

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



# HEMOFİLİ HASTALARINDA MAJÖR CERRAHİ GİRİŞİMLERİN YÖNETİMİ

DR. VEYSEL SUZAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. ZAFER BAŞLAR

İSTANBUL- 2017

# TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında yardım ve katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Zafer Başlar'a,

Eğitimim ve tez hazırlama süresince bana destek olan ve fikirleriyle yol gösteren Sayın Doç. Dr. Ahmet Emre Eşkazan ve Sayın Doç. Dr. Muhlis Cem Ar 'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli'ye ve eğitimimde emeği geçmiş tüm değerli anabilim dalı hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan ve paylaşmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Verilerin toplanmasında emeği geçen hematoloji bilim dalının çalışanlarına,

Her zaman desteğini hissettiğim çocukluk arkadaşım Dr. Veysi Başhan'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman benimle olan aileme,

Desteğini hiç bir zaman esirgemeyen ve hayattaki en büyük şansım sevgili eşim Dr. Ayşegül Akkan Suzan'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Veysel Suzan

İstanbul 2017

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR.....</b>	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. Hemofili .....	2
2.1.1. Klinik Bilgiler ve Klinik Tanı.....	2
2.1.2. Laboratuvar Bilgileri .....	3
2.1.3. Tedavi .....	4
2.1.4. Kronik komplikasyonlar ve İnhibitör Gelişimi.....	5
2.1.5. Erişkin Hemofilide Kanamadan Korunma .....	6
2.2. Hemofilide Cerrahi .....	6
2.2.1. Genel Yaklaşım .....	6
2.2.2. Kanama risklerine Göre Cerrahilerin Sınıflandırılması.....	7
2.2.3. Cerrahilerin Yönetimi .....	8
2.2.3.1. İnhibitör Saptanmayan Olgular .....	8
2.2.3.2. İnhibitör Saptanan Olgular .....	10

2.2.4. HCV ve HIV ile Enfekte Olan Olgularda Cerrahi.....	11
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>12</b>
3.1. Hasta Grubu ve Laboratuvar Çalışması .....	12
3.2. Operasyonlarda Uygulanan Faktör Replasmanı Planları.....	12
3.2.1. İnhibitör Saptanmayan Olgularda Faktör Replasmanı .....	12
3.2.2. İnhibitör Saptanan Olgularda Faktör Replasmanı .....	13
3.3. İstatistiksel Analiz.....	13
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>16</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>51</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>52</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>54</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>56</b>

# KISALTMALAR

APKK : Aktive protrombin kompleks konsantreleri

aPTZ : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BÜ : Bethesda ünitesi

DDAVP : Desmopressin

ES : Eritrosit süspansiyonu

FVIII : Faktör VIII

FIX : Faktör IX

HBV : Hepatit B virüsü

HCV : Hepatit C virüsü

HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü

MCG : Majör cerrahi girişim

PZ : Protrombin zamanı

rVIIa : Rekombinant aktive Faktör VII

TDP : Taze donmuş plazma

TS : Trombosit süspansiyonu

VWF : Von Willebrand Faktör

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Hemofili Tipine Göre Hasta Dağılımı .....	16
Şekil 2. Hemofili Tipine Göre MCG Dağılımı .....	16
Şekil 3. Hemofili A Hastalarının Hemofili Derecesi Dağılımı .....	17
Şekil 4. Hemofili B Hastalarının Hemofili Derecesi Dağılımı .....	18
Şekil 5. İnhibitör Durumuna Göre MCG Sayıları .....	18
Şekil 6. Cerrahi Girişim Öncesi Profilaksi Faktör Alma Durumu .....	19
Şekil 7. Majör Cerrahi Girişimlerin Dağılımı .....	21
Şekil 8. Genel Cerrahi Girişimlerdeki Faktör Kullanımı .....	22
Şekil 9. İnhibitör Saptanmayan Hastaların Ortopedi Girişimlerdeki Faktör Kullanımı .....	24
Şekil 10. Üroloji Girişimlerdeki Faktör Kullanımı .....	26
Şekil 11. Beyin Cerrahisi Girişimlerdeki Faktör Kullanımı .....	27
Şekil 12. Baypas Cerrahisinde Faktör Kullanımı .....	29
Şekil 13. MCG Sırasında Kullanılan Faktör Tüketimi ile Yatış Süresi İlişkisi .....	41

# TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hemofili hastalarında majör ve minör cerrahiler .....	8
Tablo 2. Hemofili A/B hastaları için majör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve sıklığı.....	9
Tablo 3. Hemofili A/B hastaları için minör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve sıklığı.....	9
Tablo 4. Kanama eğilimi hastasında invazif girişim – izlem formu .....	14
Tablo 5. İki veya Üç MCG Olan Hemofili A Tanılı Hastaların Cerrahi Sırasındaki Yaşları ..	17
Tablo 6. MCG Yapılan Hemofili Hastalarının Tanı Yaşı .....	19
Tablo 7. Hemofili tipi, derecesi ve inhibitör durumuna göre hasta ve ameliyat sayıları .....	20
Tablo 8. Genel Cerrahi girişimleri .....	22
Tablo 9. Ortopedik Girişimler .....	23
Tablo 10. Üroloji Girişimleri .....	25
Tablo 11. Beyin Cerrahisi Girişimleri.....	27
Tablo 12. Kalp Damar Cerrahisi Girişimleri.....	28
Tablo 13. MCG'lerin Cerrahi Branş, Hemofili Tipi, Hemofili Derecesi, İnhibitör Durumu, Komplikasyon Sayısı Dağılımı .....	32
Tablo 14. Komplikasyonların Özellikleri.....	33
Tablo 15. Hemofili Tipi ve Komplikasyon Arasındaki İlişki .....	34
Tablo 16. Hemofili Derecesi (Hafif- Orta- Ağır) ve Komplikasyon İlişkisi.....	34

Tablo 17. Hemofili Derecesi (Hafif /Orta, Ağır) ve Komplikasyon İlişkisi .....	35
Tablo 18. Hemofili Derecesi (Hafif / Orta, Ağır) ve Yatış Süresi İlişkisi .....	35
Tablo 19. İnhibitör Durumu ve Komplikasyon İlişkisi .....	36
Tablo 20. MCG (Hemofiliyle İlişkili, Hemofiliyle İlişkisiz) ve Komplikasyon İlişkisi.....	36
Tablo 21. MCG Sırasında Kullanılan Faktör Cinsi ve Komplikasyon İlişkisi.....	37
Tablo 22. Komplikasyon ile Cerrahi Branş İlişkisi.....	38
Tablo 23. Cerrahi Branşlara Göre Ortalama Faktör Tüketimleri .....	38
Tablo 24. Cerrahi Gruplar ile Faktör Tüketimi ilişkisi .....	39
Tablo 25. MCG'lerde Opere Edilen Bölge sayısı (1, >1) ve Komplikasyon İlişkisi .....	40
Tablo 26. Yatış Süresi ile Komplikasyon İlişkisi.....	40
Tablo 27. Yatış Süresi ve İnhibitör Durumu İlişkisi .....	42
Tablo 28. MCG Sırasında Kullanılan Faktör Cinsi ile Yatış Süresi İlişkisi .....	42



# 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hemofili, hemostaz sisteminde yer alan pıhtılaşma faktörlerinden faktör VIII (FVIII)'in veya faktör IX (FIX)'un eksikliğine bağı olarak kanamalarla giden kalıtsal bir hastalık olup, hemofili hastalarında cerrahi girişimlerin yönetimi önemli bir sorundur. Hemostazı sağlamak için uygun olan faktör seviyelerine ulaşılmadan yapılan cerrahi girişimler önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ancak, cerrahi işlemlerin başarısı tek başına eksik olan faktörün uygulanmasından ibaret olmayıp girişim öncesi ve sonrası dönemde laboratuvar izlemi ile hasta bakımı ve rehabilitasyonu da son derece önemlidir. Bu nedenle hemofili hastalarının cerrahi işlemleri gereken multidisipliner yaklaşımı sağlayabilecek şekilde "Hemofili Tedavi Merkezi" niteliğinde olan hastanelerde yapılmalıdır.

Çalışmamızın amacı bilim dalımızda takip edilen hemofili hastalarının majör cerrahi girişim (MCG) sonuçlarının hemostaz başarısı, komplikasyon oranı ve faktör tüketimi açısından geriye dönük olarak değerlendirilmesidir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEMOFİLİ

Hemofili, hemostaz sisteminde yer alan pıhtılaşma faktörlerinden FVIII'in veya FIX'un eksikliğine bağlı olarak kanamalarla giden kalıtsal bir hastalıktır. Her iki faktörün genleri X kromozomunda yer almakta olup hastalık özelliği X'e bağlı resesif kalıtılmaktadır. Bu nedenle hastalık, büyük çoğunlukla, etkilenmiş geni taşıyan tek X kromozomuna sahip erkeklerde, her iki X kromozomunu etkileyen istisnai durumlar sonucu olarak da nadiren de kadınlarda görülmektedir. Hemofili dünya genelinde ve tüm etnik gruplarda görülür (1).

FVIII eksikliği hemofili A, FIX eksikliği hemofili B olarak tanımlanır. Hemofili A, hemofili B'den daha sık görülür ve genellikle daha ağır seyirlidir. Hemofili A 5.000 canlı erkek doğumda 1 görülür ve yaklaşık olarak 2/3'ü ağır hemofilidir. Hemofili B 30.000 canlı erkek doğumda 1 görülür ve yaklaşık yarısı ağır hemofilidir (2). Kanama kliniği, faktör aktivitesinin düzeyi ile ilişkilidir. Faktör aktivitesi <%1 "ağır hemofili" , %1-5 "orta hemofili", >%5 ve <%40 arası da "hafif hemofili" olarak sınıflandırılır (3).

#### 2.1.1. Klinik Bilgiler ve Klinik Tanı

Hemofili hastalarında primer hemostaz normal olduğundan travma sonrası geç kanama görülür. Bu nedenle küçük kesiklerden sonra kanama genellikle görülmez. Ağır hemofili olan hastalarda yaşamın ilk yılında kolay morarma, hemartroz (eklem içine kanama) ve invazif işlemlerden sonra kanama şeklinde hastalık prezentasyonu görülür ve 13.399 katılımcının analiz edildiği çalışmada ağır, orta, hafif hemofilide ortalama tanı yaşı sırasıyla 1, 8, 36 ay olarak bulunmuştur (4).

İnfanlarda en sık olarak intrakraniyal veya sefal hematoma gibi ekstrakraniyal bölgelerde ve sünnet, kan alma gibi medikal girişimlerin yapıldığı yerlerde kanama görülür (5). Ağır hemofili olanların yaklaşık yarısında sünnetle ağır kanamalar görülebilir (6). Çocuklarda yürümeyle beraber morarma, eklem kanamaları ve kas iskelet sistemi kanamaları daha sık görülür (4). Büyük çocuklarda ve erişkinde eklemler ve kaslar en sık görülen kanama yerleridir.

