5) ve faktör VII (FVII) eksikliği (%7.6) görülmüştür. Diğer nadir görülen faktör eksiklikleri sırasıyla FXI eksikliği %3.8, FV eksikliği %2.9, FX eksikliği %1.9, FII eksikliği %1 şeklindedir. Hemofili A hastaları en sık hemartroz, von Willebrand faktör (vwF) eksikliği saptanan hastalar ise en sık burun kanaması yakınması ile başvurmuşlardır. On sekiz hasta (%17) herhangi bir yakınma olmaksızın başka bir nedenle tetkik edilirken tanı almıştır. Takipte saptanan komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde hemofili A hastalarında %12.2 inhibitör gelişimi saptanmıştır. Hepatit B ve hepatit C sıklığı %0.9 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Kanama bozuklukları hematolojik hastalıklar içinde oldukça geniş bir yer tutması yanında çocuk hastalıkları içinde de sık görülen başvuru nedenlerindedir. Bazı çocuklarda belirgin bulgularla seyretmesine rağmen, bazı olgularda görülen hafif yakınmalar tanının gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Semptomatik hastalarda erken tanı ve tedavi önem arz ederken, hafif seyirli veya kanama yakınması olmayıp, anormal laboratuvar sonuçları saptanan olgularda da kalıtsal bir kanama bozukluğu olabileceği akılda tutulmalı ve ileri tetkikler planlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Hemofili, Nadir faktör eksikliği, von Willebrand hastalığı

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective study was to evaluate the clinical spectrum, demographic features and complications in patients with a hereditary coagulation disorder.

Material and Methods: A total of 105 patients who were being followed-up with a diagnosis of hereditary coagulation factor deficiency at the Pediatric Hematology Clinic of Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital were evaluated retrospectively in this study.

Results: The most frequently observed disorders were hemophilia A (46.7%), von Willebrand Disease (vWD) (16.2%) and hemophilia B (8.6%). Rare bleeding disorders (RBD) were detected in 28.5% of the study group and the most common RBDs were fibrinogen (10.5%) and factor VII (7.6%) deficiencies followed by FXI, FV and FX at 3.8%, 2.9% and 1.9%, respectively. The common initial symptom was hemarthrosis in hemophilia A and epistaxis in vWD. Eighteen patients (17%) were asymptomatic. The frequency of inhibitor development in hemophilia was 12.2%. The prevalence of hepatitis B and hepatitis C among all patients was 0.9%.

Conclusion: Bleeding disorders are widely encountered in both hematology and pediatric clinics. Most patients with coagulation disorders present with bleeding symptoms but some patients may be asymptomatic or have minor symptoms that lead to a delay in diagnosis. Prompt diagnosis and treatment are critical in symptomatic patients. One has to keep in mind that not all factor deficiencies lead to severe bleeding and patients with abnormal laboratory results also need to be investigated for familial coagulation disorders too.

Key Words: Hemophilia, Rare factor deficiency, von Willebrand disease

GİRİŞ

Hemofili ve nadir kalıtsal pıhtılaşma faktör eksiklikleri önemli morbiditeye yol açması ve ömür boyu tedavi gereksinimi ile topluma ciddi yük oluşturan önemli sağlık sorunlarıdır. von Willebrand hastalığı (vWH), hemofili A ve hemofili B en sık görülen kalıtsal kanama bozuklukları olup bütün kalıtsal koagülopatilerin %95-97'sini oluştururlar (1,2). Hemofili A ve B ırk farkı gözetmeksizin tüm etnik gruplarda eşit oranda ve yaklaşık 10.000 doğumda bir görülmektedir. von Willebrand hastalığının prevalansı ise %1 olup, oldukça yüksektir (2). Nadir görülen diğer kalıtsal faktör eksiklerinin prevalansı ise 1/500.000 – 1/2.000.000 arasında değişmektedir (3). Ancak ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık olduğu ülkelerde otozomal resesif kalıtsal bu hastalıklara daha fazla rastlanılmaktadır (4).

