

25. BÖLÜM / CHAPTER 25

HEMOFİLİSİ OLAN ÇOCUĞUN İZLEMİ VE TOPLUMDA BAKIMI

FOLLOW-UP AND COMMUNITY CARE OF THE CHILD WITH HEMOPHILIA

Aysegül ÜNÜVAR¹, Serap KARAMAN²

¹Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta: aysegulu@hotmail.com

²Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta: drkaramans@yahoo.com

DOI: 10.26650/B/CH32.2024.010.025

ÖZ

Hemofili, kanın pıhtılaşmasında görev alan pıhtılaşma faktörü VIII ve faktör IX'un kalıtsal eksikliği ya da yokluğu sonucunda meydana gelen kronik bir hastalık olup X'e bağlı resesif geçişlidir. Bu nedenle genellikle kızlar taşıyıcı, erkekler hastadır. Ancak bazı hastalarda aile öyküsü olmayıp, de novo mutasyon sonucu hastalık ortaya çıkar. Hastalığın, ağır, orta ve hafif tipleri mevcuttur. Farklı şiddette ve farklı organlarda, travma ilişkili ya da ilişkisiz kanamalar görülebilir. En önemli sorunlardan biri eklem içi kanamalar olup tedavi edilmediği takdirde sakatlık kaçınılmazdır. Tedavi, kanamayı önleyici ve/veya kanamayı tedavi edici şeklindedir. Öncelikli amaç kanamaları önlemektir. Ağır kanama fenotipi olanlara koruyucu olarak düzenli faktör tedavisi verilmesi, hastaların sağlıklı bir yaşam sürmeleri için şarttır. Hastalığın ömür boyu sürmesi nedeniyle, tedaviye uyum da ömür boyu devam etmelidir. Bunun için multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Tedaviye uyum öncelikle ailede başlamalı, çocuk büyüdükçe oyun çağı, okul çağı, ergenlik ve erişkin dönemde de devam etmelidir. Acil durumlarda tedavi yaklaşımı, anne, baba, çocuk ve okul yönetimi tarafından bilinmelidir. Öğretmen hastalık hakkında doğru bilgilendirilmeli ve diğer öğrencilere hastalığı doğru anlatmalıdır. Bu konuda sağlık ekibinden yardım alınması gerekebilir. Aşırı koruyucu tutumlar, çocukta özgüven eksikliğine yol açabilir ve çocuk giderek yalnız kalabilir. Hemofilisi olan bireylerin bedenlen ve ruhen sağlıklı olması ve topluma yararlı birey olarak kazandırılması için hekim-hasta-aile ilişkisi çok önemlidir. Bu nedenle hemofilisi olan bireyler, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi her yaşta psikolojik ve sosyal yönden desteklenmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Kronik hastalık, hemofili, kanama, faktör, izlem

ABSTRACT

Hemophilia is a chronic disease that is caused by a hereditary deficiency or the absence of coagulation factors VIII and IX that are crucial in the blood coagulation system. It is X-linked recessive, that is, females are usually carriers, and males manifest the symptoms. However, some children do not have a family history, and it is caused by de novo mutation. Hemophilia can be severe, moderate, and mild. Trauma-related or unrelated bleeding events of different severity levels may occur in different organs. Intra-articular hemorrhage is one of the most crucial problems; if untreated, disability is inevitable. Treatment is prophylactic and/or on-demand, and the primary aim is to prevent bleeding. Regular factor therapy as prevention is essential for patients with severe bleeding phenotype to lead a healthy life. Given the life-long persistence of the disease, patients should adhere to treatment throughout life. Accordingly, a multidisciplinary approach is very important. Compliance with the treatment initially starts in the family, and as the child grows, it should continue at school age, adolescence, and adulthood. Parents, children, and teachers should know the treatment approach in emergencies. Teachers should be properly informed about the disease and should explain the disease to other students correctly. It may be necessary to seek help from the healthcare team. An overprotective attitude can lead to a lack of self-confidence in the child, and the child may feel lonely. Physician-family relationship is very important for children with hemophilia to have normal mental and physical health and be beneficial to society. Therefore, they should be supported psychologically and socially at all ages, as in other chronic diseases.

Keywords: Chronic disease, hemophilia, bleeding, factor, follow-up

Extended Abstract

Chronic diseases are medical conditions that require care for 3 months or longer. Chronic diseases and their treatment directly affect the quality of life of the patients and their families. Children and adolescents with chronic diseases also experience disease-related social, psychological, developmental, and environmental problems. Hemophilia is chronic and a rare genetic bleeding disorder that is caused by a hereditary deficiency or the absence of coagulation factors VIII and IX that are crucial in the blood coagulation system. Hemophilia A is the most common type. This disease mainly affects males. Symptoms of hemophilia vary from mild to severe, depending on the child's level of clotting factors. Hemophilia can be severe, moderate, and mild. The main symptom of hemophilia is uncontrollable bleeding. Intra-articular hemorrhage is one of the most crucial problems. Patients experience pain, swelling, or burning sensation in the joints; unless treated, disability is inevitable. The risk of bleeding complications, particularly joint bleeding, can be minimized by treatments such as factor and nonfactor therapies. An adeno-associated virus vector based gene therapy has recently been approved only for adults with severe hemophilia A without pre-existing antibodies to adeno-associated virus serotype 5 detected or hemophilia B. Factors used in the treatment are of plasma-derived or recombinant factor concentrates. They are administered intravenously. They are used to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes (prophylactic therapy) and/or to control acute bleeding (on-demand therapy). For prevention, regular factor therapy is essential for patients to lead a healthy life. Joint bleeding is best avoided by regular prophylactic factor therapy. For joint bleeding, a tingling sensation may initially occur

in the bleeding joint, followed by pain and joint swelling. In this case, factor therapy should be administered as soon as possible. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be avoided unless necessary because they increase bleeding tendencies. House furniture should have no sharp edges to protect the child from accidents and bleeding. Other recommendations include having the child wear a helmet and knee and elbow pads when playing. Children are allowed to engage in physical activity because it keeps their muscles flexible and strengthens their joints. Contact sports and other activities (e.g., football, hockey, and wrestling) that can cause injury and bleeding should be avoided. Patients can engage in sports recommended by their doctor, such as swimming and walking, for joint health. Children should be provided with a medical identification bracelet showing their condition. Given the life-long nature of the disease, patients should adhere to the treatment throughout life. Accordingly, a multidisciplinary approach is very important. Compliance with the treatment initially starts in the family, and as the child grows, it should continue at school age, adolescence, and adulthood. Parents, children, and teachers should know the treatment approach in emergencies. Teachers should be properly informed about the disease and should explain it to other students correctly. Seeking help from the healthcare team may be necessary in this regard. An overprotective attitude can lead to a lack of self-confidence in the child, and the child may feel lonely. Physician–child–family relationship is very important for patients with hemophilia to have a normal mental and physical health and be beneficial to society. Therefore, they should receive psychological and social support at all ages, as in other chronic diseases.