## 2.1.2. Laboratuvar Bulguları

Hemofilide aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) uzamıştır ancak faktör aktivitesinin %15'ten fazla olduğu hafif faktör eksikliklerinde aPTZ normal olabilir. Trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı (PZ), von Willebrand Faktör antijen düzeyi (VWF:ag) normaldir. Hemofilide inhibitör yoksa aPTZ karışım testi ile düzelir (7). Karışım testinde (normal havuzlanmış plazma ve hasta plazmasının 1:1 oranında karıştırılması) 37 C°'de hemen ve 2.saat inkübasyondan sonra aPTZ çalışılıp %50'den fazla aPTZ düzelmesi olursa plazma faktörlerinde eksiklik düşünülür. İlk olarak FVIII aktivitesi ölçülür, düşük saptanır ve von Willebrand Hastalığı dışlanırsa hemofili A tanısı konur. FVIII aktivitesi normal saptanırsa FIX aktivitesi ölçülür, düşüklüğünde hemofili B tanısı konur (8).

Hemofili A veya B tanılı bir hastada karışım testinde aPTZ %50 den az düzeliyorsa ilk inhibitör gelişme olasılığı akla gelir. Özellikle daha önce faktör tedavisine klinik olarak yanıt veren bir hastada yanıtızsızlık görülürse inhibitör varlığından şüphelenilmelidir. Bu durumda beklenen iyileşme ve transfüze edilen faktör konsantrasyonunun yarılanma ömrü ciddi şekilde azalmıştır. Kesin tanı ve inhibitörün titresi modifiye Bethesda testi ile saptanır. Hastanın %100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya azaltan inhibitör aktivitesi 1 Bethesda Ünitesi (BÜ/ml) olarak adlandırılır ve  $\geq 0.6$  BÜ/ml olan titreler klinik olarak anlamlı kabul edilir (9). FVIII tedavisine rağmen titre  $<5$  BÜ/ml ise "düşük yanıtlı inhibitör" olarak adlandırılır. FVIII tedavisiyle titre  $\geq 5$  BÜ/ml ise "yüksek yanıtlı inhibitör" olarak adlandırılır.

Faktör replasmanına başlanan çocuklarda, ilk 20 uygulamada her 5 uygulamadan sonra, 21. ve 50. uygulamalar arasında her 10 uygulamadan sonra ve 150. uygulamaya kadar yılda en az iki kez inhibitör varlığı taranmalıdır (10). Tüm hemofili hastalarında en az yılda bir kez inhibitör tarama testi yapılmalıdır.

### 2.1.3. Tedavi

#### Faktör konsantreleri

Hemofili A hastalarının tedavisinde FVIII konsantreleri kullanılır ve inhibitörün olmadığı durumlarda kilogram başına intravenöz yolla verilen 1 ünite FVIII, plazma faktör seviyesini yaklaşık olarak 2 IÜ/dL artırır. FVIII'in yarılanma ömrü yaklaşık 8-12 saattir. Hemofili B tedavisinde ise FIX konsantreleri kullanılır ve inhibitörün olmadığı durumlarda kilo başına intravenöz yolla verilen 1 ünite FIX, plazma faktör seviyesini yaklaşık olarak 1 IÜ/dL artırır. FIX'un plazma yarı ömrü 18-24 saattir. FVIII ve FIX verildikten 15 dakika sonra kan faktör düzeyi ölçülmelidir (11). FVIII ve FIX infüzyonu yavaş olmalı, erişkinde dakikada 3 mililitreyi geçmemelidir (12).

#### Faktör Konsantreleri Dışındaki Tedavi Seçenekleri

Kriyopresipitat ve taze donmuş plazma (TDP) ile özellikle tekrarlayan infüzyon alan hastalarda viral patojenlerin bulaşma riski artmıştır (13). Faktör konsantreleriyle karşılaştırılınca kriyopresipitat ile alerjik reaksiyon daha sık görülür (14). Hemofili A tedavisinde kriyopresipitat TDP'ye kıyasla daha iyi bir tercihtir (15). TDP, güvenilirliği ve kalitesiyle ilgili kaygılar nedeniyle önerilmemektedir (16). 1 ml TDP, 1 ünite faktör aktivitesi içerir. Tek başına TDP ile 30 IÜ/dL'den fazla F VIII ve 25 IÜ/dL'den fazla F IX seviyesine çıkmak zordur. Kabul edilebilir başlama dozu 15-20 ml/kg'dır (15).

Desmopressin (DDAVP) vazopressinin sentetik analogudur, FVIII ve VWF'nin plazma seviyesini artırır (17). Kişiden kişiye yanıt farklılığı olabileceği için terapötik kullanımdan önce her hastanın yanıtı test edilmelidir (17, 18). Desmopressin hemofili taşıyıcılarının tedavisinde kullanılabilir (19). Sık aralıklarla kullanılması alınan yanıtta azalmaya neden olabilir (20). Antidiüretik etkisi nedeniyle su retansiyonu ve hiponatremiye yol açabilir (17). Olgu sunumu düzeyinde miyokard enfarktüsü gibi trombotik ataklar bildirilmesi sebebiyle kardiyovasküler hastalık risk faktörü ve öyküsü olan hastalarda dikkat edilmelidir (21).

Traneksamik asit, plazminojenin plazmine dönüşümünü yarışmalı olarak inhibe eden antifibrinolitik bir ajandır. Pıhtı stabilizasyonunu desteklediği için hemofili ve bazı diğer

kanama hastalıklarında destekleyici tedavi olarak kullanılabilir (22). Hemartrozu önlemek için tek başına traneksamik asit kullanımı yeterli değildir (22). Deri ve mukozal yüzey kanamalarında kullanılır (23). Hematüri tedavisinde ve torasik cerrahide kullanılması kontrendikedir. Böbreklerden atıldığı için renal yetmezlik durumunda doz modifikasyonu yapılmalıdır. Traneksamik asit tek başına veya koagülasyon faktör konsantreleriyle verilebilir (24). Tromboemboli riskini artıracığı için APKK alan ve FIX eksikliği olan hastalara verilmemelidir (25). Epsilon aminokaproik asit, traneksamik asite benzer ancak daha kısa yarılanma ömrü, daha az potent ve daha toksik olması nedeniyle daha az kullanılır (22).

#### **2.1.4. Kronik Komplikasyonlar ve İnhibitör Gelişimi**

Sık görülen uzun dönem komplikasyonları kronik hemartroz, diğer kanama sekelleri (özellikle santral sinir sistemi), enfeksiyonlar (özellikle 2000 yılından önce plazma kaynaklı faktör alan hastalarda) ve verilen faktöre karşı inhibitör gelişimidir.

##### **Hemofilide İnhibitör Gelişimi**

Hemofili hastalarında tedavide uygulanan FVIII veya FIX proteinine karşı inhibitör gelişebilir. Hemofili A hastalarındaki sık rastlanan ve ciddi tedavi komplikasyonudur. Ağır hemofili A'larda %20-30 görülürken, orta ve hafif hemofililerde %5-10 inhibitör gelişimi görülür (26, 27). Hemofili B hastalarında inhibitör gelişimi %5'ten daha azdır (28).

İnhibitör gelişen hemofili B hastalarının yaklaşık %50'sinde FIX verilmesinden sonra ciddi alerjik reaksiyonlar görülür ve bunlar inhibitör gelişiminin ilk semptomu olabilir.

Yüksek yanıtı inhibitörlü hastaların operasyonlarında baypas edici ilaçlardan biri tercih edilebilir (rVIIa, APKK). Her iki ilaçla da hemostaz sağlama olasılığı %80'dir. Eklem kanamalarında iki doz rVIIa ile 1 doz APKK benzer etkinliğe sahiptir (29).

Ağır Hemofili A hastalarında inhibitörler immun tolerans tedavisiyle yok edilebilir. Temel prensibi belirli aralarla ve düzenli olarak FVIII uygulayarak hastanın immün açıdan toleranslı hale gelmesidir (30, 31).

## **2.1.5. Erişkin Hemofilide Kanamadan Korunma**

Hemofilide korunma tedavisi (profilaksi) kanama sıklığının ve uzun dönem komplikasyonlarının azaltılmasında etkilidir (32).

Yaygın kullanılan 2 tane profilaksi protokolü vardır. Malmö protokolünde; hemofili A hastalarında haftada 3 kez, hemofili B hastalarında haftada 2 kez olmak üzere 25-40 IÜ/kg faktör verilir. Utrecht protokolünde; hemofili A hastalarında haftada 3 kez, hemofili B hastalarında haftada 2 kez olmak üzere 15-30 IÜ/kg faktör verilir.

## **2.2. HEMOFİLİDE CERRAHİ**

### **2.2.1. Genel Yaklaşım**

Hemofili hastalarında cerrahi girişimlerin yönetimi önemli bir sorundur. 1990'lı yılların öncesinde hemofililerde cerrahi girişimler yüksek riskli ameliyatlara olarak kabul edilmekteydi. Bunun en önemli nedenleri, yeterli faktör replasman tedavisinin yapılamaması ve oluşan kanamaların yeterince kontrol edilememesi, ameliyat sonrası enfeksiyonlar ve yara iyileşmesindeki gecikmeler ile plazma kaynaklı faktör kullanımına bağlı enfeksiyöz ajanların geçişi gibi komplikasyonlardı. İlerleyen yıllarda viral enfeksiyon açısından güvenli ve yüksek saflıkta faktör konsantrelerine ulaşıp ihtiyaç duyulan miktarda verilebilmesi sonucunda hemofili hastalarda da cerrahi girişimler daha kolay yapılabilir olmuştur (33).

Hemostazı sağlamak için uygun faktör seviyelerine ulaşılmadan yapılan cerrahiler önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ancak cerrahi işlemlerin başarısı tek başına eksik olan faktörün uygulanmasından ibaret olmayıp girişim öncesi ve sonrası dönemde laboratuvar izlemi ile hasta bakımı ve rehabilitasyonu da son derece önemlidir. Bu nedenle hemofili hastalarının cerrahi işlemleri gereken multidisipliner yaklaşımı sağlayabilecek şekilde "Hemofili Tedavi Merkezi" niteliğinde olan hastanelerde yapılmalıdır. Bu merkezlerde pediatrik veya erişkin hematoloji uzmanı, ilgili cerrahi uzmanı, fizyoterapist ve eğitimli hemşire bulunmalıdır.

Hemofili merkezinde faktör aktivitesi ve inhibitör seviyelerini monitörize edebilecek hemostaz laboratuvarı olmalıdır. Merkezde gerektiğinde kan ve kan bileşenlerinin hızlı ve güvenli bir şekilde temin edilebileceği kan merkezine ihtiyaç vardır.

Elektif cerrahi girişim öncesi;

- Bazal faktör düzeyi ölçümü
- İnhibitör tarama ve gerektiğinde titre ölçümü
- Gerektiğinde ‘desmopressin testi’ne yanıt (majör cerrahiler hariç)
- Tam kan sayımı, kan grubu
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) serolojisi istenmelidir.

