



Erişkin Hemofili A ve Hemofili B Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Değerlendirilmesi Tek Merkez Deneyimi

Salih Tekin¹, Abdullah Karakuş², Vehbi Demircan², Orhan Ayyıldız¹

1 Diyarbakır Kulp Dr. Abdullah Biroğul İlçe Devlet Hastanesi, Kulp, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 26.10.2022; Revizyon: 13.02.2023; Kabul Tarihi: 28.02.2023

Öz

Amaç: Hemofili, koagülasyon faktörlerinden faktör VIII (hemofili A) veya faktör IX'un (hemofili B) eksikliğinden kaynaklanan X'e bağlı resesif kalıtım gösteren konjenital kanama bozukluğudur. Bu çalışmamızdaki amacımız hemofili hastalarının klinik sınıflamalarını, inhibitör gelişme sıklığını ve klinik olarak da eklem kanaması geçirip geçirmediklerini kontrol ederek kendi verilerimizi oluşturmak, bu verileri literatürlerle karşılaştırmak idi.

Yöntemler: Bu çalışmamıza Aralık 2010–Nisan 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Polikliniğine başvuran ve hemofili tanısı almış hastalar dahil edildi. Hastalarımızın çalışılmış olan tetkiklerine bakılarak inhibitör düzeyleri, tam kan, biyokimya, ferritin ve D vitamini parametreleri incelendi. Görüntülemelerde herhangi bir eklem kanaması veya intrakranial kanama bulgusu olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 64 hasta dahil edildi. Hastalarımızın yaş ortalamaları 26,4±8,9 yıl (17-60 yıl) olarak hesaplandı. Hastaların %85,9'u (n=55) hemofili A, geri kalan % 14,1 ise (n=9) hemofili B olarak gruplandırıldı. Hastalarımızın % 85,9'unda (n=55) inhibitör düzeyi negatif olarak tespit edildi. İnhibitör gelişmiş olarak kabul edilen hastalarımızın oranı ise % 14,1 idi (n=9). Bu dokuz hastamızın 8'i hemofili A, 1'i hemofili B hastalarından oluşmaktadır. Hastaların %47,6'sında (n=30) eklem kanaması görüntüleme olarak saptanmamış olup, geri kalan %52,4'nde ise (n=33) herhangi bir eklemde kanama saptanmıştır.

Sonuç: Nadir hastalık grubunda olan ve özel takip gerektiren bu hastaların demografik verilerine ulaşmak. hastaların takip süresince ne gibi problemler beklediğini ve bu hastaların ihtiyaçlarını anlamayı amaçladığımız bu çalışmada hastaların hayat kalitesini etkileyen ve hastayla birlikte yaşanan eklem kanamaları konusunda, hastalarımızın daha çok bilgi sahibi olmasının, onları sosyal yaşama entegre edecek sorumluluk ve farkındalık projelerinin sayıca artırılmasının çok önemli olduğunun ve bu konuda daha çok literatür çalışmasına ihtiyacımız olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Hemofili a, hemofili b, eklem kanaması

DOI: 10.5798/dicletip.1267180

Yazışma Adresi / Correspondence: Abdullah Karakuş, Dicle Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Posta Kodu: 21200 e-mail: abduallahkarakus10@gmail.com

Clinical and Laboratory Evaluation of Adult Hemophilia A and Hemophilia B Patients Single Center Experience

Abstract

Aim: Hemophilia is an X-linked congenital bleeding disorder caused by deficiency of coagulation factors factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B).

Our aim in this study was to create our own data by checking the clinical classifications of hemophilia patients, the frequency of inhibitory development and whether they had joint bleeding clinically, and to compare these data with the literature.

Methods: 64 male patients who were diagnosed with hemophilia and applied to the Internal Diseases Adult Hematology Outpatient Clinic of Dicle University Medical Faculty Research and Practice Hospital between December 2010 and April 2018 were included in this study. Inhibitor levels, complete blood count, biochemistry, some hormone and vitamin parameters were evaluated by looking at the laboratory results of our patients. Any joint bleeding or signs of intracranial bleeding were investigated on radiological imaging.

Results: A total of 64 patients were included in our study. The mean age of our patients was calculated as 26.4 ± 8.9 years (17-60 years). Of the patients, 85.9% (n = 55) were grouped as hemophilia A, and the remaining 14.1% (n = 9) as hemophilia B. Inhibitor level was found to be negative in 85.9% (n = 55) of our patients. The rate of our patients who were considered to have developed inhibitors was 14.1% (n = 9). In 47.6% of the patients (n = 30), joint bleeding was detected in radiological imaging, and in the remaining 52.4% (n = 33) there was no bleeding in any joint.