Kalıtsal kanama bozukluklarında klinik belirti ve bulguların yeri, ortaya çıkış zamanı ve şiddeti, eksik faktöre ve çoğunlukla eksik faktörün düzeyine göre değişiklik gösterir (1,3). Faktör V, FVII ve FXI eksikliği gibi bazı nadir faktör eksikliklerinde ise klinik ile faktör düzeyleri korele olmayabilir (5). Kalıtsal kanama hastası doğumdan hemen sonra ortaya çıkan şiddetli göbük kanaması veya intrakranial kanama ile getirilen bir bebek olabileceği gibi, ileri yaşlara kadar hiçbir klinik bulgu vermeyen ve herhangi bir tetkik sırasında saptanan asemptomatik bir hasta da olabilir.

Çalışmamız da, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji bölümünde kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliği tanısı ile takip edilen 105 hastanın klinik, demografik özellikleri ve takipte saptanan komplikasyonların incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, yaşları 0-14 yıl arasında değişen hemofili A, hemofili B, vWH ve daha nadir görülen faktör FI (fibrinojen), II, V, VII, X, XI eksikliği tanıları ile izlenen toplam 105 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler hasta dosyalarından elde edildi.

Hastaların tanı amaçlı plazma faktör aktiviteleri ölçümü; düzeyi ölçülecek olan faktörün eksik olduğu plazma (Coagulation Factor Dade / Behring) kullanılarak BCS tam otomatik analizatörde yapılmıştı. Nadir faktör eksikliklerinde plazma faktör aktivitelerinin normal aralık (N: %50-150) altında saptanması tanısal kabul edilmişti. Fibrinojen düzeyi ölçülemeyen hastalar afibrinojenemi, normal sınırların altında (N: 180-350 mg/dL) saptanan hastalar hipofibrinojenemi tanılarını almıştı. Tanıyı doğrulamak için anormal testler 3 farklı zamanda tekrarlanmıştı. Tüm hastalarda invitro kanama zamanı Platelet Function Analyzer (PFA-100) ile ADP ve epinefrin kitleri kullanılarak çalışılmıştı. Kollajen/ADP için normal değer aralığı 71-118 sn, kollajen/epinefrin için 85-165 sn olarak kabul edilmişti. Faktör VIII ve FIX düzeyi %20 değerinin altında olan hastalar hemofili A ve hemofili B tanısı

almış ve faktör aktivitelerine göre; ağır (<%1), orta (% 1-5) ve hafif (% >5) hastalık olarak sınıflandırılmıştı. Mutasyon analizi teknik yetersizlikler nedeni ile çalışılmamıştı ve prenatal tanı alan hasta mevcut değildi.

von Willebrand faktör aktivitesi için vWF antijen ve Ristosetinkofaktör (Ricof) testleri çalışılmış ve normal değerler vWF:Ag için % 60-178 arası, Ricof için %50-160 arası kabul edilmişti. Ricof/vWF:Ag orantılı azalanlar (0.7-1.2) tip1 vWH, orantısız azalanlar (<0.7) tip2 vWH, vWF:Ag ölçülemeyenler tip3 vWH olarak kabul edilmişti. Teknik yetersizlikler nedeniyle multimer analizi ve mutasyon analizi çalışılmamış, tip2 vWH alt tipleri sınıflandırılmamıştı.

Tüm hemofili hastalarında her 3-6 aylık periodlarda inhibitör tayini için mixing testi ve Bethesta yöntemiyle inhibitör ölçümü yapılmıştı. İnhibitör titresi<5 Bethesta ünitesi (BÜ)/ml olanlar düşük titreli, >5 BÜ olanlar yüksek titreli hastalar olarak kabul edilmişti.

Hastalara kanama ataklarının tedavisinde, eksik faktörün yerine konması amacıyla varsa eksik faktöre ait faktör konsantresi, ilgili faktör konsantresi mevcut değilse taze donmuş plazma (TDP) verilmişti. İnhibitör gelişmiş hastalarda by-pass edici ajanlardan biri (rekombinant aFVII veya aktif protrombin kompleks konsantresi) kullanılmıştı (Tedaviye yönelik veriler çalışmaya dahil edilmemiştir). Transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar açısından hepatit B, hepatit C ve HIV serolojileri ELİSA yöntemiyle tüm hastalarda periyodik olarak çalışılmıştı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya ait verilerin kaydı ve analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 16.0 Windows versiyonu ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise hasta sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 105 hastanın 88'i (%83.8) erkek, 17'si (%16.2) kızdı. Hastaların tanı yaş ortalaması 3.4±3.26 yıl (0-14 yıl) olup en küçük hasta iki günlüktü. Hastalıklara ait cinsiyet özellikleri, tanı yaşları, aile öyküleri ve akrabalık durumları Tablo I'de gösterilmektedir.