Hastalarda anestezi için tercih edilecek yöntem genel anestezidir. Spinal, epidural, derin blok anestezi tercih edilmez. Hemofili hastalarında kas içi enjeksiyonlardan ve arteriyel girişimlerden kaçınılmalıdır.

Cerrahi öncesi kanama olasılığını artıracak antiagregan gibi ilaçların kullanılmadığından emin olunmalıdır. Analjezik olarak asetilsalisilik asit ve nonstreoidal analjezikler kullanılmamalıdır. Analjezik olarak asetaminofen verilebilir, ağrı şiddetliyse opioidlerde eklenebilir.

İlgili cerrahi birimden tercihen bir hafta önce konsültasyon istenmelidir. Cerrahi girişimlerin haftanın ilk günlerinde ve sabah yapılması takibi kolaylaştırır. Operasyondan önceki gün hemostaz laboratuvarı, kan merkezi ve ilgili cerrahi bölümün tekrar uyarılması uygun olacaktır.

### **2.2.2. Kanama Risklerine Göre Cerrahi Girişimlerin Sınıflandırılması**

Cerrahiler kanama risklerine göre genel olarak majör ve minör olarak sınıflandırılır. Hemofilik çocuklarda en sık gerek duyulan işlemler sünnet operasyonu, dental girişimler,

santral venöz katater takılması, tonsillektomi iken erişkinlerde ortopedik girişimler ön plandadır. Majör ve minör girişimler Tablo 1’de tanımlanmıştır.

**Tablo 1. Hemofili hastalarında majör ve minör cerrahiler**

<b>Majör Cerrahi Girişimler</b>	<b>Minör Cerrahi Girişimler</b>
Ortopedik işlemler	Santral venöz katater 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

## **2.2.3. Cerrahilerin Yönetimi**

### **2.2.3.1.İnhibitör Saptanmayan Olgular**

Hemostaz için gerekli faktör düzeyine ulaştıktan sonra operasyona başlanmalıdır. Faktörün operasyondan hemen önce en az 5 dakikada intravenöz bolus şeklinde verilmesi önerilir. Faktör verilme hızı erişkinlerde 3 ml/dk’yı aşmamalıdır. MCG’lerde operasyonlardan 10-14 gün sonrasına kadar hemostaz için yeterli faktör düzeyi sağlanmalıdır. Ortopedik girişimlerde ve fizik tedavi egzersizlerinin eklendiği durumlarda süre 6 haftaya kadar uzayabilir. Hemofili A ve B hastalarında operasyon öncesi, süreci ve sonrasında hedef faktör düzeyleri Tablo 2 ve Tablo 3’te belirtilmiştir (8).



**Tablo 2. Hemofili A/B hastaları için majör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve sıklığı (8)**

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

**Tablo 3. Hemofili A/B hastaları için minör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve sıklığı (8)**

	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

En fazla takip gerektiren operasyonlar ortopedik girişimlerdir. Eklem protez operasyonlarında MCG'lerden farklı olarak hemofili A hastalarına 60 IÜ/kg'dan (%120 faktör düzeyi) faktör bolus olarak verildikten sonra, operasyon süreci 4 saatten uzun sürecekse 20 IÜ/kg'dan (%40 faktör düzeyi) ek doz faktör yapılmalıdır. Eklem protez operasyonlarından sonra ilk 3 gün faktör düzeyi %60-80; 14.güne kadar %50; 3.haftadan sonra %30-40 olmalıdır (8).

Karaciğer biyopsisinde işlem öncesi hedef faktör düzeyinin %100 olarak belirlenmelidir ve 5-7 gün faktör tedavisi planlanmalıdır (34).

Sünet operasyonundan 24 saat öncesinden başlanarak 7-10 gün sonrasına kadar oral traneksamik asit kullanımı önerilir. Fibrin yapıştırıcı ajan, konsantre edilmiş fibrinojen ve Faktör XIII (fibrin stabilizan faktör) içerir. Fibrin yapıştırıcı ajanla cerrahilerde tüketilen faktör miktarı azalmıştır (35). İleri yaşlarda sünet operasyonu olan hastalarda penis ereksiyonu kanama eğilimi oluşturacağından, sedasyon sağlayıcı ilaç tedaviye cerrahiden bir gün önce eklenir ve yara iyileşmesi sağlanana kadar devam edilir.

Diş girişimlerinde genellikle hedef faktör seviyesinin bir veya iki gün boyunca %50'nin üzerinde olacak şekilde faktör replasmanı yapılması yeterlidir. Mandibuler üçüncü molar dişlerin çekimi sırasında retrofarengeal kanama ve sonucunda havayolu kapanması riski vardır. Bukkal infiltrasyon, kanal tedavisi gibi işlemlerde faktör replasmanı gerekemeyebilir (36). Traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar oral girişimlerde çok yararlıdır çünkü mukozal yüzeylerde fibrinoliz aktiftir. Antifibrinolitikler faktör replasmanı ile beraber güvenli bir şekilde kullanılabilir (37).

Koroner anjiyografide radial arter tercih edilmelidir. Tanısal amaçlı koroner anjiyografi ve stent koyma işlemlerinde faktör düzeyi en az %80'e ulaşmalı ve bu düzeylerde terapötik düzeyde heparin verilmelidir. Stent işlemi sonrası tek başına asetilsalisilik asitle antiagregan tedavi yapılacaksa faktör düzeyi %5'in üzerinde tutulmalı, asetilsalisilik asite ilave klopidoğrelle ikili antiagregan tedavi yapılacaksa %30'un üzerinde tutulmalıdır (8).

Katarakt operasyonlarında lens çıkarılmasından bir saat önce tek doz faktör konsantresi verilir ve amaç anesteziden dolayı oluşacak kanamaları önlemektir (8).

Santral venöz katater takılma işlemi öncesinde faktör düzeyi %80'in üzerinde tutulmalı ve 1-3 gün faktör infüzyonu yapılmalıdır (34).

### **2.2.3.2. İnhibitör Saptanan Olgular**

İnhibitörlü hastalarda cerrahi işlemler kanama açısından yüksek risk taşırlar. İnhibitörlü hastalarda genel yaklaşımlara ek olarak başlangıçta ve 24-72 saatte bir PZ, aPTZ, fibrinojen düzeyi ve D-dimer düzeyine bakılmalıdır. Merkezde bakılması mümkünse tromboelostografi ve tromboplastin oluşum zamanı ölçülerek baypas edici ajanlara cevap ölçülebilir.

Düşük yanıtli inhibitörü olan hastalarda daha yüksek doz faktör konsantreleri denenebilir (38). Tedavi sonrasında inhibitör titresinin  $\geq 5$  BÜ/ml olma riski %30 dolayındadır. Bu durumda FVIII tedavisinin bırakılması gerekmektedir. İnhibitör titresinin bilinmediği durumlar ve yüksek titreli hastalarda baypas edici ajanlarla ( rVIIa, APKK) tedavi edilmelidir.

İnhibitörlü hastalarda operasyonda kullanılacak faktör cinsi ve miktarı merkezden merkeze değişir. APKK 50-100 IÜ/kg 8-12 saatte bir infüzyon olarak verilir. APKK'nin tromboembolik yan etkisi olduğundan günlük 200 IÜ/kg'ın üstüne çıkılmaması önerilir. APKK ile ilk 48 saatte kanama kontrolü sağlandıysa tedrici olarak doz azaltılır. İnhibitörlü hastalarda kanama kontrolü için rVIIa kullanan hastalarda operasyondan önce 90-180 mcg/kg/doz faktör bolus uygulandıktan sonra, major cerrahiler için aynı doz 2 saat aralıklarla 5 gün devam edilmelidir. Major cerrahilerde baypas edici ajanlar 10-14 gün verilmelidir (39-41).

#### **2.2.4. Hepatit C Virüsü ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü ile Enfekte Olan Olgularda Cerrahi**

HCV ile enfekte olan hastaların cerrahisi, karaciğer fonksiyonlarının tümü veya bir kısmı bozulduğu için ek riskler oluşturur. Orta dereceli hepatitli hastalarda cerrahi güvenle yapılabilirken, şiddetli kronik hepatitli hastalarda risk yüksektir (8). HIV ile enfekte hastaların immün sistemi baskılıdır. Bu nedenle HIV ile enfekte hastalarda cerrahi sonrası enfeksiyon riski yüksektir (8). MCG'den önce hastalara HIV ve HCV serolojisi bakılmalıdır. Cerrahi sırasında ve sonrasında kullanılan ilaçların vücuttan atılımı, yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen hastalar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından hemofili tanısı ile takipli olan ve 2004-2017 yılları arasında fakültemizde MCG uygulanan olgulardır. Bu hastaların ameliyat bilgileri geriye dönük dosyalarından elde edildi. Dental girişimler ve tek başına sünnet operasyonu çalışmamıza dahil edilmedi.

Çalışma için etik kurul onayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan alınmıştır (03.01.2017 tarihli, A-31 sayılı karar).

### 3.1. Hasta Grubu ve Laboratuvar Çalışması

Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenip MCG öncesi bazal aPTZ ve faktör düzeyi, inhibitör taraması sonucu, (varsa) inhibitör titresi kaydedildi. Hastaların geçirdikleri MCG cinsi, operasyondan önce, sırasında ve sonrasında verilen faktör konsantrelerinin miktarı ile faktör replasmanı sonrası faktör düzeyi ve aPTZ sonuçları; ameliyat sırasında veya sonrasında gelişen komplikasyonlar, MCG öncesi profilaksi tedavisi alıp almadığı; not edildi. Hastaların ihtiyaç duyduğu faktör konsantresi miktarı kilogram başına ünite olarak belirlendi.

Hastalardan daha sonra bu çalışma ile ilgili herhangi bir laboratuvar tetkiki istenilmedi.

### 3.2. Operasyonlarda Uygulanan Faktör Replasmanı Planları

#### 3.2.1. İnhibitör Saptanmayan Olgularda Faktör Replasmanı

MCG hemostaz planında Dünya Hemofili Federasyonu ve Türk Hematoloji Derneği (Tablo 2) kılavuzları referans olarak alınmıştır. Merkezimizde hemostaz planı ortopedik cerrahilerde ortalama 21 gün, ortopedi dışı cerrahilerde ise ortalama 14 gün olarak uygulanmaktaydı. Ortopedi cerrahilerinde farklı olarak MCG öncesinde hemofili A hastalarına 50-60 IÜ/kg (%100-120 faktör düzeyi) faktör bolus infüzyon verdikten sonra, operasyon süresi 4 saatten uzun olacaksa, 20 IÜ/kg'dan (%40 faktör düzeyi) ek doz faktör

replasmanı yapılmaktaydı. Operasyondan sonraki ilk 3 gün faktör düzeyi %60-80; 14. güne kadar %50, 3. haftadan sonra %30-40 olacak şekilde planlanmıştı. Replasman tedavisi fizik tedavi planına göre 6 haftaya kadar uzatılabiliyordu.