1. Genel Bilgiler

Hemofili; pıhtılaşma faktörü VIII veya IX'un eksikliği ya da yokluğu ile ortaya çıkan, doğuştan (konjenital) veya nadiren edinsel olan bir pıhtılaşma bozukluğudur. Bu yazıda konjenital hemofiliden bahsedilecektir. Hemofili A (OMIM: 306700) faktör (F) VIII eksikliği, Hemofili B (OMIM: 306900) FIX eksikliği olarak adlandırılmaktadır. Hemofili, X'e bağlı resesif kalıtım özelliği göstermekle birlikte, olguların yaklaşık üçte birinde aile öyküsü yoktur, hastalık bu olgularda kendiliğinden oluşan de novo mutasyonlarla gelişmektedir. Hemofilide genetik mutasyonların yelpazesi geniş olup, olguların yaklaşık %10'unda mutasyon tanımlanamamaktadır (1-3).

Tüm hemofili hastalarının yaklaşık %85'i Hemofili A iken, %15 kadarı Hemofili B'dir. Hemofili A'da insidans 5.000 erkek doğumda bir iken, Hemofili B'de ise 30.000 erkek doğumda bir olarak verilmektedir. Hastalık insidansı tüm dünyada benzerdir, ırksal farklılık göstermez (1-3).

Erken çocukluk döneminden itibaren kolay morarma, travma ya da girişim sonrası beklenenden uzun süren ya da fazla miktarda kanama, özellikle eklem içi (hemartroz) ve kas içi kanamaların (hematom) varlığı hemofili hastalığını düşündürmelidir. Hemofilide kanama bulgularının ağırlığı FVIII ya da FIX'un düzeyiyle ilişkili olup; hastalığa neden olan mutasyonun tipine bağlıdır. Faktör aktivitesi %1'in altında olan hastalar "ağır tip", %1-5 arasındakiler "orta tip" ve %5'ten büyük, %40'tan küçük olanlar "hafif tip" olarak tanımlanır. Doğumdan itibaren ortaya çıkabilen kanamalar, genellikle bebek emeklemeye ya da yürümeye başladığında daha sık gelişir. Hastalığın ağırlık derecesi arttıkça, klinik bulgular daha şiddetli olmakta ve tanı yaşı daha erkene kaymaktadır. Bununla birlikte, hafif tipte kanamalar sıklıkla ciddi travma veya cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkmakta ve hastalar daha ileri yaşlarda tanı almaktadırlar (1-3).

Hemofili A ve hemofili B'nin klinik özellikleri benzerdir. Kolay morarma, özellikle diz, dirsek ve/veya ayak bileğindeki hemartrozlar veya kas içi kanamalar en sık saptanan kanama yerleridir. Ağır tip hemofilide travmatik kanamalar dışında kendiliğinden kanamalar da gelişmekte, ağır ve orta tip hemofilisi olan çocuklarda özellikle emeklemeye ya da yürümeye başladıktan sonra ortaya çıkan eklem kanamaları, hematomlar ve travmatik ağız içi kanamalar ortaya çıkmaktadır. Merkezi sinir sistemi kanaması, en korkulan kanama yerlerindedir. Yenidoğan döneminde yapılan vakum, forseps uygulamalarına bağlı olarak intrakraniyal, subdural ya da periostal kanamalar oluşabilir, ancak beyin içi kanama, daha ileriki yaşlarda ve özellikle kafa travması sonrası da gelişebilmektedir. Bu nedenle, hemofilisi olan çocukları

kafa travmasından korumak ve yaşam alanlarını düzenlemek çok önemlidir. Travma öyküsü alınsın ya da alınmasın, baş ağrısı olan her hemofili hastası intrakraniyal kanama şüphesiyle acil değerlendirilmelidir. Görüntüleme yöntemlerinden önce “faktör tedavisine acil olarak başlanmalı” ve hastanın faktör aktivitesi tedavi ile %80-100 düzeyine hızla yükseltilmelidir. Ayrıca, havayolları etrafına kanama, ciddi travma sonrası kanama, gastrointestinal sistem ve iliopsoas kanaması majör kanama yerlerini oluşturmaktadır ve acil yaklaşım yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık üçte biri sünnet operasyonundan sonra kanamanın durmaması nedeniyle araştırılırken tanı almaktadır (1-3).

Yaş ilerledikçe, düzenli takip ve tedavisi yapılmayan vakalarda kas-iskelet sisteminde problemler, sakatlıklar (kronik hemofilik artropati) gelişebilmektedir. Eklem boşluğuna olan kanamalar sinovite (sinoviyal membran inflamasyonu) yol açabilmektedir. Tekrarlayan kanamalar sonucunda kronik sinovit meydana gelir ve sinoviyal membran kalınlaşır. Kandaki proteolitik enzimler eklem kıkırdağında harabiyete, eklem aralığında daralmaya ve sonuçta kronik hemofilik artropati gelişimine neden olur. Eğer süreç ilerlerse eklem hareket açıklığı tamamen kaybolabilir (ankiloz) ve kalıcı sakatlıklar gelişebilir. Hemofilide gözlenen kanama bulguları ve komplikasyonlar Tablo 1’de verilmektedir (1, 2).

Hemofili hastalığının tanısı, tedavisi ve izlemi bu konuda deneyimli uzman doktorlar ve tedavi merkezleri tarafından yapılmalıdır. Bu süreçte hastanın ve ailesinin tedaviye uyumu çok önemlidir. Hematoloji uzmanı gereğinde diğer bilim dalları (Ortopedi, Fizik Tedavi, Diş Hekimliği gibi) ile de işbirliği içinde çalışmalıdır.