Conclusion: Accessing the demographic data of these patients in the rare disease group and requiring special follow-up, what problems await the patients during the follow-up period and in this study, in which we aimed to understand the needs of these patients, it is very important that our patients have more information about the joint bleeding that affects the quality of life of the patients and ages with the patient, and it is very important to increase the number of responsibility and awareness projects that will integrate them into social life and we think that we need more literature studies on this subject.

Keyword: Hemophilia a, hemophilia b, joint bleeding.

GİRİŞ

Hemofili A veya B kalıtsal bir hastalıktır öyküde mutlaka aile bireyleri sorgulanmalıdır¹. Çocukluklarda emekleme döneminde veya doğumdan sonraki dönemde eklem içi, kas içi ve spontan kanamalarda hemofili düşünülmelidir. Hastalığın şiddeti genel olarak faktör VIII veya IX'un eksiklik derecesiyle doğrudan ilişkilidir².

Hem FVIII, hem de FIX pıhtılaşma kaskatında intrensek yola etki eder. Her iki hemofilinin kliniği benzer özellikler gösterir³. Faktör düzeyi normal aralığı %50-150 ünite arasındadır. Faktör seviyesi %5-30 arasında olanlar hafif hemofili, normalin %5'i - \geq %1'i arasında olanlar orta hemofili, faktör seviyesi normalin %1'inden az olanlar ise ağır hemofili olarak adlandırılır².

En sık semptomları eklem ve kas içi kanamalarıdır. Eklem içine kanama tüm eklemlerde görülse de, en sık kanayan eklemler sırasıyla diz, ayak bileği ve dirsek, daha seyrek olarak da omuz ve kalça eklemleridir. Hayatı tehdit edici kanamalar trakea çevresine olan masif kanamalar ve gastrointestinal kanamalarıdır. En sık ölüm nedeni ise intrakranial kanamalarıdır⁴.

Hemofililerde faktör tedavi sonrası en önemli komplikasyon faktör VIII ve faktör IX 'a karşı gelişen alloantikörlerdir. Hemofili A hastalarının %15-%35'inde ve hemofili B hastalarının %1-%4'ünde saptanır⁵. Hastanın %100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya inaktive eden inhibitör aktivitesi "1 Bethesda Ünitesi/mL" olarak tanımlanır. İnhibitörün

düzeyi ise Bethesda Testi ile ölçülür . Bethesda testi ile elde edilen değerin normal kabul edilen üst sınırı ("cut-off" değeri) 0.6 BU/mL olup bu düzeyin üzerindeki ölçümler inhibitör yönünden pozitif olarak kabul edilir⁵.

Çalışmamızda merkezimizde hemofili hastalarının klinik sınıflamalarını, inhibitor sıklığını, bazı hormon düzeylerini ve kanama paternlerini kontrol ederek kendi verilerimizi oluşturmak, oluşturduğumuz bu verileri literatürlerle karşılaştırmak böylece hastalarımızın ve hekimlerimizin hastalarımız hakkında daha iyi verilere sahip olmasını sağlamayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

Bu çalışmamıza Aralık 2010 – Nisan 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Polikliniğine başvuran 18 yaşından büyük hemofili tanısı almış 64 erişkin erkek hasta dahil edildi. İnhibitör gelişmiş olarak sınıflandırılan hasta grubu için, takiplerinin herhangi bir zamanında bu cut off değerini aşmış olmaları gerekli kılındı.

Klinik değerlendirme olarak yine hastanemizin görüntüleme alt yapısında kullanılan infiniti sisteminden hastalarımızın görüntülemelerine ve varsa raporlarına (geçirilmiş intrakraniyal kanama olup olmadığı) bakıldı. Hastanın hastaneye başvurusunda sisteme yazılan anamnezlerden eklem veya başka kanamalardan bahsedilen hastalarda kanayan hasta grubuna alındı.