### **3.2.2. İnhibitör Saptanan Olgularda Faktör Replasmanı**

Merkezimizde düşük yanıtli inhibitörü (<5 BÜ/ml) olan hastaların MCG'lerinde ilk olarak yüksek dozlarda faktör konsantreleri verilmesi şeklinde hemostaz planı yapılmıştı.

Yüksek yanıtli inhibitörü ( $\geq 5$  BÜ/ml) olan hastalarda yapılacak olan MCG'lerde baypas edici ajanlar (rFVIIa ve APKK) kullanılmaktaydı. Genel olarak MCG'lerde ortopedi dışında ortalama 14 gün, ortopedi girişimlerinde ortalama 21 gün tedavi verilmişti. Merkezimizde APKK 50-100 IÜ/kg 8-12 saatte bir infüzyon olarak verilmekteydi, ancak, tromboemboli riski dolayısıyla günlük 200 IÜ/kg'ın üstüne çıkılmıyordu. APKK ile ilk 48 saatte kanama kontrolü sağlandıktan sonra tedrici olarak doz azaltılmaktaydı. rVIIa kullanan hastalarda operasyondan önce 90-180 mcg/kg/doz faktör bolus uygulandıktan sonra, MCG için aynı doz 2 saat aralıklarla başlanıp tedrici olarak doz azaltılmaktaydı. Kanama olur ve tek ajanla kontrol altına alınamazsa APKK ve rVIIa'nın beraber kullanılması görülmüştü.

Merkezimizde hemofili hastalarını peroperatif dönemde izlem ve takip için kullanılan form Tablo 4'te verilmiştir.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Yatış süresi ile kullanılan faktör miktarı ilişkisi için Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup durumunda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

**Tablo 4. Kanama eğilimi hastasında invazif girişim – izlem formu**

**KANAMA EĞİLİMİ HASTASINDA İNVAZİF GİRİŞİM - İZLEM FORMU**

HASTANIN										
ADI, SOYADI	YAŞI	AĞIRLIĞI	KANAMA EĞİLİMİ HASTALIĞI			FAKTÖR	DÜZEY(LER)İ	İNHİBİTÖR (VAR/YOK)		TARİH
T.C. KİMLİK NO	CİNSİYETİ	KAN GRUBU						İNHİBİTÖR VARSAM, DÜZEYİ		
(CERRAHİ) TANI-YAPILACAK İŞLEM; ANTIKOAGÜLASYON, DREN, SÜTÜR, FİZİK TEDAVİ, VB. ÖZELLİKLER; ANESTEZİ (G/L)							İZLEYEN HEKİMLER (CERRAHİ)		ANABİLİM D- SERVİS	
									YATAK NO	
									TEL. NO	
TEDAVİ PLANI - İŞLEMİN KATEGORİSİ; UYGULANACAK ÜRÜN, DOZU, TEKRAR SIKLIĞI (İŞLEM GÜNÜ D1 OLACAK ŞEKİLDE TAKVİM OLARAK)									İZLEYEN HEKİMLER (DAHİLİ)	
İ Z L E M										
# HASTA KANLARI, HAFTA İÇİ VE MESAI SAATLERİNDE, İÇ HASTALIKLARI A.D. - HEMATOLOJİ LABORATUARI'NA ( TEL: 22986 , 21669 ), DİĞER ZAMANLARDA ACİL LABORATUARI'NA YÖNLENDİRİLMELİ										
# TEDAVİ SONRASI (TS) KAN ÖRNEĞİ, İLAÇ VERİLDİKTEN 15-30 DAKİKA SONRA ALINMALI						# KAN ÖRNEĞİ, SODYUM SİTRATLI (MAVİ RENK KODLU) TÜPE, TÜPÜN GEREKTİRDİĞİ MİKTARDA ALINMALI				
# TEDAVİ ÖNCESİ (TÖ) KAN ÖRNEĞİ, SIRASI GELEN UYGULAMADAN ÖNCE ALINMALI										
TARİH	KAÇINCI GÜN	TEDAVİ(T) ÖNCESİ(Ö) /SONRASI(S)	LABORATUAR SONUÇLARI					TEDAVİ		KANAMA / DİĞER KOMPLİKASYON
			SÜRE	PZ %	INR	APTZ	FAKTÖR DÜZEYİ	DİĞER	UYGULANAN	

**Tablo 4 (devam). Kanama eğilimi hastasında invazif girişim – izlem formu**

**KANAMA EĞİLİMİ HASTASINDA İNVAZİF GİRİŞİM - İZLEM FORMU**

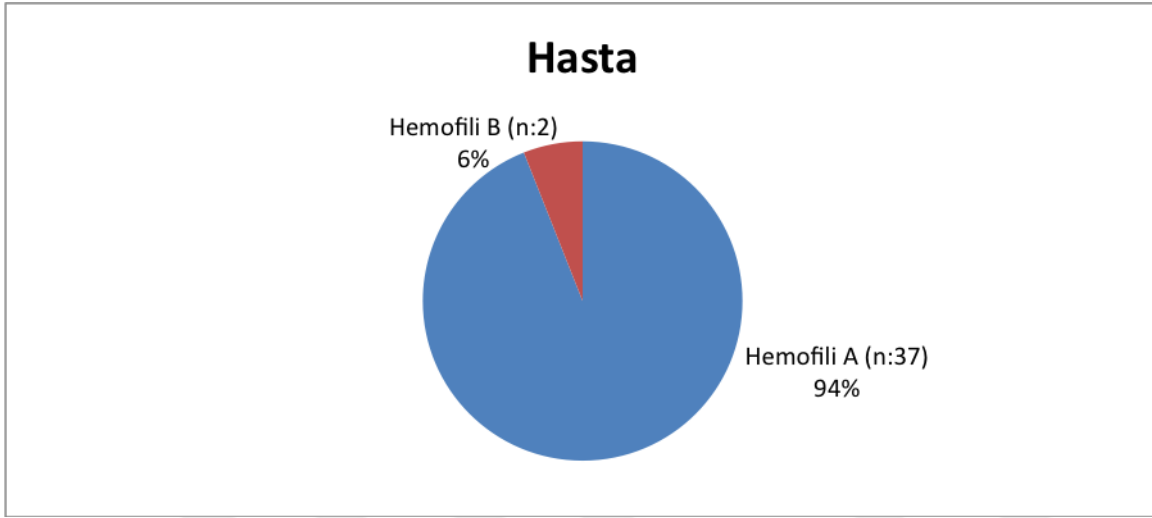
(DEVAM)

HASTANIN ADI, SOYADI:											
İ		Z		L		E		M			
# HASTA KANLARI, HAFTA İÇİ VE MESAI SAATLERİNDE, İÇ HASTALIKLARI A.D. - HEMATOLOJİ LABORATUARİ'NA ( TEL: 22986 , 21669 ), DİĞER ZAMANLARDA ACİL LABORATUARİ'NA YÖNLENDİRİLMELİ # TEDAVİ SONRASI (TS) KAN ÖRNEĞİ, İLAÇ VERİLDİKTEN 15-30 DAKİKA SONRA ALINMALI # KAN ÖRNEĞİ, SODYUM SİTRATLI (MAVİ RENK KODLU) TÜPE, # TEDAVİ ÖNCESİ (TÖ) KAN ÖRNEĞİ, SIRASI GELEN UYGULAMADAN ÖNCE ALINMALI TÛPÛN GEREKTİRDİĞİ MİKTARDA ALINMALI											
TARİH	KAÇINCI GÜN	TEDAVİ(T) ÖNCESİ(Ö) /SONRASI(S)	LABORATUAR SONUÇLARI						TEDAVİ		KANAMA / DİĞER KOMPLİKASYON
			SÜRE	PZ %	INR	APTZ	FAKTÖR DÜZEYİ	DİĞER	UYGULANAN	DEĞİŞİKLİK	

## 4. BULGULAR

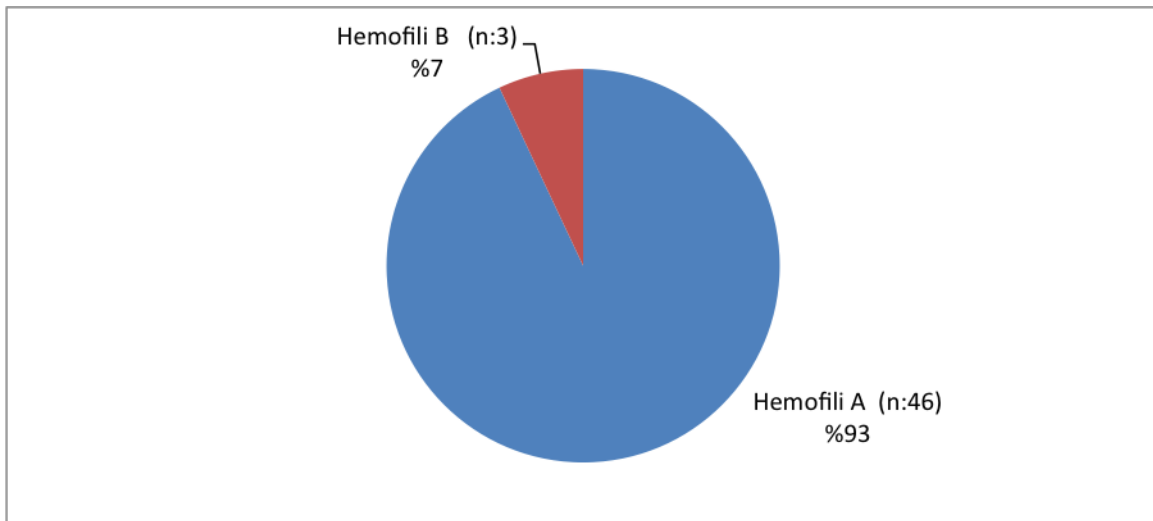
### Hastaların Demografik Verileri

Çalışmaya 39 hemofili hastası ve bu hastalara uygulanan 49 MCG dahil edildi. Bu hastaların 37'si (%94) hemofili A, 2'si (%6) hemofili B tanılıydı (Şekil 1). Hastaların tamamı erkekti.



Şekil 1. Hemofili Tipine Göre Hasta Dağılımı

Hemofili A tanılı 37 hastaya 46 MCG (%93), hemofili B tanılı 2 hastaya 3 MCG (%7) yapıldı (Şekil 2).