Kırk dokuz hasta (%46.7) hemofili A, 9 hasta (%8.6) hemofili B tanısı almıştı. Hemofili A tanısı ile izlenen hastaların 9'u (%18.4) ağır, 25'i (%51) orta ve 15'i (%30.6) hafif hemofiliydi. Dokuz hemofili B hastasının 3'ü (%33.3) orta, 6'sı (%66.7) ise hafif tip hemofili olarak takip edilmekteydi (Tablo II). Ağır hemofili B olgusu saptanmamıştı.

On yedi hastaya (%16.2) vWH tanısı konulmuştu. von Willebrand hastalığı tanısı ile izlenen 8 hasta tip 1 vWH (%47.1), 8 hasta tip 2 vWH (%47.1), 1 hasta ise tip 3 vWH (%5.8) olarak sınıflandırılmıştı.

Nadir faktör eksikliklerinin dağılımında (n:30); 11 hastada (%10.5) fibrinojen eksikliği (afibrinojenemi ve hipofibrinojenemi), 8 hastada (%7.6) FVII eksikliği, 4 hastada (%3.8) FXI eksikliği saptandı. Üç hasta (%2.9) FV eksikliği, 2 hasta (%1.9) FX eksikliği, 1 hasta (%1) FII eksikliği, 1 hasta (%1) FXI eksikliği + vWH tanılarını almışlardı. Tablo I'de nadir faktör eksikliği tanısı alan hastalar ve özellikleri görülmektedir.

Hastaların ortalama tanı yaşları hemofili A'da 2.6 ± 2.6 yıl, hemofili B'de 2.0 ± 1.6 yıl, vWH'da ise 5.4 ± 2.5 yıl olarak tespit edildi. Faktör X eksikliği olan iki hastanın tanısı yenidoğan döneminde konulmuştu. Tablo III'de sık görülen faktör eksikliklerinin tanı yaşları görülmektedir. Afibrinojenemi hastalarının %71.4'ü bir yaş altında, FVIII ve FIX eksikliklerinin %51 ve %55.6'sı 1-5 yaş arasında tanı almıştı.

Hemofili A hastaları en sık hemartroz (%30.6), vWF eksikliği saptanan hastalar ise en sık burun kanaması (%52.9) yakınması ile başvurmuştu. Afibrinojenemi, hipofibrinojenemi ve FX eksik-

liğinde yenidoğan döneminde göbük kanaması en sık görülen yakınma oldu. Hastaların geneli başvuru semptomları yönünden değerlendirildiğinde eklem (%16), burun (%15) ve ağız içi (%13) en sık rastlanan şikayetlerdi. On sekiz (%17) hasta ise kanama şikayeti olmaksızın, cerrahi girişim öncesi uzamış PT/PTT açısından taranırken veya aile öyküsü nedeniyle tetkik edilirken tanı almıştı.

Hemofili A hastalarının altısında (%12.2) FVIII'e karşı inhibitör pozitif bulunurken, dokuz hemofili B hastasının hiçbirinde inhibitör saptanmamıştı. İnhibitör tespit edilen 6 hastanın 1'i ağır, 4'ü orta, 1'i hafif hemofili idi. Beş hastada düşük (< 5 BÜ), 1 hastada yüksek inhibitör (> 5 BÜ) tespit edilmişti. İnhibitör saptanan hastalarımızın üçüne 1 yaş altında, diğer üçüne ise 1-2 yaş arasında tanı konulmuştu. Olgular hepatit B, hepatit C, HIV virüsleri açısından değerlendirildiğinde; sadece bir hemofili A hastasında anti-HCV (%0.9), bir vWH hastasında (%0.9) HbsAg pozitifliği saptanmıştı. Hiçbir hastada HIV pozitifliği saptanmamıştı.

Tablo I: Eksik faktör tiplerine göre hastaların özellikleri.