Tedavi; eksik olan faktörlerin FVIII ya da FIX konsantreleri ile yerine konulmasını ve gerekli destek tedavilerini içermektedir. Hemofilisi olan çocuğun tedavisi; kanama tedavisi (kanadıkça ya da epizodik tedavi) ve koruyucu (profilaktik) tedavi (özellikle ağır tip ve sık kanayan orta tip hemofili hastaları için) olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Kanamaların erken tanınması, ilk 2 saat içinde mümkünse hemen tedavi edilmesi çok önemlidir. Son yıllarda, standart yarı ömürlü faktör VIII/IX konsantrelerine göre yarı ömür uzatılmış faktör VIII/IX konsantreleri ve Emicizumab gibi, subkütan uygulanan faktör dışı tedaviler de uygulamada kullanıma girmeye başlamıştır. Diğer faktör dışı yerine koyma tedavileri (Fitusiran, Marstacimab gibi) ile klinik çalışmalar sürerken, yıllardır klinik çalışmaları yapılmakta olan hemofilide gen tedavisi FDA tarafından son iki yılda, sadece erişkin hemofili A ve B hastaları için onaylanmıştır (1-3).

Tablo 1. Hemofilide görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar (1, 2)		
Kanama Bulguları		
Kanama yeri ve sıklığı	Yaşamı tehdit eden kanamalar	
-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/dişeti/burun/ Genitoüriner sistem	Merkezi sinir sistemi (<%5) Sindirim sistemi Boyun/boğaz Ciddi travma	
Kronik Komplikasyonlar		
Kas ve iskelet sistemi	İnhibitör gelişimi	Transfüzyonla ilişkili enfeksiyöz hastalıklar
Kronik hemofilik artropati Kronik sinovit Kalıcı sakatlıklar, kontraktür Psödötümör Kırıklar	Alloantikör özelliğinde zamana ve sıcaklığa duyarlı inhibitör, tip I inhibisyon kinetiği gösterir	HIV Hepatit B virüsü Hepatit C virüsü Hepatit A virüsü Parvovirüs B19 Diğerleri

2. İzlem Prensipleri

Hemofilisi olan çocuklara multidisipliner, dikkatli ve kapsamlı tedaviyi içeren bir yaklaşım gösterilmelidir. Hemofili izlem prensipleri aşağıda yer almaktadır (1, 2):

- Yaklaşımında birincil amaç kanamanın önlenmesidir. Uygun olan hastalar profilaksi tedavisine alınmalıdır.
- Hastalar “hemofili tipi, ağırlık derecesi, inhibitör olup olmadığı, faktör tipi, izleyen merkez/ doktor adı gibi bilgileri” içeren bir kimlik kartı taşınmalıdır.
- Etkin tedavi için hasta ile doktor ve tedavi merkezi arasındaki iletişim önemlidir.
- Hastaların takip edildiği merkez dışında sağlık hizmeti almak zorunda kaldığı acil durumlarda (operasyon vb. gibi), hastanın hekimi/merkezi ile iletişime geçilmesi gerekir. Elektif işlemler mutlaka çocuk hematoloji uzmanının olduğu hastanelerde yapılmalı, eczanede yeterli miktarda faktör preparatının bulunduğundan emin olunmalı, yoksa temin edilmelidir.
- Akut kanamaların, mümkün olan en kısa zaman içinde (mümkünse 2 saat içinde) tedavi edilmesi gerekir. Hasta ve ebeveynlerine yeterli eğitim verildikten sonra hafif/ orta kanamaların tedavisi ve profilaksisi ev şartlarında yapılabilir.

- Ancak, özellikle hemofili B’de ilk 20 faktör uygulaması sırasında ya da tüm hemofilerde ciddi kanamalarda tedavi hastane ortamında yapılmalıdır. Tedaviye başlamak için kanama şüphesi yeterlidir. Tedaviye laboratuvar sonuçları beklenmeden ivedilikle başlanmalıdır.
- Etkili dozda faktör tedavisine rağmen kanama kontrol altına alınamadığında inhibitör varlığından şüphelenilmelidir. Faktör düzeyi ölçülerek ve inhibitör testleri yapılarak inhibitör varlığı araştırılmalıdır.
- Her türlü invaziv işlem öncesinde inhibitör varlığı araştırılmalı, faktör seviyesi uygun düzeylere yükseltilmelidir.
- Damar yolu dikkatli açılmalı ve korunmalıdır. Damar yolu çocukluk döneminde 23-25 G, erişkinlerde 19-21 G iğnelerle açılmalı, uygulama ardından 5-10 dakika bası yapılmalıdır.
- Kas içi girişimlerden kesinlikle kaçınılmalıdır. Kan örnekleri alımı için antekubital bölge mümkün olduğunca tercih edilmemelidir, kompartman sendromu gelişimi açısından riskli bir bölgedir.
- Parasetamol analjezi için güvenle kullanılabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olan ilaç (“aspirin, steroid dışı anti inflamatuvarlar, klopidogrel” vb) kullanımlarından kaçınılmalıdır.
- Hasta aktif yaşamı engellenmeyecek şekilde, travmadan olabildiğince uzak kalmalıdır.
- Düzenli olarak eklem muayeneleri yapılmalıdır.
- Ağız hijyeni çok önemlidir. Diş çürükleri erken dönemde saptanmalıdır. Yeterli bakım ve izlem yapılmadığında diş eti kanamaları artabilmektedir.
- Çocukluk döneminden erişkinliğe geçiş döneminde izlem ve tedaviyi yapacak olan erişkin sağlık ekibi ile tanıştırılmalıdır. Hemofilisi olan bireyler, ihtiyaç durumunda diğer uzmanlık merkezlerine rahatça erişebilmeli ve uygun laboratuvar hizmeti almaları sağlanmalıdır.

Beslenme, Vitamin Desteği ve Genel İlaç Kullanma İlkeleri

Kas atrofisi, eklemlerde hareket kısıtlılığı ve fiziksel inaktivite nedeniyle hemofili tanılı bireylerde kemik mineral yoğunluğu düşük saptanabilir. Hemofiliye uygun fiziksel egzersizlerin düzenli yapılması durumunda osteoporoz riski de azalmaktadır. Kalsiyum ve D vitamini desteği önemlidir. Osteopeni varlığında bifosfonat tedavisi, ilgili bilim dalları ile konsülte edilerek düşünülmelidir. Bisfosfonat tedavisi öncesi hastalar diş sağlığı yönünden değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, hemofilisi olan bireyler yeterli kalsiyum ve D vitamini almaları ve düzenli fiziksel egzersiz yapmaları için teşvik edilmelidirler (1, 2).