Şekil 2. Hemofili Tipine Göre MCG Dağılımı

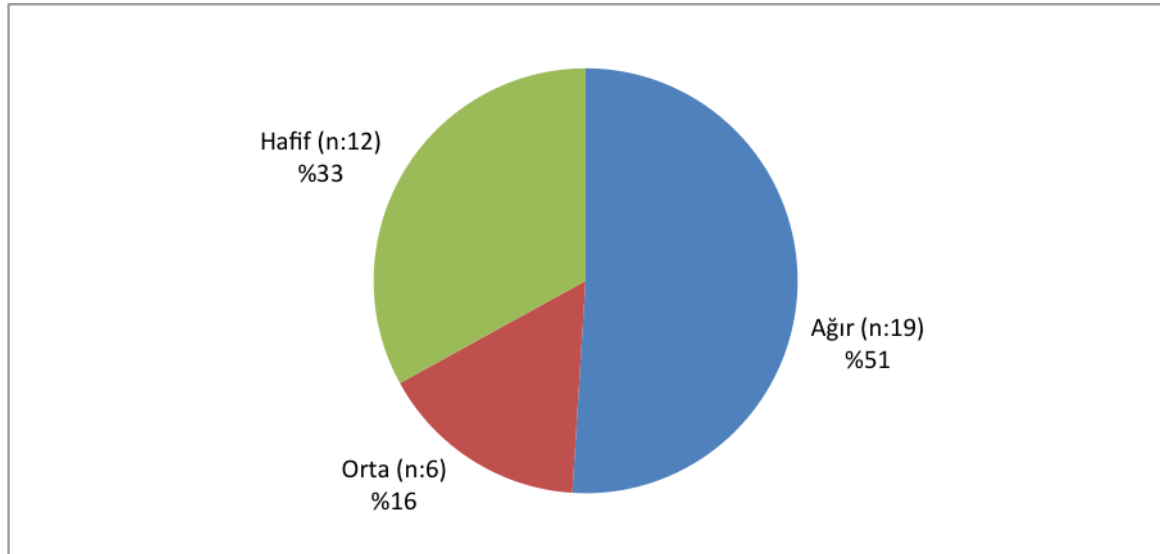


İki hastada 3, altı hastada 2, otuzbir hastada ise 1 MCG yapıldığı görüldü. Hemofili A tanılı 30 hastaya bir, 5 hastaya iki, 2 hastaya üç MCG uygulanmıştı. Bir MCG uygulanan 30 hemofili A hastasının ortalama ve ortanca yaşı 36 (20-60)'ydı. İki veya üç MCG olan hemofili A hastaların cerrahi sırasındaki yaşları Tablo 5'te verilmiştir. Hemofili B tanılı 1 hastaya bir MCG, bir hastaya iki MCG uygulanmıştı ve üç MCG uygulandığında da hasta yaşı 35'di.

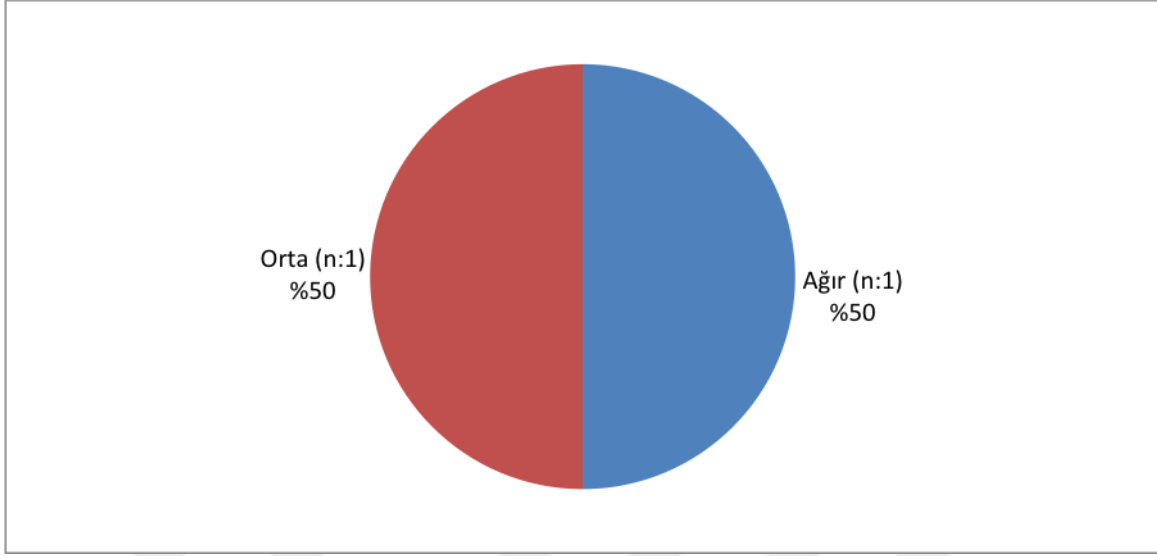
**Tablo 5. İki veya Üç MCG Olan Hemofili A Tanılı Hastaların Cerrahi Sırasındaki Yaşları**

	1.MCG	2.MCG	3. MCG
1.hasta	53	61	-
2.hasta	57	57	61
3.hasta	26	31	-
4.hasta	35	40	-
5.hasta	22	22	29
6.hasta	39	40	-
7.hasta	44	44	-

Hemofili A hastalarının 19'u ağır, 6'sı orta, 12'si hafif dereceliydi (Şekil 3). Hemofili B hastalarının biri ağır ve biri orta dereceliydi (Şekil 4).



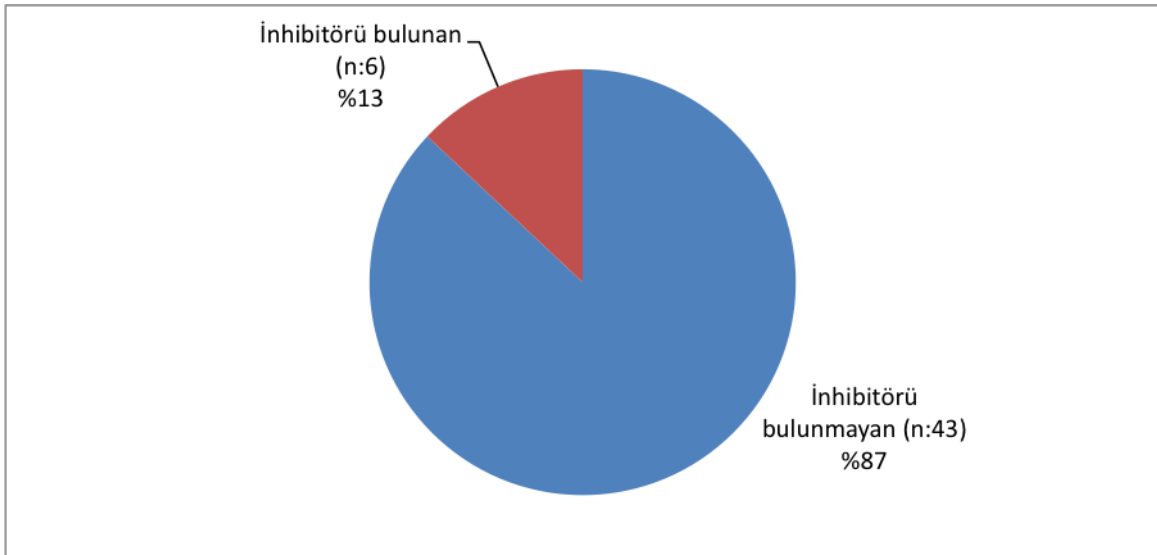
**Şekil 3. Hemofili A Hastalarının Hemofili Derecesi Dağılımı**



**Şekil 4. Hemofili B Hastalarının Hemofili Derecesi Dağılımları**

Onbeş cerrahi işlemde 2 farklı, 1 cerrahi işlemde 3 farklı, 33 cerrahi işlemde 1 ameliyat bölgesi opere edildi. Hastaların 8'i HCV, biri HBV ile enfekteydi.

İnhibitörü bulunan 4 hastaya (üç yüksek, bir düşük titreli) toplam 6 MCG, inhibitörü bulunmayan 35 hastaya 43 MCG uygulandı (Şekil 5).



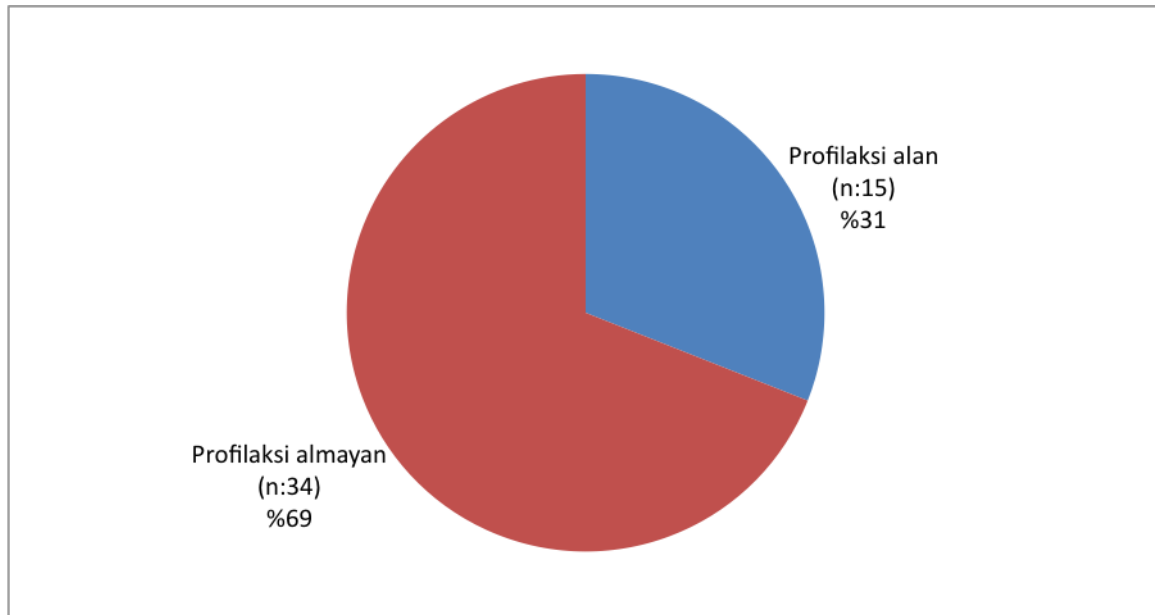
**Şekil 5. İnhibitör Durumuna Göre MCG Sayıları**

MCG yapılan hastalarımızın 23'ünün tanı yaşına ulaşıldı. Ağır hemofili tanılı 13 hastanın ortalama tanı yaşı 21 ay (6-72); orta hemofili tanılı 6 hastanın ortalama tanı yaşı 116 ay (6-324); hafif hemofili tanılı 4 hastanın ortalama tanı yaşı 276 ay (120- 480) olarak görüldü (Tablo 6).

**Tablo 6. MCG Yapılan Hemofili Hastalarının Tanı Yaşı**

	Hasta Sayısı	Ortalama Tanı Yaşı (ay)	Minimum	Maksimum
Ağır	13	21	6	72
Orta	6	116	9	325
Hafif	4	276	120	480

MCG'lerin 15'i cerrahi öncesi faktör profilaksisi almışken 34'ü almamıştı (Şekil 6).