Eksik Faktör	Hasta sayısı n (%)	Erkek n (%)	Kız n (%)	Tanı yaşı (yıl+SD)	Akrabalık (+) n (%)	Aile öyküsü (+) n (%)
FVIII	49 (46.7)	49 (100)	-	2.6 ± 2.6	9 (18.4)	27 (55.1)
FIX	9 (8.6)	9 (100)	-	2.0 ± 1.6	3 (33.3)	6 (66.7)
vWH	17 (16.2)	10 (58.8)	7 (41.2)	5.4 ± 2.5	6 (35.3)	5 (29.4)
FII	1 (1.0)	1 (100)	-	8	-	-
FV	3 (2.9)	2 (66.7)	1 (33.3)	7.0 ± 7	3 (100)	-
FVII	8 (7.6)	7 (87.5)	1 (12.5)	4.6 ± 3.4	5 (62.5)	3 (37.5)
FX	2 (1.9)	1 (50)	1 (50)	0	2 (100)	-
FXI	4 (3.8)	3 (75)	1 (25)	4.2 ± 4.4	2 (50)	2 (50)
FXI+vWH	1 (1.0)	-	1 (100)	9	-	1 (100)
Afibrinojenemi	7 (6.7)	5 (71.4)	2 (28.6)	1.1 ± 2.2	1 (14.3)	5 (71.4)
Hipofibrinojenemi	4 (3.8)	1 (25)	3 (75)	5.7 ± 5.4	4 (100)	2 (50)
Toplam	105 (100)	88 (83.3)	17 (16.2)	3.4 ± 3.2	35 (33.3)	51 (48.6)

Tablo II: Faktör VIII ve IX eksikliklerinin faktör aktivitelere göre sınıflandırılması.

	<%1; n (%)	%1-5; n (%)	>%5; n (%)	Toplam (%)
FVIII	9 (18,4)	25 (51)	15 (30.6)	40 (100)
FIX	(-)	3 (33.3)	6 (66.7)	9 (100)
Toplam	9 (15,5)	28 (48.2)	21 (36.2)	58 (100)

Tablo III: Faktör VII, FVIII, FIX, vWH ve afibrinojenemi hastalarının tanı yaşlarına göre gruplandırılması.

Eksik Faktör	<1 yaş n (%)	≥1-5 yaş n (%)	≥5-10 yaş n (%)	≥10 yaş n (%)	Toplam n (%)
FVIII	16 (32.7)	25 (51)	7 (14.3)	1 (2)	49 (100)
FIX	4 (44.4)	5 (55.6)	-	-	9 (100)
FVII	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50)	-	8 (100)
vWH	1 (5.9)	6 (35.3)	10 (58.8)	-	17 (100)
Afibrinojenemi	5 (71.4)	1 (14.3)	1 (14.3)	-	7 (100)

Tablo IV: Hastaların tanılarına göre ilk başvuru kanama yeri ve şikayetlerinin dağılımı.

Kanama yeri Tanı	Ağız içi n (%)	Burun n (%)	Eklem n (%)	Enjeksiyon n (%)	GiS n (%)	Göbek n (%)	Hematom n (%)	İKK* n (%)	Uzamış kanama n (%)	Morluk n (%)	Sünnet n (%)	Tetik n (%)	Menoraji n (%)
FVIII	7 (14.3)	2 (4.1)	15 (30.6)	1 (2)	-	-	4 (8.2)	2 (4.1)	3 (6.1)	5 (10.2)	3 (6.1)	7 (14.3)	-
FIX	2 (22.2)	-	2 (22.2)	-	-	-	-	-	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	-
vWH	3 (17.6)	9 (52.9)	-	-	1 (5.9)	-	-	-	-	2 (11.8)	1 (5.9)	-	1 (5.9)
FII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (100)	-
FV	1 (33.3)	1 (33.3)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (33.3)	-	-
FVII	-	2 (25)	-	-	-	-	-	1 (12.5)	-	1 (12.5)	-	4 (50)	-
FX	-	-	-	-	-	2 (100)	-	-	-	-	-	-	-
FXI	-	2 (50)	-	-	-	1 (25)	-	1 (25)	-	-	-	-	-
FXI+ vWH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (100)	-
AF**	1 (14.3)	-	-	1 (14.3)	-	3 (42.9)	1 (14.3)	-	-	-	-	1 (14.3)	-
HF***	-	-	-	-	1 (25)	1 (25)	-	-	-	-	-	2 (50)	-
Toplam	14 (13.3)	16 (15.2)	17 (16.1)	2 (1.9)	2 (1.9)	7 (6.7)	5 (4.8)	4 (3.8)	4 (3.8)	9 (8.6)	6 (5.7)	18 (17.1)	1 (1)

*İKK: intrakranial kanama, **HF: hipofibrinojenemi ***AF: afibrinojenemi.