Bağışıklama

Hemofilisi olan çocuklara ülkelerin ulusal bağışıklama takvimi dahilinde uygulanan aşılama programı yapılmalıdır. Ancak, HIV enfeksiyonlu çocuk ve erişkin hemofili hastalarında canlı virüs aşılardan kaçınılmalı, rutin aşılama programındaki diğer aşılardan uygulanmalıdır.

Aşı yapılırken aynı güvenilirlik ve etkililikte olması durumunda deri altı uygulama tercih edilmelidir, bu durumda aşı öncesinde faktör uygulanması gerekmez. Ancak, kas içi uygulama yapılması zorunlu ise güncel bilgilere göre aşı öncesinde izleyen hematoloğunun faktör yapılma zamanını ve dozunu ayarlamasıyla profilaktik faktörün uygulanması, en ince enjektör iğnesinin tercih edilmesi (25-27 gauge), aşılama öncesi 5 dakika buz uygulanması ve aşılama sonrası 10 dakika baskı yapılması önerilmektedir. İnhibitör gelişme riski nedeniyle bir ara tartışılrsa da güncel durumda aşı öncesi koruyucu faktör uygulamasının inhibitör gelişimine yol açtığına dair kesin kanıtlar saptanamamıştır (1, 2). Kanama diyatezi olan çocuklara aşı uygulamaları “Kronik Hastalığı olan Çocukta Aşı Uygulamaları” bölümünde de anlatılmıştır.

Fiziksel Aktivite

Düzenli fiziksel aktivite; kas atrofisini önleyerek, eklem fonksiyonunu ve stabilitesini artırarak akut kanama ataklarını, kanamaya bağlı komplikasyonları ve ağrıyı azaltarak bireylerin yaşam kalitesini artırır. Her yaş grubundaki hemofilisi olan bireyler için fiziksel durumlarına uygun olarak yapabilecekleri bir fiziksel egzersiz programı hasta-hekim işbirliği içinde belirlenmeli ve düzenli fiziksel aktiviteyi kalıcı olarak yaşamlarına dahil etmeleri teşvik edilmelidir. Dünya Hemofili Derneği Kılavuzları da normal nöromusküler gelişimi desteklemek için; hemofilisi olan bireyin yaşı, fiziksel durumu, ilgi alanı, tercihleri ve yeteneğini dikkate alarak bir fiziksel aktiviteye yönlendirilmesini önerir, böylece eklemlerin hareket aralığı ve hareket kontrolü artırılarak eklem fonksiyonlarının iyileştirilmesi sağlanabilir. Ayrıca, hemofilisi olan bireyin yaşam kalitesi, sosyal becerileri ve benlik saygısı artar. Özellikle çocukluk çağındaki hemofililerin ailelerinin aşırı korumacı tavırları ile sedanter yaşam ve sonucunda obezite sorunu gelişebilmektedir, obeziteden kaçınılması önemlidir, ekrana bağımlılığın önlenmesi ve daha az zaman geçirilmesi planlanmalıdır, düzenli fiziksel aktivite obeziteden korunmada da yararlı olacaktır (4, 5).

Hemofilisi olan bireylerde travma oluşturabilecek sporlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak aktivitenin ya da sporun seçimine; hematolog, ortopedist, fizik tedavi uzmanı, fizyoterapist ve spor hekiminden oluşan multidisipliner bir ekip ile aile ve hemofilisi olan birey birlikte karar vermelidir. Seçilecek spor alanı henüz çocukluk çağında iken çocuğun yaşam biçimine dahil edilmeli, böylece eklem sağlığı korunurken çocuğun eğlenmesi ve

sosyalleşmesi de sağlanmalıdır. Hematoloji uzmanları aktiviteler sürecinde kanama sıklığını ve ağırlığını değerlendirerek profilaktik tedaviyi düzenlemelidir. Hemofilisi olan bireylerin düzenli egzersiz yapması, kas ve eklem sağlığı açısından önemlidir. En uygun egzersiz olarak yürüyüş ve yüzme önerilmektedir (1, 2, 4, 5).

Sonuç olarak, hemofilisi olan bireylerin fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik haline kavuşabilmeleri için profilaksi tedavileri altında, gerekli koruyucu ekipmanları ile kişiye özel belirlenmiş bir spor aktivitesine katılımları mümkün olduğunca erken yaşlarda teşvik edilmelidir.

3. Okul Dönemi İçin Öneriler

Hemofilili çocukların, yaşamları boyunca özenli bir bakıma, tedaviye ve desteğe gereksinimleri vardır. Tanı ile birlikte ailede başlayan bu süreç, okul dönemi ve sonrasında aynı şekilde devam etmelidir. Hastalar, büyüdükçe aile dışına çıkacak ve çevre ile iletişimde olacaklardır. Bu nedenle hastalık ile ilgili bir künye, kolye ya da belge taşımaları iyi olacaktır. Bu belgede hemofilinin tipi, inhibitör durumu, acil durumda yapılacak tedavi, iletişim bilgisi, takip edildiği merkez ve doktor adı olmalıdır.

Okul dönemi ile birlikte hemofilisi olan birey, gerek fiziksel, gerekse psikososyal ve akademik olarak daha fazla desteğe ihtiyaç duyar. Aileler, çocuğun hastalığına ilişkin gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle çoğu kez aşırı koruyucu-kollayıcı bir tavır sergilerler. Tam da sosyal beceriler kazanmaya başladığı bu dönemde çocuk, arkadaşlarının yanında özgür olmak ister ve ailenin aşırı ilgisinden rahatsız olabilir. Okul çağındaki çocukların bazı durumlarda okula gidemeyecek olması, çocuğun tedaviyi reddetmesine de neden olabilir. Hemofili izolasyon gerektiren bir hastalık olmamasına rağmen, 21. yüzyılda hemofilinin hala bulaşıcı hastalık olduğunu zannedenler mevcuttur. Doğru bilinen bu gibi yanlışlar nedeniyle çocuk, sosyal ilişki kurmakta zorlanabilir. Hatta akran zorbalığına maruz kalabilir. Giderek içine kapanır, sosyal izolasyon ve iletişim sorunları görülebilir. Bu nedenle hemofilisi olan çocukların psikososyal olarak desteklenmesi, duygusal ve sosyal gelişimlerine de katkı sağlayacaktır (6). Diğer taraftan okuldaki öğretmenlerin hemofili hakkında doğru bilgiler edinmesi, tedavisi ve acil kanama durumunda ne yapılması gerektiğini bilmeleri önemlidir. Bu bilgilendirmeyi, çocuğu takip eden doktor, bilgi notu ya da direkt görüşme ile yapabilir. Öğretmenin görevi, hemofiliyi sınıftaki çocuklara anlayacakları şekilde anlatmak ve arkadaşlarının çocuğa destek olmaları için fırsat tanımadır.