Retrospektif olarak tasarlandı. Çalışmamızda, hastaların başvuru esnasında çalışılmış olan parametreler değerlendirildi. D vitamin ve ferritin düzeylerine, demir ve demir bağlama kapasitelerine ulaşıp değerlendirildi. Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.11.2017 tarihli 212 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®, Chicago, IL, USA) istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız tek grup olarak dizayn edilmiş olup, hastalarımızın tamamı erişkin yaş grubunda idi. Çalışmamıza toplam 64 hasta alındı. Hastalarımız yaş ortalamaları $26,4 \pm 8,9$ yıl (17-60 yıl) olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki hastalarımızın %85,9'u (n=55) hemofili A, geri kalan %14,1 ise (n=9) hemofili B olarak gruplandırıldı. Bu dokuz hastamızın 8'i hemofili A, 1'i hemofili B hastalarından oluşmaktadır. Hastalarımız faktör düzeylerine göre ağır hemofili, orta hemofili ve ağır hemofili olmak üzere 3 klinik sınıfa ayrıldı. Hastaların %53,1'i ağır hemofili (n=34), %35,9'u orta hemofili (n=23) ve %10,9'u (n=7) hafif hemofili olarak sınıflandırıldı. İnhibitör gelişmiş olarak kabul edilen hastalarımızın oranı ise %14,1 idi (n=9) (tablo1).

Kas iskelet sisteminin işlevinde önemli role sahip olan ve son yıllarda birçok hastalıkla ilişkilendirilmeye başlanan D vitaminini referans cut off değeri 30 $\mu\text{g/L}$ alındığında hastalarımızın hemen hemen hepsinde ki yüzde %90,9'ında vitamin D, yetmezlik, eksiklik veya ağır yetmezlik düzeylerinde tespit edildi. Sadece % 9,09 oranında düzeyi yeterli olarak tespit ettik (tablo.1).

Hemoglobin çalışılan 63 hastanın %30,2'sinde (n=19) hemoglobin dünya sağlık örgütü(WHO) belirtilen referans aralığından (13gr/dl) düşük saptanmış olup, %69.8'sinde ise (n=44) bu normal değerler arasında bulunmuştur. Demir

düzeyi hastalarımızın %15,4'ünde (n=6) referans aralığımızın altında saptanırken , %84,6 'sında (n= 33) normal aralıkta saptandı. Demir bağlama kapasitesi çalışılan hastalarımızın %97,4'ünde (n= 38) normal sınırlarda tespit edildi. Sadece %2,6 hastada ise (n= 1) artmış olarak bulundu. Ferritin düzeylerinde ise, ferritin çalışılmış olan hastaların %28,57'sinde ferritin düzeyi 50ng/ml'nin altında görülmüştür. Geri kalan %71,43' ünde ise ferritin normal aralıkta saptandı (tablo.1).

Hemofilik hastalarda tanıda ve ilk kanama öykülerinde eklem kanamaları önemli yer tutmaktadır. Hastaların hastane sistemindeki geçmişlerine bakılarak ve hastane görüntüleme altyapısında kullanılan sistem kullanılarak bakılan kayıtlarda hastaların %47,6'sında (n=30) eklem kanaması görüntüleme olarak saptanmamış olup, geri kalan %52,4'nde ise (n=33) herhangi bir eklemde kanama saptanmıştır. Mortalitesi yüksek olan santral sinir sistemi kanamalarında ise kanama oranları çok düşük saptanmış olup kanayan hasta oranı %3,2 (n=2), kranial kanama saptanmamış hasta oranı ise %96,8 olarak (n=61) olarak tespit edilmiştir (tablo.1).

Tablo I: Hemofili hastalarının klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi

Hastalık Değişkeni	Sayı-Oran
Hemofili A-B	%85,9 (n=55)- %14,1(n=9)
Yaş ortalaması (min-max)	26,4 ± 8,9 yıl (17-60 yıl)
Ağır Hemofili	%53,1 (n=34)
Orta Hemofili	%35,9 (n=23)
Hafif Hemofili	%10,9 (n=7)
İnhibitör +(>0.6 BU/mL)	% 14,1 (n=9)
Eklem Kanaması	%52,4(n=33)
Kranial kanama	%3,2 (n=2)
Demir Düzeyi(min-max)	74,8±40,9(9-185)
Demir Bağlama kapasitesi(min-max)	245,1±68,3(37-141)
Hemoglobin<13gr/dl	%30,2 (n=19)
Ferritin <50ng/ml	%28,57
D vitamini<30 µg/L	%90,9

TARTIŞMA

Tüm hemofililerin %85 kadarını hemofili A oluştururken, geri kalan yaklaşık %15 kadarı da hemofili B'dir. Hastalığın görülme yüzdesi ve tipleri bölgesel fark oluşturmamakla birlikte hastalık ırk veya etnik köken farkı da gözlemlenmemektedir⁶. Çalışmamızda da hastalarımızın 55'i hemofili A, geri kalan ise 9'u hemofili B olarak saptanmıştır. Bu yönüyle literatürle uyumla birlikte, bir çok il ve etnik kökenden hastanın başvurduğu bölge hastanemizin oranlarının, literatürle uyduğu bir diğer önemli nokta olmaktadır.