TARTIŞMA

Kalıtıl pıhtılaşma bozuklukları önemli bir morbidite nedeni olup tedavi maliyeti yüksek bir hastalık grubudur (7). von Willebrand hastalığı en sık görülen kalıtıl kanama bozukluğu olmasına rağmen hasta grubumuzun en büyük bölümünü hemofili A (%46.7) hastaları oluşturmaktaydı. von Willebrand faktörün kantitatif bozukluğu veya kalitatif eksikliği sonucu meydana gelen vWH'ında görülen biyolojik heterojenite ve değişken klinik prezantasyon hastalığın tanısını güçleştirebilmektedir. Hafif kanamalarla seyreden vWH tip1 hastaları çoğu zaman tanı almadan yaşamlarını sürdürebilmektedirler (8). Hemofili hastaları ise genellikle 1 yaş civarında, hareket yeteneklerinin artmaya başlamasıyla oluşan travmalarla kanama atakları geçirecek tanı alırlar. Hastalığın şiddeti arttıkça tanı yaşı erkene kaymakta ve klinik şiddetlenmektedir. Literatürde ağır hemofili olgularının ortalama tanı yaşı 9 ay, orta hemofili olgularının ise 22 ay olarak bildirilmektedir (7). Çalışmamızda hemofili A hastalarının % 83.7'sine, hemofili B olgularının %100'üne 5 yaş altında tanı konulmuştu. Bir yaş altında tanı alan hemofili A ve B hastaları %32 ve %44 iken, vWH tanılı hastaların çoğu 5 yaş üzerinde tanı almıştı.

Nadir görülen kanama bozukluklarının prevalansı genel popülasyonda düşüktür. Bu hastalıklar tüm pıhtılaşma bozukluklarının yaklaşık % 3-5'ini oluşturur (5,9). Çalışmamızda, hemofili ve vWH dışında nadir görülen faktör eksiklikleri %28.5 oranında bulundu. Nadir faktör eksikliği saptanan hastaların çalışma grubumuzdaki göreceli fazlalığını; ülkemizdeki akraba evliliklerine bağlı olarak otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığının fazlalığına ve referans hastane olmamızdan dolayı seçilmiş hastaların kliniğimize refere edilmesine bağladık. Akraba evliliklerinin sık olduğu İran, Mısır, Hindistan gibi ülkelerde de kalıtıl kanama hastalıklarının prevalansı daha yüksektir (1,4,10). Çeşitli çalışmalarda, genel olarak kalıtıl kanama bozukluklarında akraba evliliği %63, aile öyküsü %60.5 oranlarına kadar çıkmaktadır (11,12). Çalışmamızda, akrabalık %33.3, aile öyküsünün %48.6 olarak saptandı. Otozomal resesif geçişler, tanı almamış hafif formlar, olası yeni mutant gen ekspresyonları ile akraba evliliklerinin görülme sıklığının toplumlardaki farklılığı sonuçları değişken kılmaktadır (7). Çalışmamızda nadir faktör eksiklikleri içinde en sık fibrinojen eksikliği saptandı, bunu FVII eksikliği izlemekteydi. Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada, nadir faktör eksiklikleri içinde en sık saptanan üç eksiklik sırasıyla FVII, FV ve FX eksikliğidir (13).

Hemofillerin genel olarak ilk başvuru semptomları ciltte kolay morarma, ağız içine kanama, eklem kanamaları ve kas içine olan kanamalardır (7). Ağır hemofilide spontan kanama sıklıkla görülürken, orta ve hafif hemofilide genellikle travma veya cerrahi sonrası kanama görülmektedir (14). von Willebrand hastalarında ise kanama yerleri sıklık sırasına göre burun kanaması, ekimoz, menoraji, diş çekimi sonrası kanama, diş eti kanaması gibi mukozal kanamalar şeklindedir. Nadiren gastrointestinal sistem (GiS) kanaması veya hemartoz görülebilir