İyi takip ve tedavi edilmeyen hemofilisi olan çocuklarda en sık eklemelerde olmak üzere vücudun değişik sistemlerinde kanamalar görülebilir. Kanama nedeniyle okula devam edemeyen hastada, eğitim sürecinde aksamalar meydana geleceğinden akademik başarı da düşecektir

(7). Uyum sorunu da yaşayan çocukta hem duygusal, hem de davranışsal sorunlar görülebilir. Böyle durumlarla karşılaşmaması için aile-okul yönetimi ve hasta üçgeni arasındaki ilişki kuvvetli ve motive edici olmalı, beden ve ruh sağlığı iyi olan hemofilisi olan bir bireyi hayata kazandırmak için üzerine düşen görevi yapmalıdır. Okulda travma riskine yönelik önlemler alınmalıdır. Okul aktiviteleri genel olarak hemofilili çocuklar için uygundur. Ağır sporlar için zorlayıcı olunmamalı, kısıtlamalar yerine yapabileceği şeyleri yapmaya teşvik edilmelidir. Okullarda öğretmen dışında sağlık çalışanı da görevli olabilir. Evde olduğu gibi okulda da, acil durumlar için faktör preparatı bulundurulmalı, gerekli müdahale ve uygulamalar bilinmelidir. Bu nedenle uygulanan ilaç hakkında bilgi sahibi olunmalı, uygun koşullarda muhafaza edilmeli, doğru şekilde hazırlanmalı, doğru uygulanmalı ve uygulama sonrası etki ve yan etkiler gözlemlenmelidir.

Okul döneminde dikkat edilmesi gereken durumlar aşağıdaki başlıklarla özetlenebilir:

1. Okuldaki öğretmenin ve varsa sağlık çalışanının “hemofili” tanısından haberi olmasıdır.
2. Öğretmen hemofilinin nasıl bir hastalık olduğu, acil durumlarda ne yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmeli, çocuk ağır sporlar yapmaya zorlanmamalıdır.
3. Hemofilinin bulaşıcı bir hastalık olmadığı öğretmen tarafından uygun bir şekilde sınıfa aktarılmalı, akran zorbalığına izin vermemelidir.
4. Öğretmen ve aile iş birliği içinde, aşırı koruyucu bir tavırla çocuğu arkadaşlarından izole etmemeli, sosyal olarak gelişmesine olanak tanınmalıdır.
5. Okulda aşı kampanyaları olduğunda, doktorundan izinsiz girişim ya da aşı yapılmamalıdır.
6. Çocuk okul gezilerine katılmak istediğinde, mağduriyet yaşanmaması için yedek faktörün hastanın yanında olduğundan emin olunmalı, ilacın korunma ve uygulanması konusunda sıkıntı yaşanmamalıdır.
7. Hemofilisi olan çocukların okul döneminde psikososyal olarak desteklenmesi, hem akademik hem de hayat başarılarının artmasına neden olacağından, bu dönemde okul yönetimi-aile ve sağlık ekibi işbirliği içinde olmalıdır (8).

4. Mevcut Sosyal Destek Uygulamaları

Tibbin birçok alanında gelişmeler hızla ilerlerken, hemofili tedavisindeki yenilikler de umut vericidir. Eskiden hemofili hastası, tekrarlayan eklem kanamaları nedeniyle, neredeyse

sakatlığa mahkum iken, faktörlerin keşfi ile kanamaları başarı ile tedavi edilebilmekte, profilaktik faktör uygulamaları ile de, neredeyse normal bir yaşam sürmektedir (1). Ülkemizde daha önceleri hemofilide faktör tedavisine ulaşmak kolay değildi, 1990'lı yıllara kadar hastalar, pıhtılaşma faktörlerini içeren “taze donmuş plazma (TDP)” kullanıyorlardı. Bazen bu ürüne bile ulaşmak kolay olmadığından, hastaların kanamalarını tedavi etmek mümkün olmuyordu. Dolayısıyla kalıcı sakatlıklar kaçınılmazdı. Faktörlerin ülkemize gelmesi, ruhsat alması, geri ödeme listesine girmesi 1990'lı yıllarda gerçekleşti. Hemofili hastaları “hemofili karnesi” çıkararak devlet güvencesi ile faktör ürünlerini ücretsiz alıp kullanmaya başladıktan sonra sakatlık, hemofilide bir kader olmaktan çıktı. Günümüzde ise ülkemiz hemofili alanında çok iyi bir noktaya gelmiş olup, ilaçlar çok pahalı olmasına rağmen, son geliştirilen ilaçlar hariç, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) kanalıyla hastalar her türlü faktör tedavisine kolaylıkla ve ücretsiz olarak ulaşmaktadırlar. Yine hastalar, kısıtlı da olsa, çeşitli merkezlerde yapılan klinik araştırmalara, izleyen doktoru uygun gördüğü takdirde girebilmekte, ülkemizde henüz uygulanmayan güncel tedavilere bu yolla da ulaşabilmektedirler. Ancak tedavi nasıl olursa olsun, etkili olabilmesi için tedaviye uyum şarttır.

Belli aralıklarla hasta okulları yapılarak, hasta ve ailelerine hemofili ile ilgili güncel bilgiler verilmekte ve sürekli eğitim devam etmektedir. Bu durum, hastaların tedaviye uyumlarını artırarak hem yaşam kalitelerini hem de sosyal hayata uyumlarını artırmıştır.