**Şekil 6. Cerrahi Girişim Öncesi Profilaksi Faktör Alma Durumu**

Hemofili A tanısı ile takipte olan 37 hastaya 46 MCG uygulanmıştı. Ağır hemofilisi olan 20 hastaya 27, orta hemofilisi olan 6 hastaya 6, hafif hemofilisi olan 12 hastaya 13 MCG uygulanmıştı. Ağır hemofili olan 4 inhibitör saptanan hastaya 6 MCG uygulanmıştı. Orta ve hafif hemofili olan hastalarda inhibitör saptanmamıştı.

Hemofili B tanısı ile takipte olan 2 hastaya 3 MCG uygulanmıştı. Ağır hemofilisi olan bir hastaya 2, orta hemofilisi olan 1 hastaya 1 MCG uygulanmıştı. Bu hastalarda inhibitör saptanmamıştı.

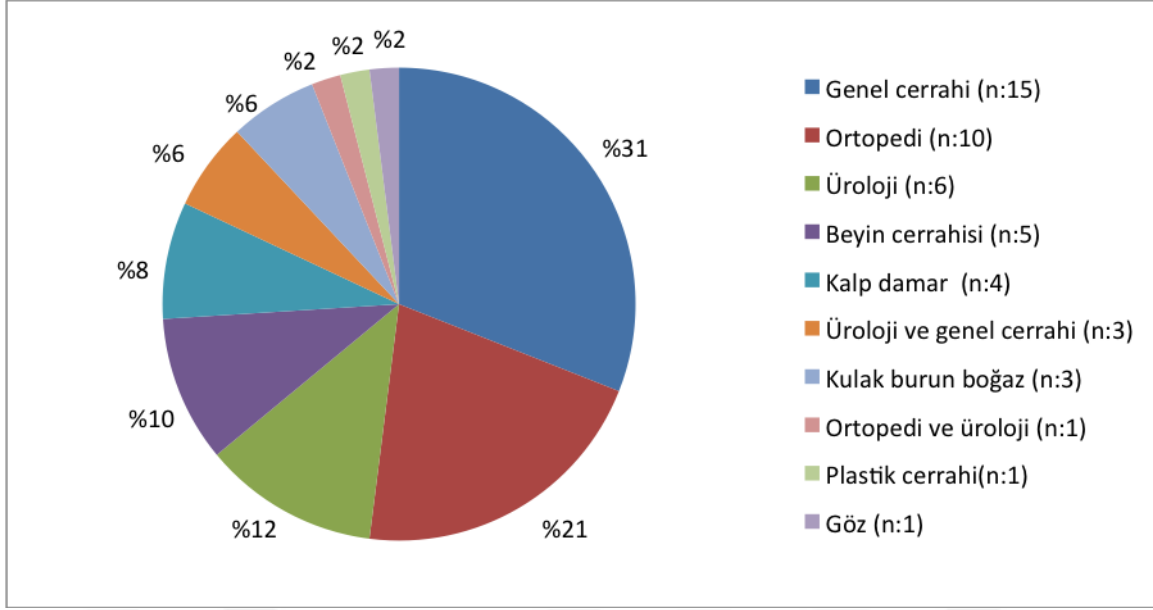
Hemofili tipi, derecesi, inhibitör durumuna göre hasta ve operasyon sayıları Tablo 7’de özetlenmiştir.

**Tablo 7. Hemofili tipi, derecesi ve inhibitör durumuna göre hasta ve ameliyat sayıları**

Parametre	Hasta Sayısı, n	Operasyon Sayısı, n
Hemofili A	37	46
Ağır	20	27
İnhibitör negatif	16	21
İnhibitör pozitif	4	6
Orta	6	6
Hafif	12	13
Hemofili B	2	3
Ağır	1	2
Orta	1	1
TOPLAM	39	49

## Majör Cerrahi Girişimlerinin Özellikleri

MCG’ler en sık genel cerrahi (15) ve ortopedi (10) girişimleriydi. Ayrıca altı üroloji, 5 beyin cerrahisi, 4 kalp damar cerrahisi, 3 kulak burun boğaz, üç genel cerrahi ve üroloji, bir ortopedi ve üroloji, bir plastik cerrahi ve bir göze yönelik MCG saptandı (Şekil 7).



**Şekil 7. Majör Cerrahi Girişimlerin Dağılımı**

### Genel Cerrahi Girişimleri

Onbeş hastaya (14 hemofili A, 1 hemofili B) 15 MCG yapılmıştı. Hemofili A tanılı hastaların 4'ü ağır, üçü orta, 7'si hafif hemofiliydi. Hemofili B tanılı bir hastada orta hemofiliydi. Hastalarda inhibitör bulunmamaktaydı. Beş hasta HCV, bir hasta HBV ile enfekteydi.

Dört hastaya laparoskopik kolesistektomi, 3 hastaya apendektomi, iki hastaya hemoroidektomi, 5 hastaya tek taraflı inguinal herni, bir hastaya kolesistektomi ve sağ skrotal herni operasyonu yapılmıştı (Tablo 8).

Bir hastada komplikasyon görülmüştü. Elli üç yaşında hafif hemofili A (FVIII %13,5) tanılı hastaya, 2010 yılında laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılmış. Operasyon sonrası ilk günde perihepatik hematoma gelişmiş. Bakılan aPTZ değeri normal sınırlarda saptanmıştı. İki ünite eritrosit süspansiyonu (ES), 5 ünite TDP ve ek faktör replasmanı yapılmıştı. Toplam 415 faktör IÜ/kg verilmiş.

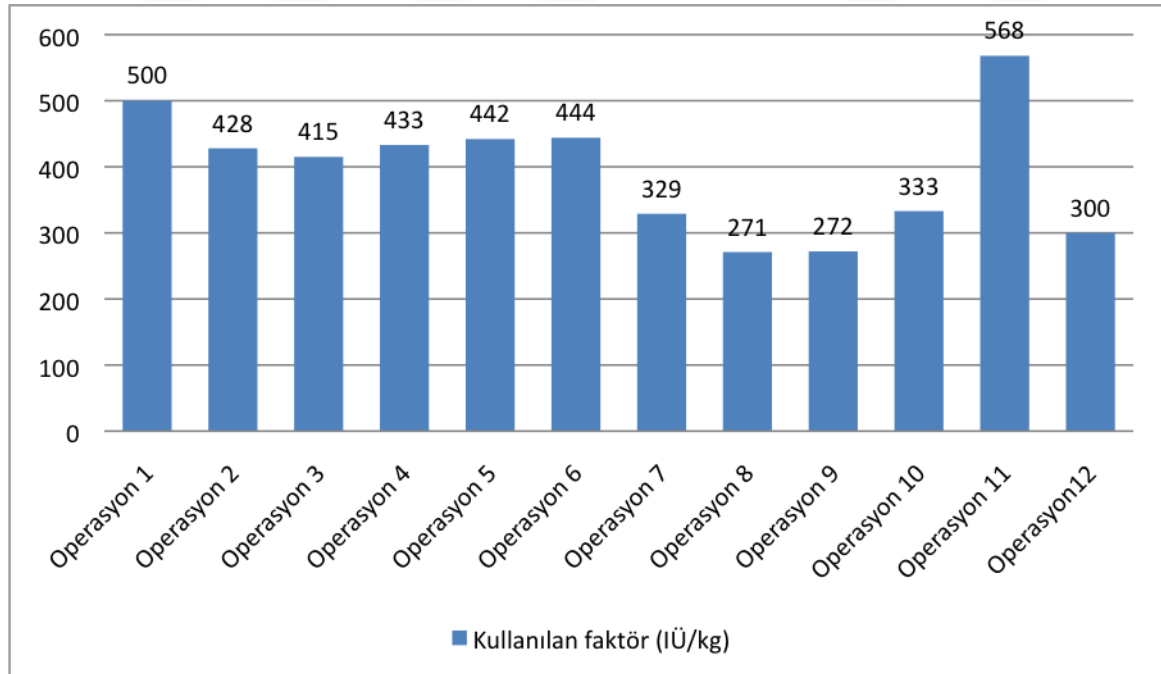
MCG öncesi sadece iki hasta profilaksi tedavisi aldığı görüldü. Hastaların tümünde faktör replasmanı bolus infüzyon olarak verilmiş. Faktör türü verisine erişilebilen 10 MCG'in yedisinde plazma, 2'sinde rekombinant, birinde plazma ve rekombinant faktör

konsantreleri değişimli olarak uygulanmıştı. Hastaların geerilmiş MCG bakıldığında bir hastada diz protezi ve inguinal herni, başka bir hastada inguinal herni operasyonu mevcuttu. Bu cerrahiler merkezimizde yapılmadığından veya verilerine ulaşılamadığından çalışmamızda yoktur.

**Tablo 8. Genel Cerrahi girişimleri**

Ameliyat Cinsi	Ameliyat sayısı	Komplikasyon	Hemofili A			Hemofili B
			Ağır	Orta	Hafif	Orta
İnguinal herni	5	-	-	3	1	1
Kolesistektomi	4	1	2	-	2	-
Apendektomi	3	-	-	-	3	-
Hemoroidektomi	2	-	1	-	1	-
Kolesistektomi + sağ skrotal herni	1	-	1	-	-	-

Genel cerrahi girişimlerinde post-operatif hemostaz planı ortalama 14 gün olarak yapılmış. Hemostaz planına ulaşılabilen 12 hastada kullanılan faktörün ortanca değeri 422 İ/kg, ortalama değer 394 İ/kg'dır (şekil 8).



**şekil 8. Genel Cerrahi Girişimlerindeki Faktör Kullanımı**

## Ortopedi Girişimleri

Sekiz hastaya 10 MCG yapılmıştı. Tümü hemofili A tanılıydı. Dokuzu ağır, biri orta hemofiliydi. İnhibitörü bulunan 2 hastaya 2 MCG uygulanmış ve ikisi de yüksek inhibitör düzeyliydi.

Beş bilateral diz artroplastisi, 2 tek diz artroplastisi, 1 sol koksartroz, 1 sol femur fraktürü, 1 eksternal fiksator ekstraksiyonu ve fleksör tenotomi operasyonu uygulanmıştı (Tablo 9).