(15). Çalışmamızdaki hemofili A ve hemofili B hastalarının en sık saptanan ilk başvuru semptomu, hemartroz; vWF eksikliği olan hastalarımızın ise burun kanaması idi. İntrakranial kanama ve GİS kanaması şeklinde ciddi organ kanamaları nadir de olsa ilk başvuru şikayeti olarak görülmüştü. Kanama şikayeti olmaksızın cerrahi öncesi inceleme veya aile öyküsü varlığı gibi nedenlerle tetkik edilirken tanı konulan olgular ise %17 oranında bulundu. Kanama yakınması olmayan hastalardan biri ilginç olarak kombine faktör XI ve vWF eksikliği tanısı almıştı. Literatürde faktör XI eksikliği ve vWF birlikteliği bildirilmiş olup, faktör XI eksikliği olan 212 kişilik hasta grubunda yapılan bir çalışmada olguların 54'ünde vWF'nin eşlik ettiği tespit edilmiştir. Bu olguların hafif hemofili C olgularında semptomları ağırlaştırdığı bildirilmişse de hastamızda herhangi bir kanama bulgusu gözlenmemiştir (16).

Kalıtsal faktör eksikliği olan hastalarda oluşan kanamalar erken ve uygun tedavi edilmediğinde, ciddi organ disfonksiyonlarına hatta mortaliteye neden olabilir (7). Hemofili hastalarında yetersiz tedavi sık tekrar eden eklem kanamalarına ve kalıcı sekellere yol açabilmektedir. Retrospektif olarak düzenlenen çalışmamızda, yeterli veri elde edilemediğinden hastalarda gelişmiş olan sekel komplikasyonlar değerlendirilememiştir. Hemofili tedavisinde karşılaşılan sık ve önemli bir komplikasyon da eksik olan faktöre karşı inhibitör gelişimidir. İnhibitör gelişimi hem replasman tedavisinin maliyetini artırmakta, hem de yetersiz tedavi ile sekel gelişme riskini belirgin olarak yükseltmektedir. Bazı genetik durumlar, etnik köken, tedavi başlama yaşı, tedavinin yoğunluğu ve kullanılan ürün tipi inhibitör gelişimi ile ilişkilendirilmiştir Hemofili A'da inhibitör gelişim insidansı ortalama % 8-22, hemofili B'de % 1.5-3'dür (17-19). Ülkemizde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada hemofili A'da %11.2, hemofili B'de %1.9 oranında inhibitör gelişimi saptanmıştır (19). Çalışmamızda hemofili A hastalarının %12'sinde inhibitör saptanmıştır. Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda tedavide kullanılan faktörlerin kaynakları ve mutasyon tipi gibi inhibitör gelişimini etkileyen durumlar araştırılmamıştır.

Kanama bozukluklarının tedavisinde eksik faktörü yerine koyarak kanamayı durdurmak amaçlanır. Bu amaçla hemofili A, hemofili B, vWF, fibrinojen, FVII, FXIII eksikliği olan olgularda donör havuzlarından hazırlanan plazma kaynaklı faktörler veya rekombinant teknoloji ile üretilen faktör konsantreleri kullanılırken, diğer nadir görülen faktör eksikliklerinde ve spesifik faktör konsantreleri olmadığı durumlarda tedavide TDP veya protrombin kompleks konsantrelerinden faydalanılır. Hemofili hastalarının tanı, takip ve tedavileri iyi tanımlanmış olmakla birlikte, nadir faktör eksikliği olgularının tanı ve tedavileri ile ilgili kanıta dayalı uygulama kılavuzları mevcut değildir (6). Taze donmuş plazma ve içeriğinde insan kaynaklı proteinler bulunan faktör konsantrelerinin kullanımı, transfüzyon ilişkili enfeksiyon riskini doğurmaktadır (7). Özellikle TDP ve plazma havuzundan elde edilen faktör konsantreleri ile hepatit B, hepatit C ve HIV virüsü bulaşı sıklıkla bildirilen enfeksiyonlardır. Yapılan değişik çalışmalarda hemofili hastalarında HBsAg pozitifliği % 0.6-50, anti-HCV pozitifliği % 15-27 oranında

bildirilmektedir (20-22). Ülkemizde hemofilik hastalarda HBsAg pozitifliği %26.8, anti-HCV pozitifliği %24.4 oranındadır (23). Hastalarımız transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar açısından değerlendirildiğinde hepatit B ve hepatit C sıklığı% 0.9 olarak bulunmuşsa da bu hastalarda hangi ürünlerle bulaş olduğu bilinmemektedir. Viral inaktivasyon, rekombinant teknoloji ve nükleik asit teknolojisi (NAT) ile viral tarama yaygınlaştıkça transfüzyon ilişkili enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalite de giderek azalacaktır (24).