Yine ülkemizde hemofili dernekleri, her yıl kamplar düzenlemekte, bu kamplara hasta ve aileleri ücretsiz katılabilmektedir. Bu kamplarda deneyimli hocalar tarafından “kendi kendine infüzyon” dahil olmak üzere düzenli eğitimler yapılmaktadır. Hemofilisi olan çocuk ya da ergen, kendisi gibi hastalığa sahip diğer çocuk ve ergenlerle birlikte olduğunda, yalnız olmadığını düşünerek isyan duygusu azalmakta, tedaviye uyumu da artmaktadır. Sosyalleşme açısından da bu kamplar çok önemli olup, ülkemizde ve dünyada diğer kronik hastalığa sahip çocuk ve aileleri için de kamplar düzenlendiği bilinmektedir. Dernekler kendi sayfalarında, instagramda ve diğer sosyal medya aracılığıyla pandemi öncesi yüz yüze, pandemi sonrası ise bazen yüz yüze, bazen de çevrimiçi olarak düzenli eğitimler yapmaktadır. Küçük yaşlardan itibaren hasta ve ailelerine hemofiliyi doğru tanıtmak için broşürler ve kitapçıklar hazırlanmakta ve ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Yine dernekler aracılığıyla ücretsiz ilaç ve psikolog desteği sağlanmaktadır. Uluslararası platformda da dernekler, hastanın tanısından itibaren, oyun çağı, okul çağı ve üniversite dönemi dahil yetişkin döneme kadar nelere dikkat etmeleri, hangi oyunları oynamaları, hangi sporların güvenli olduğu, üniversite yaşam alanları dahil pek çok konuda hasta ve ailelerine destek olmaktadır.

Tedavi Uyumu

Kronik hastalıklarda tedaviye uyum, yıllar içinde giderek azalmakta olup, özellikle hemofilisi olan bireylerde, adölesan ve erişkinliğe geçişte bu sorunlar daha sık yaşanmaktadır. Uyumu negatif etkileyen en sık durumlar, hastalık semptomlarının azalması, zaman bulamama ve unutkanlık olarak bildirilmiştir (9). Hastaların ve ailelerinin bağımsız olma istekleri, kendi sağlık sorumluluğunu üstlenmek istemesi gibi nedenler, hastane başvurularını giderek azaltmaktadır. Son yıllarda faktör uygulamalarında da değişiklikler olmuş, plazma ve rekombinant kaynaklı klasik faktör uygulamalarının yanı sıra, uzun yarı ömürlü faktörler, deri altından kolaylıkla uygulanabilen faktör benzeri tedaviler (Emicizumab) ve faktör dışı tedaviler geliştirilmiştir (10-13). Dolayısıyla hemofilisi olan bireylerin ailelerinin ya da büyüdükçe kendilerinin kolaylıkla ve güvenle kullanabilecekleri tıbbi ürün ve araçlardaki gelişmeler nedeniyle, hastaneye gitme yerine, evde etkin tedavi ve bakımları mümkün olabilmektedir.

Hemofilide İnhibitör Sorunu ve Tedavisi

İnhibitör, hemofilide uygulanan faktörlere karşı gelişen IgG yapısındaki allo-antikorlar olup, faktörlerin etkisini nötralize eder. İnhibitör gelişimi, hastalığın en korkulan komplikasyonlarından biridir.

Tedavi maliyeti de daha yüksek olup, böyle hastalarda hemostazın sağlanması her zaman kolay olmayabilir. İnhibitör olup olmadığını anlamak için öncelikle “karışım testi” uygulanır. Karışım testinde hasta plazması ile aynı miktardaki havuzlanmış normal plazma karıştırılır ve oluşan numunede aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ölçülür. aPTZ’de %50’den fazla düzelme olması faktör eksikliği lehinedir. İnhibitör çalışmasının son faktör uygulamasından en az 72 saat geçtikten sonra yapılması önerilir. İnhibitör, düşük titrede ve geçici olabilir. Yüksek titrede olanlara immün tolerans tedavisi (İTT) uygulanabilir (14). Farklı İTT protokolleri mevcut olup, tedavide ana amaç, düzenli ve yüksek doz faktör konsantreleri vererek T-hücrelerinde anergi ve B-hücrelerinde farklılaşma inhibisyonudur.

İnhibitör testinin iki ve daha fazla ardışık aylık ölçümde, 0.6 Bethesda Ünitesi (BU)/mL’den küçük olması ve toparlanma testinin %66’dan büyük olması ve standart FVIII konsantrisi ile 72 saatlik arınma dönemi sonrası bakılan FVIII yarı ömrünün 6 saatin üzerinde olması tam başarı, her 6 ayda bir yapılan ara değerlendirmede inhibitör titresinde %20 ve daha fazla düşme olmaması ise başarısızlık ya da cevapsızlık olarak kabul edilmektedir (15).

İnhibitör varlığında, hastanın kanaması, faktör tedavisine yanıt vermez. İnhibitör gelişmiş vakaların akut kanama ataklarında zaman kaybetmeden bypass edici ilaçların kullanılması gerekir. Bu ajanlar, FVIII ve FIX’a ihtiyaç olmaksızın hemostazı sağlar. İki önemli bypass edici ajan,

Türkiye’de mevcuttur. Bunlardan biri rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) olup, 90 µg/kg 2-3 saat aralarla 2 veya 3 kez veya 1x270 µg/kg, tek doz uygulanır. Diğer aktive protrombin kompleks konsantrisi (aPCC) olup 50-100 IU/kg/doz 6-12 saat aralarla (maksimum toplam günlük doz 200 IU/kg) verilebilir. Tromboz gelişimi açısından dikkat edilmeli, maksimum doz aşılmamalıdır (16).

Son zamanlarda ülkemizde de hem inhibitörlü, hem de inhibitörsüz hastaların kanama tedavisinde onay alan emicizumab’dan “faktör tedavisi dışında kullanılan ilaçlar” bölümünde bahsedilmiştir.

5. Özel Durum Nedeniyle Kullanılan İlaçlar ve Buna Bağlı İzlem İlkeleri

Faktör VIII/IX Konsantreleri

Hemofili tedavisi denilince akla ilk gelen “faktör” tedavisidir. Hastada hangi faktör eksik ise tedavide o faktörü içeren konsantreler verilmelidir. Ülkemizde halihazırda plazma kaynaklı ve rekombinant kaynaklı faktör VIII (FVIII) ve faktör IX (FIX) konsantreleri bulunmaktadır. Ayrıca, ülkemizde yakın zamanda kullanıma sunulan uzatılmış yarı ömürlü FVIII konsantreleri de mevcuttur. Faktörün ne kadar verileceğinin hesabı aşağıdaki şekilde yapılır:

Faktör VIII yarılanma ömrü 8-12 saattir. Hemofili A için verilecek faktör konsantrisi hesabı yapılırken plazma kaynaklı FVIII’in 1 IU/kg verilmesinin, plazma FVIII düzeyini 2 IU/dL artıracığı göz önünde bulundurulmalıdır. Kilo başına yükleme dozu (ilk verilecek doz) hesaplanırken kullanılacak olan formül ‘Verilecek faktör miktarı = [Hedeflenen faktör düzeyi–Hastanın faktör düzeyi] x kg x 0,5’dir. Tedavi başlangıcında hedeflenen faktör düzeyi korunmak istendiğinde, yükleme dozunun yarısı 8-12 saatte bir olacak şekilde tekrarlanmalıdır.