**Tablo 9. Ortopedik Girişimler**

Ameliyat cinsi	Operasyon sayısı	Komplikasyon	Hemofili A		
			Ağır		Orta
			İnhibitör negatif	İnhibitör pozitif	
Bilateral diz artroplastisi	5	1	4	-	1
Tek diz artroplastisi	2	-	2	-	-
Sol femur fraktürü	1	-	-	1	-
Sol koksartroz	1	1	1	-	-
Eksternal fiksator ekstraksiyonu ve fleksör tenotomi	1	-	-	1	-

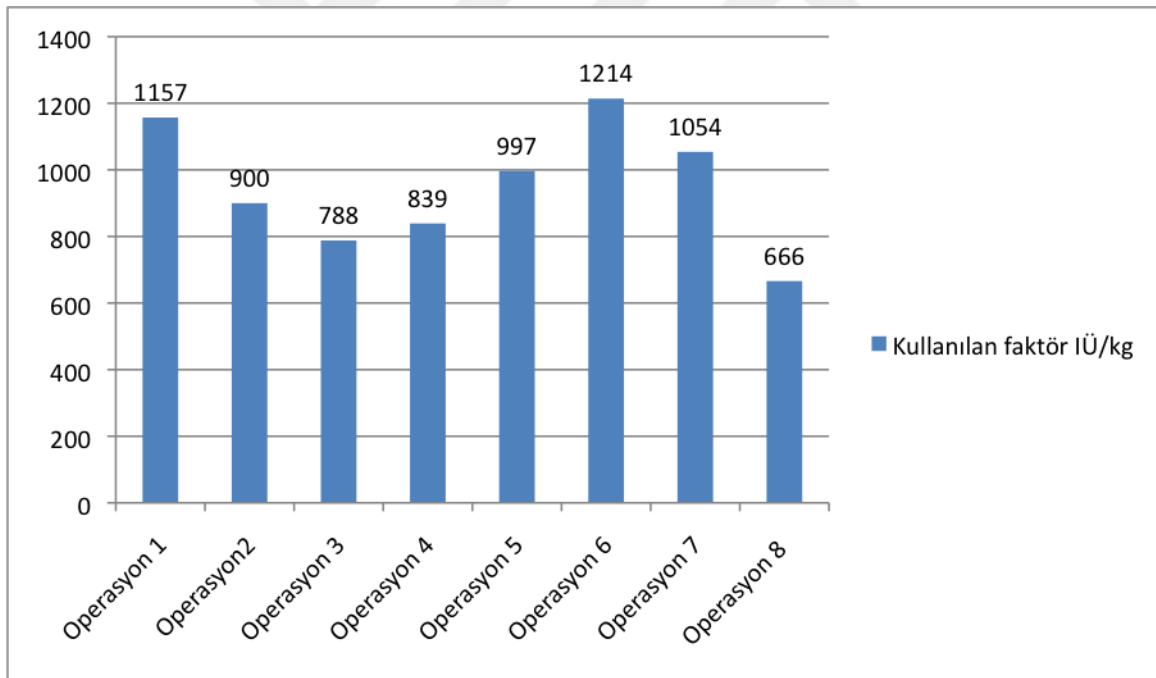
İnhibitör bulunan bir hastaya eksternal fiksator ekstraksiyonu ve fleksör tenotomi operasyonu yapılmıştı. Ağır hemofili A ve 39,5 BÜ/ml inhibitör düzeyi olan bu hastaya 2267 IÜ/kg APKK kullanılmıştı. Herhangi bir komplikasyon görülmemişti. İnhibitör bulunan diğer hasta ise trafik kazası sonucu sol femur fraktürü nedeniyle acilimize getirilmişti. Ağır hemofili A tanılıydı, acil koşullarda operasyona alınmıştı ve inhibitör durumu bilinmiyordu. Plazma kaynaklı FVIII konsantresi verilmiş, fakat 1. gün kanaması olmuştu. Takipte beş ünite ES verilmiş, bu arada inhibitör titresi 10 BÜ/ml saptanan hastaya APKK (toplamda 3733 IÜ/kg) verilmiş ve kanaması kontrol altına alınmıştı.

İnhibitör saptanmayan sekiz MCG’de iki komplikasyon görülmüştü. Otuzdokuz yaşında ağır hemofili A tanılı hasta, 2015 yılında sol koksartroz operasyonu olmuştu. Operasyondan sonra 4. günde eklem içine kanama, hemogloblin düşüşü ve aPTZ uzaması saptanmış ve takipte iki ünite ES, bir ünite TDP, bir ünite trombosit süspansiyonu (TS) ve ek faktör replasmanı yapılmıştı. Diğer komplikasyonlu MCG ise 44 yaşında ağır hemofili A tanısı olan hastaydı. Bilateral diz artroplastisi operasyonunu 2016 yılında olup operasyon

sonrası 2. günde sızıntı şeklinde kanama, aPTZ uzaması ve hemogloblin düşüşü saptanmış, iki ünite ES, beş ünite TDP ve ek faktör replasmanı yapılmıştı. İki hastada da inhibitör saptanmamış ve kanama kontrol altına alınmıştı. Bu iki hastada kullanılan faktör sırasıyla 839-1214 İÜ/kg'dı.

MCG'lerin altısı girişim öncesi profilaksi tedavisi alıyordu. Hastaların tümünde faktör replasmanı bolus olarak verilmişti. Faktör türü tüm MCG'lerde plazma kaynaklı faktör konsantresiydi.

Post-operatif hemostaz planı ortopedik cerrahilerde ortalama 21 gün yapılmıştı, fizik tedavi planına göre faktör replasmanına devam edilmişti. Hemostaz planına göre inhibitör bulunmayan 8 ortopedi girişiminde faktör kullanımının ortanca değeri 948 İÜ/kg, ortalama değeri 951 İÜ/kg'dı (Şekil 9). İnhibitör bulunan iki hastada ise 2267 ve 3333 İÜ/kg APKK kullanılmıştı.



**Şekil 9. İnhibitör Saptanmayan Hastaların Ortopedi Girişimlerindeki Faktör Kullanımı**

## Üroloji Girişimleri

Altı hastaya 6 MCG yapılmış. Tümü hemofili A tanılı olup dördü ağır, ikisi hafif hemofiliydi. Hastalarda inhibitör bulunmamaktaydı.



Bir hasta bilateral perkütan nefrolitotomi, 3 hasta unilateral perkütan nefrolitotomi, bir hasta transüretral geniş tümör rezeksiyonu (mesane) ve bir hastada sol pyeloplasti (üreteropelvik bileşke darlığı nedeniyle) operasyonu olmuş (Tablo 10).

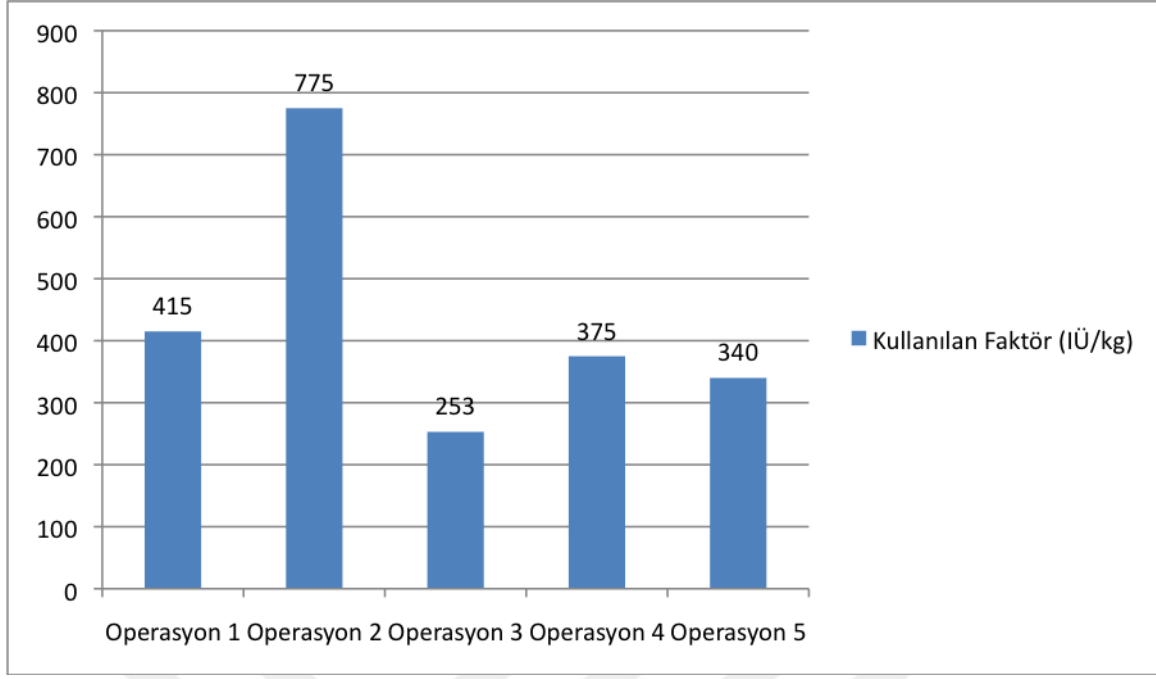
**Tablo 10. Üroloji Girişimleri**

Ameliyat cinsi	Operasyon sayısı	Komplikasyon	Hemofili A	
			Ağır	Hafif
Perkütan nefrolitotomi (bilateral)	1	-	1	-
Perkütan nefrolitotomi (unilateral)	3	1	2	1
Transüretral geniş tümör rezeksiyonu (mesane)	1	-	1	-
Laparoskopik piyeloplasti (sol)	1	-	-	1

Hafif hemofili A tanılı 31 yaşında bir hastada, perkütan nefrolitotomi (unilateral) sonrası birinci günde drenaj kanama, hemogloblin düşüşü ve aPTZ uzaması görülmüştü. Üç ES, iki TDP ve ek faktör replasmanı yapılarak kanama kontrol altına alınmıştı. Bu hasta ayrıca merkezimizde öncesinde apendektomi operasyonu geçirmiş ve komplikasyon gelişmemişti.

MCG öncesi sadece bir hasta profilaksi tedavisi alıyordu. Hastaların tümünde faktör replasmanı bolus olarak verilmişti. Faktör türü verisine erişilebilen 5 MCG'in dördünde plazma, birinde plazma ve rekombinant faktör konsantreleri değişimli olarak uygulanmıştı. Hastaların geçirilmiş MCG bakıldığında bir hastada inguinal herni, bir hastada apendektomi, bir hastada kolesistektomi operasyonu mevcuttu ve bunlara ilgili branşlarda yer verildi. Bir hastamızda öyküsünde geçirilmiş piyelototomi operasyonu mevcuttu, fakat verisine ulaşılamadı.

Üroloji girişimlerinde post-operatif hemostaz planı ortalama 14 gün olarak yapılmıştı. Hemostaz planına ulaşılabilen 5 hastada kullanılan faktörün ortanca değeri 375 İÜ/kg, ortalama değer 431 İÜ/kg'dı (Şekil 10).



**Şekil 10. Üroloji Girişimlerdeki Faktör Kullanımı**

## Beyin Cerrahisi Girişimleri

Dört hastaya (3 hemofili A, 1 hemofili B) 5 MCG yapılmıştı. Hemofili A tanılı hastaların 1'i ağır, ikisi hafif hemofiliydi. Hemofili B'li bir hasta ise ağır hemofiliydi. Hastalarda inhibitör bulunmamaktaydı. MCG'lerin ikisi acil, üçü elektif MCG'di.