İnhibitör sıklığı ağır hemofili A olgularının %25-30'unda, orta şiddetteki hastaların ise yaklaşık %5-15'inde pozitif olarak saptanmaktadır⁷. 2006 yılında tüm Türkiye genelinde yapmış oldukları ve bir çok merkezi kapsayan çalışmalarında yaklaşık 1057 hemofili A hastası taranmış. Yapılan bu çalışmada tüm hemofililerin %11,2'sinde inhibitör geliştiği, bu oranın ağır hemofili A grubunda ise %15,8 olduğu görülmüştür⁸. Bizim hastalarımız da ağır hemofilili olgularımızın %20,5'inde, orta hemofilili olgularımızın ise %8,6'sında inhibitör pozitif olarak saptanmıştır. İnhibitör pozitifliği genetik ve çevresel etkenlerden dolayı bölgesel farklılık gösterebilir. İnhibitör pozitif hasta oranımız dünya verilerinden düşük olmakla beraber Türkiye verilerinden hafif daha yüksek görülmektedir.

Spontan hemartrozlar ağır hemofili hastalarının karakteristiğidir. Kanama paterni üzerine tartışılan hastalıklarda demir eksikliği ve aneminin önemi de artmıştır. Demir eksikliği, hemofili hastalarında morbiditeye katkıda bulunabilir. Demir eksikliği, idrar ve dışkıda gizli kan kaybının veya tekrarlayan kanama atakları sırasında sinovyal membrandaki demirin birikmesine bağlı olabilir. Hindistan'da yaklaşık altı ay süreli yaptıkları araştırmada toplamda 50 hemofili A veya B hastasını takip etmiş ve hastalardaki anemi ve demir eksikliği parametrelerini araştırmışlardır. Hemoglobin

düzeyi 13 gr/dl'nin altında olan hasta sayısı 36 (%72), hemoglobin>13gr/dl olan hasta sayısı ise 12 (%28) olarak hesaplanmıştır⁹. Bizim çalışmamızda yapılmış çalışmanın aksine hastalarımızın sadece %30,2'sinde (n=19) hemoglobin anemi sınırlarında olup, %69,8'inde (n=44) 13gr/dl 'nin üzerinde saptanmıştır. Ferritin düzeylerinde ise, ferritin çalışılmış olan hastaların %28,57'sinde ferritin düzeyi 50ng/ml'nin altında görülmüştür. Geri kalan %71,43'ünde ise ferritin normal aralıkta saptandı. Hemofili hastalarında demir eksikliğini tanımlamak ve bu hastalarda tedavi etmek yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir.

Çocukluk çağından başlayarak hemofili hastalığı ve kemik mineral yoğunluğunda azalma arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür¹⁰. Hemofili osteoporoz ilişkisini inceleyen 38 hemofili hastası üzerindeki çalışmalarda ise küçük hastalarda güçlü fiziksel aktivitenin yoğunluğunun ve süresinin kemik kitle gelişimi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹. Türkiye de yapılmış bir çalışmada %77,5 oranında (n=38) D vitamini eksikliği saptanırken, D vitamini yetmezliği olanların oranı ise %18,4 (n=9) olarak görülmüştür. Sadece %4 hastada (n=2) normal aralıklarda D vitamini düzeyi saptanmıştır¹². Bizim çalışmamızda ise D vitamini düzeyi bakılan hastalarımızın %90,9'unda D vitamini eksikliğinin veya yetmezliği olduğunu ve sadece %9,09 oranında hastalarımızda normal D vitamini düzeylerinde olduğunu göstermiş olduk. Bunun nedeninin ise hemofili hastalarındaki hareketsizlik sonucu güneş ışığına maruziyetin yeterli olmadığı ve buna bağlı D vitaminin yeteri kadar sentez edilemediği düşünmekteyiz. Bu hastaların D vitamin düzeyine bakıp D vitamin replasman tedavisi düşünmelidir.