Faktör IX yarılanma ömrü 18-24 saattir. Hemofili B için verilecek faktör konsantrisinin hesabı yapılırken plazma kaynaklı FIX 1 IU/kg verildiğinde, plazma FIX düzeyini 1 IU/dL artıracığı bilinmelidir. İlk yükleme dozu hesaplanırken kullanılacak olan formül “Verilecek faktör miktarı = [Hedef faktör düzeyi–Hastanın faktör düzeyi] x kg x 1”dir. Tedavi başlangıcında hedeflenen faktör düzeyi korunmak istendiğinde, yükleme dozunun yarısı 18-24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Faktör uygulaması damar içine bolus şeklinde olmalı, erişkinde 3 mL/dakika, çocukta ise 100 Ü/dakika süreyi aşmamalıdır. Rekombinant ürünlerde doz hesaplamaları farklılıklar gösterebilir, bu nedenle ürünün ilaç bilgilerine bakılmalıdır. Faktör tedavisi alan hastalarda faktör düzeyi, uluslararası standartlara uygun olan plazmayla kalibre edilmiş tek aşamalı ya da kromojenik yöntemlerle ölçülebilir. İzlemede, verilen faktörün etkili olup olmadığını anlamak için “recovery (toparlanma)” testi yapılır. FVIII 50 IU/kg verildikten sonra 15-30. dakikada ölçülen faktör aktivitesi %66’dan yüksek olmalıdır. Bu düzeyin altı, inhibitör varlığını düşündürür (2).

Hemofili Tedavisinde Kullanılmakta Olan ya da Klinik Çalışmaları Halen Devam Eden Diğer İlaçlar

Antifibrinolitik Ajanlar (Traneksamik asit)

Her ne kadar hemofili A ve B’de eklem ve derin doku kanamaları ön planda görülse de, mukozal kanamaları olan hemofiliklerde traneksamik asit uygulanabilir. Ancak hematüride ve göğüs cerrahisinde kullanımı önerilmez, kontraendikedir. Doz: 10 mg/kg/doz olup, 8 saat arayla intravenöz yavaş infüzyonla verilmelidir. Tablet formu, 15-25 mg/kg/doz 8 saat arayla, oral ve 5-10 gün süreyle önerilir. Her iki uygulamada da, maksimum doz aşılmamalıdır (2).

Emicizumab

Emicizumab, insan FIX/IXa ve FX/FXa’yı bağlayan ve FVIII’e benzer etki gösteren bispesifik antikordur. Dolayısıyla FVIII’i düzenleyen mekanizmalardan etkilenmez ve aPTZ’yi kısaltır. Dünyada hem inhibitörlü hem inhibitörsüz hastalar için ruhsatı mevcut iken, ülkemizde de her iki endikasyon için yakın zamanda ruhsat alması beklenmektedir. En önemli avantajları subkütan uygulama olanağı ve uzun yarı ömürlü olmasıdır. Hastanın kliniğine göre haftada bir, 2 haftada bir ya da 4 haftada bir uygulanabilir (10).

Doku faktörü yolağı inhibitörü (Tissue Factor Pathway Inhibitor-TFPI) antikorları: Concizumab bir anti TFPI antikoru olup FXa ve FVIIa’nın inhibisyonunu önler. Subkütan uygulanabilmekte ve halen klinik çalışmaları devam etmektedir (11, 12).

Fitusiran: Henüz kullanım onayı bulunmayan Fitusiran, antitrombin mRNA’ya etki ederek karaciğerden antitrombin sentezini durdurur. En önemli avantajları, uzun etki süresi, subkütan uygulanması ve inhibitörlü/inhibitörsüz hemofili A ve B’de kullanılabilmesidir (13).

6. Acil Durum ve Yaklaşım Prensipleri

Hemofili için en acil durum kanamalarıdır. Hemofili tanısı bilinen bir hastada acil bir durum geliştirse ve faktör tedavisine ihtiyaç varsa, hiçbir tetkik yapılmadan hemen (mümkünse ilk 2 saat içinde) faktörü uygulanmalıdır. Ancak faktör konsantresi yoksa ya da henüz kesin tanı konulamayan hastanın acil tedavi gereksinimi olduğunda TDP de, faktör içerdiğinden verilebilir. Hemofili açısından bakıldığında 1 mL TDP; 1 ünite FVIII, 1 ünite FIX aktivitesi içerir. Başlangıç dozu için 15-20 mL/kg uygundur. Ancak bu tedaviyle istenen faktör seviyesine ulaşmak genellikle pek mümkün değildir. En kısa zamanda faktöre ulaşılmalı ve uygulanmalıdır.

Hemofilide en sık eklem kanaması görülür. Eklem kanamalarında tedavi yaklaşımı Tablo 2’de verilmiştir. Yardımcı tedavi olarak, PRICE (P: Koruma, Rest: İstirahat, Ice: Buz, Compression: Kompresyon, Elevation: Yukarıda tutma) uygulaması önerilir. Buz uygulamasının

özellikle ilk 6 saatte yapılması ve daha uzun süre devam edilmemesi önerilmektedir. Ağrı için parasetamol güvenli bir seçenektir. Trombosit işlev bozukluğu yapan diğer ilaçların (NSAİİ, ASA, klopidogrel gibi) kullanımından kaçınılmalıdır.

Hemofilide kanama yerine göre tedavi yaklaşımları değişmektedir. Sık görülen kanamalar ve tedavi yaklaşımları Tablo 2’de yer almaktadır (2).

Tablo 2. Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma tedavisinin doz ve süresi				
Kanamanın tipi	Hemofili A		Hemofili B	
	İstenen düzey (IU/dL)	Gün sayısı	İstenen düzey (IU/dL)	Gün sayısı
Hemartroz (Eklem içi kanama)	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 **Devam	*80-100 **30-60	*1-2 gün **3-5 ^a gün	*60-80 **30-60	*1-2 gün **3-5 ^a gün
MSS/Kafa travması *Başlangıç **Devam	*80-100 **50	*1-7 gün **8-21 gün	*60-80 **30	*1-7 gün **8-21 gün
Boğaz/Boyun *Başlangıç **Devam	*80-100 **50	*1-7 gün **8-14 gün	*60-80 **30	*1-7 gün **8-14 gün
Sindirim sistemi *Başlangıç **Devam	*80-100 **50	*1-6 gün **7-14 gün	*60-80 **30	*1-6 gün **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 **İşlem sonrası	*80-100 **60-80 **40-60 **30-50	1-3 gün 4-6 gün 7-14 gün	*60-80 **40-60 **30-50 **20-40	1-3 gün 4-6 gün 7-14 gün

*Kliniğe göre uzatılabilir. Ayrıca, fizyoterapi süresince sekonder profilaksi önerilir.