Hemofili ve diğer nadir görülen kalıtsal faktör eksikliklerinde erken tanı ve erken tedavi hayat kalitesini artırır. Bilinen bir neden olmaksızın spontan mukoza, yumuşak doku ve eklem kanaması veya travma veya cerrahi sonrası kanama yakınması ile getirilen çocukta aile öyküsü olmasa dahi kalıtsal kanama hastalıkları akla getirilmeli ve bunlara yönelik ileri testler planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004;104:1243-52.
2. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with Hemophilia and von Willebrand Disease. *J Emerg Med* 2010;39:158-65.
3. Peyvandi F, Cattaneo M, Inbal A, De Moerloose P, Spreafico M. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2008;14:202-10.
4. Koc I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. *J Biosoc Sci* 2008;40:137-48.
5. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: Results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012;10:615-21.
6. Peyvandi F, Bolton- Maggs PHB, Batorova A. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2012,18:148-53.
7. Montgomery RR, Gill JC, Paola JD. Hemophilia and von Willebrand disease. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:1487-525
8. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
9. James P, Salomon O, Mikovic D, Peyvandi F. Rare bleeding disorders - bleeding assessment tools, laboratory aspects and phenotype and therapy of FXI deficiency. *Haemophilia* 2014;20:71-5.
10. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002;8:308-21.
11. El-Bostany EA, Omer N, Salama EE, El-Ghoroury EA, Al-Jaouni SK. The spectrum of inherited bleeding disorders in pediatrics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:771-5.
12. Karimi M, Haghpanah S, Amirhakimi A, Afrasiabi A, Dehbozorgian J, Nasirabady S. Spectrum of inherited bleeding disorders in southern Iran, before and after the establishment of comprehensive coagulation laboratory. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:642-5.

13. Fişgin T, Balkan C, Celkan T, Kılınc Y, Türker M, Timur C. Rare coagulation disorders: A retrospective analysis of 156 patients in Turkey. *Turk J Hematol* 2012;29:48-54.
14. Aledort LM, Green D, Teitel JM. Unexpected bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:306-21.
15. Woods AI, Meschengieser SS, Blanco AN, Salviú MJ, Fariás CE, Kempfer AC, et al. Clinical features and laboratory patterns in a cohort of consecutive Argentinian patients with von Willebrand's disease. *Haematologica* 2001;86:420-7.
16. Tavori S, Brenner B, Tatarsky I. The effect of combined factor XI deficiency with von Willebrand factor abnormalities on haemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1990;63:36-8.
17. Kreuz W, Ettingshausen CE. Inhibitors in patients with haemophilia A. *Thromb Res* 2014;134:S22-6.
18. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:76-9.
19. Kavaklı K, Aktuğlu G, Kemahlı S, Bafilar Z, Ertem M, Balkan C. et al. Inhibitor screening for patients with hemophilia in Turkey. *Turk J Hematol* 2006;23:25-32.
20. Yazdani MR, Kassaian N, Ataei B, Nokhodian Z, Adibi P. Hepatitis C virus infection in patients with hemophilia in Isfahan, Iran. *Int J Prev Med* 2012;3:89-93.
21. Sharifi-Mood B, Eshghi P, Sanei-Moghaddam E, Hashemi M. Hepatitis B and C virus infections in patients with hemophilia in Zahedan, southeast Iran. *Saudi Med J* 2007;28:1516-9.
22. Goedert JJ. Prevalence of conditions associated with human immunodeficiency and hepatitis virus infections among persons with haemophilia, 2001-2003. *Haemophilia* 2005;11:516-28.
23. Kocabaş E, Aksaray N, Alhan E, Yarkin F, Köksal F, Kılınc Y. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with haemophilia. *Acta Paediatr* 1997;86:1135-7.
24. Ragni MV, Sherman KE, Jordan JA. Viral pathogens. *Haemophilia* 2010;16:40-6.