İntrakranial kanama hemofili hastalarının da hayati tehdit edici kanmalarından biri olup hızlıca tedavi edilmelidir. İntrakranial

kanamaları neyseki sık görmüyoruz. Türkiye de yapılmış bir çalışmada 83 hastanın sadece 1 tanesinde travma sonrası kafa içi kanaması görüldüğünü belirtmişler¹³. Amerika'daki bir çocuk hastanesinde takip ettikleri 84 hemofili hastasında, 5 yıl süre sonunda sadece 5'inde kafa içi kanama görülmüştür¹⁴. Hastalarımızın görüntüleme sistemlerindeki geçmişi taranarak, sadece 2'sinin (%3,2) intrakranial kanama geçirdiğini saptamış bulunmaktayız. Bu anlamda literatürle uyuşan düşük oranda intrakranial kanama oranlarımız bulunmaktadır.

Hemofili hastalarında en çok görülen kanama şekli eklem bölgesine olan kanamalardır. Yapılmış bir çalışmada herhangi bir eklem, toplam eklem kanamaları ve hedef eklem kanamaları sırasıyla %33, %41, %27 olarak hesaplanmıştır¹⁵. Diğer bir çalışmada 515 hasta üzerindeki geniş çalışmanın sonucunda %69,5 (n=358) hastada bir ya da daha fazla hedef eklem tanısı konmuştur¹⁶. Hastalarımızdan 33'ünün (%52,4) hedef eklem tanısı görüntüleme veya anamnezle ortaya konmuştur. Yapılmış çalışmalarla benzer şekilde hastaların yarısından fazlasında eklem kanaması gözlemlendi. Hastaların tedaviye uyum ve kontrole gelme sıkıntısından dolayı bu oranın daha yüksek olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Eklem kanamalarının hastaların fiziksel ve sosyal durumlarını fazlasıyla etkilediğini, bunun da sosyal farkındalık ya da geniş hasta katılımlı projelerle çözümlenebileceği kanaatindeyiz. Hastaların fiziksel kapasitelerinin azalmasına bağlı olarak D vitamini sentezinde toplumdaki geride olduklarını, bunun içinde yeterli güneş ışığı maruziyetinin sağlanması ve osteoporozdan korunmak için gerekirse replasman almalarının yararlı olacağını düşünmekteyiz. Bu hastalarda kanamaya sekonder demir eksikliği veya demir eksiliği anemisi yaşam kalitesini kötü

etkileyebilir. Hastalar bu yönü ile takip edilmeli ve gerekli replasman tedavilerinin yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Etik Kurul Onayı: Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.11.2017 tarihli 212 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Alfonso Iorio, Jeffrey S. Stonebraker, Herve' Chambost, Michael Makris, Donna Coffin, Christine Herr, and Federico Germini, Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a metaanalytic approach using national registries . *Ann Intern Med.* 2019; 171 (8): 540-6.
2. G C White II., F Rosendaal, L M Aledort, et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis *Thromb Haemost.* 2001; 85 (3):560.
3. Montgomery R. and J. Scott, Hemostasis: Diseases of the fluid phase. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993: p. 1605-50.
4. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J.* 1979; 1 (6161): 469-70.
5. Aledort L., Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. *American journal of hematology*, 1994. 47(3): p. 208-17.
6. Shetty S. Haemophilia - diagnosis and management challenges. *Mol Cytogenet* 2014;7:144.
7. Lacroix-Desmazes S., Bayry J., Mısra N., et al. Kaverı, The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(9): p. 662-7.
8. Kavaklı K., Aktuğlu G., Kemahlı S., et al. Inhibitor screening for patients with hemophilia in Turkey. *Turk J Hematol* 2006;23(1): 25-32.
9. Poongavanam P., Nandakumaran J., Shanmugam M, Pachua H. The Frequency of Iron Deficiency among Patients with Hemophilia. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 2017. 16(6): p. 04-09.
10. Paschou S.A., Anagnostis P., Karras S., et al. Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2014. 25(10): p. 2399-407.
11. Khawaji M., Astermark J., Akesson K., Berntorp E. Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Haemophilia*, 2010. 16(3): p. 495-501.
12. Dagli M., Kutlucan A., Abusoglu S., et al. Evaluation of bone mineral density (BMD) and indicators of bone turnover in patients with hemophilia. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 2017.
13. Karaman K., Akbayram S, Garipardıç M., Öner A. F. Evaluation of our patients with hemophilia A *Turk Pediatri Ars* 2015; 50: 96-101.
14. Özgönenel B., Zia A., Callaghan M.U., et al. Emergency department visits in children with hemophilia. *Pediatric blood & cancer*, 2013. 60(7): p. 1188-91.
15. Manco-Johnson M.J., Soucie J M., Gill J.C. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*, 2017. 129(17): p. 2368-74.
16. O'Hara J., Walsh S., Camp C., et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*, 2018. 16(1): p. 84.