7. Ruh Sağlığı - Çocuk ve Ailesi

Kronik hastalıkların çoğunda olduğu gibi hemofilide de, gerek tedavi sırasında, gerekse gelişen komplikasyonlar nedeniyle akademik yaşam-ış aksayabilir, yaşam kalitesi bozulabilir. Bu da hem fiziksel hem de psikolojik sorunlara yol açabilir. Eklem kanaması yaşayan çocuklar, yürümede güçlük çekebilir. Okul devamsızlığı, akranlarla vakit geçirememesi ve oyun gibi etkinliklerden uzak kalmak zorunda kalabilirler. Bunun sonucunda yalnız kalma isteği, iç

kapanıklık ve sonuçta depresyon gelişebilir. Ailenin aşırı korumacı tavrı hastanın korku, kaygı ve endişelerini artırabilir. Bütün bunlar, hastanın kanamadan korkması nedeniyle yavaş yavaş ya da bir anda görülebilir. Bazen bir hastada aynı anda hepsi birden olabilir. Bu kaygı ve endişeleri azaltmak için hastanın tedaviye uyumu çok önemlidir. Tedavi uyumu iyi olan bireylerde kanama belirgin olarak azalır ya da hiç gelişmez. Hasta ve ailesinin evde faktör tedavisini yapabiliyor olması, özgüveni artırır. Özgüven duygusu ilk 6 yaşa kadar şekillenir. Ailenin aşırı kollayıcı tutumu karşısında çocuk, engellere karşı yeterince dayanamaz, güçlükler karşısında hastalığını kullanmaya meyilli olur, özgüveni eksik kalır ve bağımlı bir kişiliğe sahip olur.

Tedavide uyumun artması için, hastayı tedavi eden sağlık çalışanlarıyla iyi bir iletişim şarttır. Yine hastanın diğer hemofilisi olan bireylerle iletişim içinde olması, eğitim ve etkinliklere katılması, hatta görev alması çok önemlidir. Dernek ve grup çalışmaları faydalı olacaktır. Aynı hastalığı paylaşan kişilerin bir arada olması, yalnız olmadığını hissettirir. Hem aile hem de çocuğun sosyal beceri kazanmasında ve arkadaş iletişiminde büyük öneme sahiptir.

Ergenlik dönemi zaten normalde de sancılı bir süreçtir. Hemofilide daha da zorlaşır. Hasta hastalığını kabul etmek istemeyebilir ya da ergenlikle birlikte hastalığının iyileştiğini zannedebilir. Bu durum tedavi uyumunda aksamaya ve sonuçta kanamaların artmasına neden olabilir. Yaş ilerledikçe meslek edinme, aile kurma kaygısı gelişebilir. Bu nedenle hemofilisi olan bireyin sağlıklı bir şekilde hayata kazandırılması için hem psikolojik hem de sosyal yönden desteklenmesi faydalı olacaktır.

Sonuç olarak hemofili; gerek tedavi gerekse gelişen komplikasyonlar nedeniyle hayat kalitesini etkileyen kronik bir grup hastalıktır. Eklem içi ve kas içi, diğer yerlere göre daha sık kanar. Tedavide profilaktik olarak ya da kanadıkça faktör konsantreleri kullanılır. Kanamaları önlemek için profilaksi, hayatın bir parçası haline getirilip özendirilmelidir. Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi hemofilisi olan bireyler de psikolojik ve sosyal yönden desteklenmeli, geleceğin sağlıklı erişkinleri olabilmeleri için tedaviye uyuma heveslendirilmelidir. Bu konuda başta hasta ve ailesi, hekim, diğer sağlık çalışanları ve öğretmen olmak üzere toplum olarak herkese iş düşmektedir.

Kaynaklar / References

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. 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, 2021;16-172.
3. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. *Haemophilia*. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):45.

4. Kennedy M, O’Gorman P, Monaghan A, Lavin M, O’Mahony B, O’Connell NM, et al. Irish Personalised Approach to the Treatment of Haemophilia (iPATH) study group. A systematic review of physical activity in people with haemophilia and its relationship with bleeding phenotype and treatment regimen. *Haemophilia* 2021;27:544-562.
5. Biasoli C, Baldacci E, Coppola A, De Cristofaro R, Di Minno MND, Lassandro G, et al. MEMO Study Group (Appendix I). Promoting physical activity in people with haemophilia: the MEMO (Movement for persons with haEMOphilia) expert consensus project. *Blood Transfus* 2022;20:66-77.
6. Jansen PW, Verlinden M, Dommisie-van Berkel A, Mieloo CL, Raat H, Hofman A, et al. Teacher and peer reports of overweight and bullying among young primary school children. *Pediatrics* 2014;134(3):473-80.
7. Layte R, McCrory C. Paediatric chronic illness and educational failure: The role of emotional and behavioural problems. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48(8):1307-16.
8. Şenol S. Hemofili Hastalığı Olan Çocuklarda Hemşirelik Yaklaşımları. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2001;17(3):97-104.
9. Young G. From boy to man: recommendations for the transition process in haemophilia. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2012;18 Suppl 5:27-32.
10. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134(24):2127-38.
11. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* 2019;134(22):1973-82.
12. Chowdary P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on Concizumab. *Drugs* 2018;78(9):881-90.
13. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, Klamroth R, Kenet G, Khoo L, et al. Fitusiran, an Investigational siRNA Therapeutic Targeting Antithrombin for the Treatment of Hemophilia: First Results from a Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety in People with Hemophilia A or B without Inhibitors (ATLAS-A/B). *Blood* 2021;138 (Supplement 2): LBA-3.
14. Unuvar A, Kavakli K, Baytan B, Kazancı E, Saylı T, Oren H, et al. Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2008;14(2):315-22.
15. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol* 2019;102(2):111-22.
16. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2020;190(5):684–95.