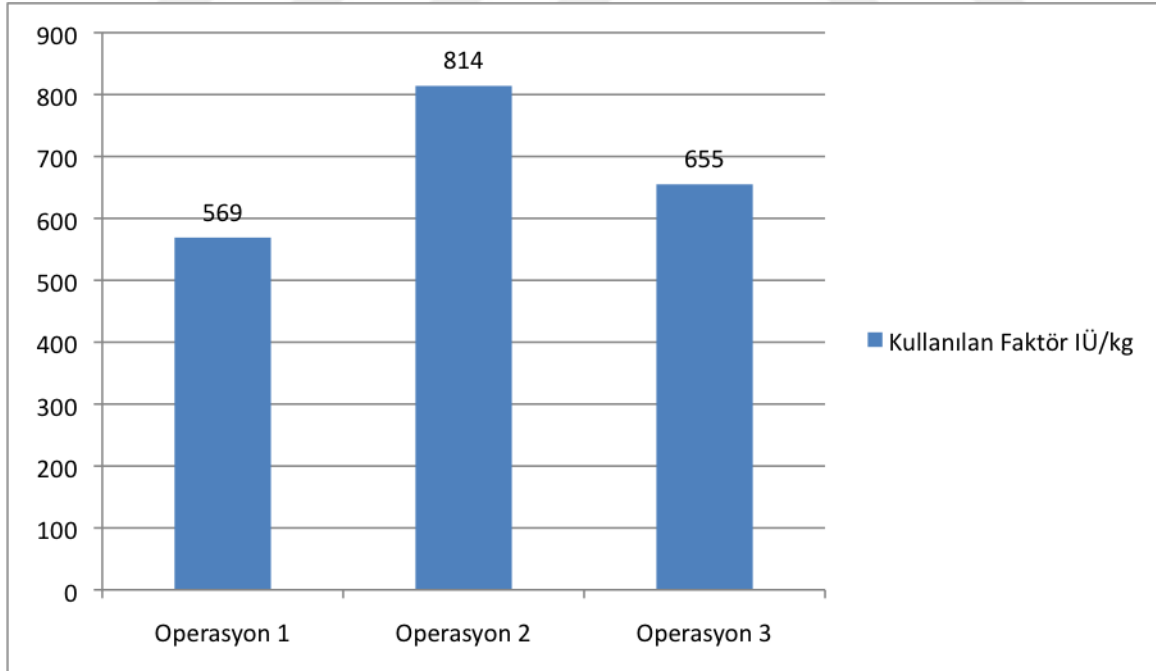
İki hasta kafa travması sonrası acil cerrahiye alınmıştı. Biri 45 yaşında ağır hemofili A tanılıydı, intrakraniyal kanama saptanınca transkortikal yoldan hematoma boşaltılmış ve 814 IÜ/kg faktör kullanılmıştı. Diğeri ise 35 yaşında ağır hemofili B tanılıydı, intraserebral hematoma boşaltılmış ve golez flebi ile duraplasti kemiği gömülmüştü. Altı ay sonra kranioplasti (kemik yerleştirme) işlemi yapılmıştı. Kranioplasti işleminde 655 IÜ/kg faktör kullanılmıştı.

Hafif hemofili A tanılı 43 yaşındaki bir hastada lomber mikrocerrahi ile diskektomi operasyonu yapılmış, 569 IÜ/kg faktör kullanılmıştı. Yirmi yaşında hafif hemofili A tanılı bir hastada birinci lomber vertebra düzeyinde intradural ekstramedullar nöroenterik kist operasyonu olmuştu (Tablo 11).

**Tablo 11. Beyin Cerrahisi Girişimleri**

Ameliyat Cinsi	Operasyon Planı	Komplikasyon	Hemofili A		Hemofili B
			Ağır	Hafif	Ağır
İntrakraniyal kanama (transkortikal boşaltılması)	Acil	-	+		
İntraserebral hematoma boşaltılması, dura kemiğinin gömülmesi	Acil	-			+
Kranioplasti (kemik yerleştirme)	Elektif	-			+
Lomber diskektomi	Elektif	-		+	
Lomber nöroenterik kist	Elektif	-		+	

Beyin cerrahisi girişimlerinde komplikasyon görülmemiştir. MCG öncesi sadece bir hastaya profilaksi tedavisi uygulanmış olduğu görüldü. Hastaların tümünde faktör replasmanı bolus olarak verilmiştir. Faktör türü verisine erişilebilen 2 MCG'nin birinde plazma, birinde plazma ve rekombinant faktör konsantreleri değişimli olarak uygulanmıştır. Hemostaz planına ulaşılabilen 3 hastada kullanılan faktör ortanca değeri 655 İÜ/kg, ortalama değeri ise 679 İÜ/kg'dır (Şekil 11).



**Şekil 11. Beyin Cerrahisi Girişimlerindeki Faktör Kullanımı**

## Kalp Damar Cerrahisi Girişimleri

Dört hastaya 4 MCG yapılmış olduğu tespit edildi. Hastaların tamamı hemofili A tanılı olup, ikisi ağır, ikisi hafif hemofiliydi. İnhibitörü bulunan 1 hastaya 1 MCG uygulanmıştı. Yüksek düzeyli inhibitörü bulunan hasta acil koşullarda ameliyata alınmıştı.

Üç hastaya koroner arter baypas yapılmıştı. Kırksekiz ve kırkdokuz yaşında hafif hemofili A tanılı diğer iki hastaya sırasıyla 2008 ve 2015 yılında koroner baypas operasyonu yapılmış, bu girişimler sırasında/sonrasında komplikasyon görülmemiş ve replasman tedavisi bolus olarak sırasıyla 662 ve 468 İÜ/kg faktör kullanılmıştı. Altmış yaşında ağır hemofili A tanılı hastaya 2008 yılında koroner arter baypas yapılmış, komplikasyon izlenmemiş ve diğerlerinden farklı olarak replasman devamlı infüzyon şeklinde verilmiş, 537 İÜ/kg faktör kullanılmıştı.

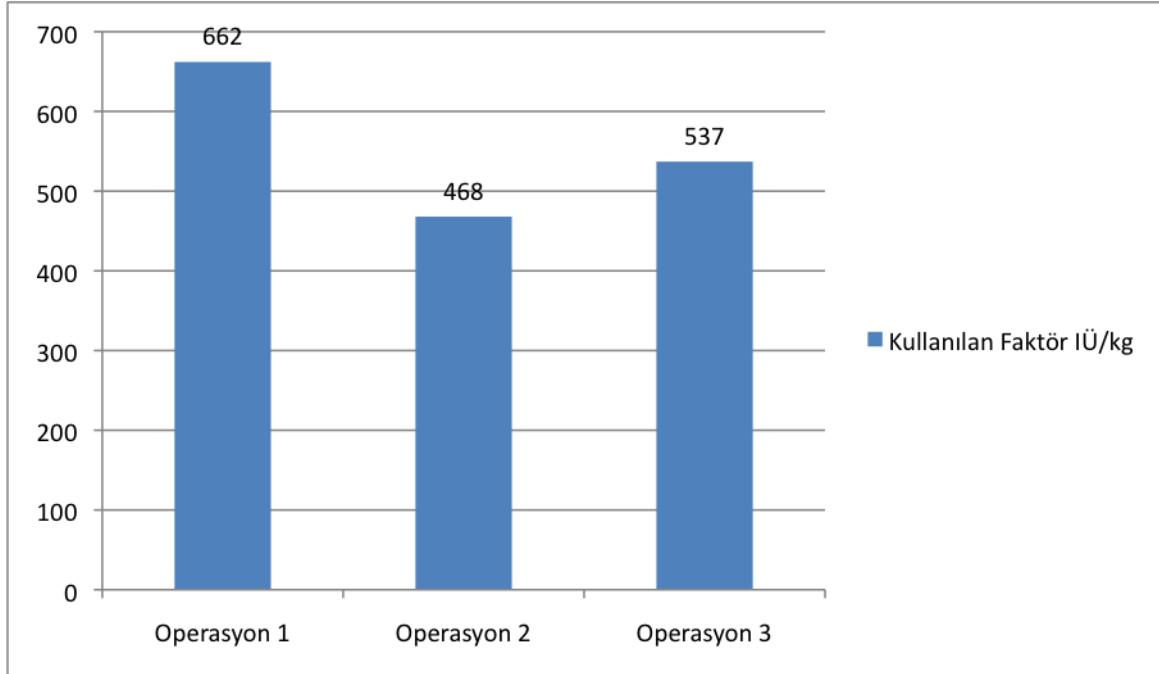
Ağır hemofili A tanısı ve yüksek titreli inhibitörü (18 BÜ/ml) bulunan 29 yaşında bir diğer hasta, dış merkezde status epileptikus nedeniyle yatmakta iken eksternal iliak arter rüptürü ön tanısıyla merkezimize yönlendirilmişti. Daha önce merkezimizde eksternal fiksator ekstraksiyonu ve fleksör tenotomi operasyonu, ilizarov uygulaması ve sünnet operasyonu geçirmiş, hemostaz planı APKK ile yapılmış ve komplikasyon görülmemişti. Bu kez APKK ve rVIIa'nın ardışık olarak kullanılmış olduğu görüldü. Hasta post-operatif 12. günde abdominal sepsis nedeniyle kaybedilmişti. Hastaya toplam 1440 İÜ/kg APKK ve 12,85 mg/kg rVIIa kullanılmıştı (Tablo 12).

**Tablo 12. Kalp Damar Cerrahisi Girişimleri**

Ameliyat cinsi	Operasyon sayısı	Komplikasyon	Hemofili A		
			Ağır		Hafif
			İnhibitör negatif	İnhibitör pozitif	
Koroner arter baypas	3	-	1	-	2
Eksternal iliak arter rüptürü	1	1	-	1	-

MCG öncesi bir hasta profilaksi tedavisi alırken, diğer üçü almıyordu. Faktör replasmanı hastaların üçünde bolus olarak, birinde infüzyon olarak verilmişti. Faktör türü

verisine erişilebilen 2 MCG'in 1'sinde rekombinant, birinde plazma ve rekombinant faktör konsantreleri değişimli olarak uygulanmıştı. Baypas yapılan 3 hastanın hemostaz planına bakıldığında faktörün ortanca değeri 537 IÜ/kg, ortalama değer 555 IÜ/kg'dı (Şekil 12).



**Şekil 12. Baypas Cerrahisinde Faktör Kullanımı**

### **Kulak Burun Boğaz Girişimleri**

Üç hastaya 3 MCG yapılmıştı. Hastaların tümü hemofili A tanılı olup, ikisi ağır, biri orta hemofiliydi. Yüksek titrelili inhibitörü bulunan 1 hastaya 1 MCG uygulanmıştı, bir hastanın ise HCV ile enfekte olduğu görüldü.

Larinkste polip ve dil kökünde geniş kitle rezeksiyonu yapılan bir hasta ağır hemofili A tanılıydı ve 533 IÜ/kg faktör kullanılmıştı. Yüksek inhibitör titrelili (65 BÜ/ml) ağır hemofili A tanılı hastaya sağ timpanomastoidektomi yapılmış, 1700 IÜ/kg APKK kullanılmıştı. Orta hemofili A tanılı bir hastaya da bilateral maksiler sinüs cerrahisi yapılmış ve 231 IÜ/kg faktör uygulanmıştı.

Üç MCG'de komplikasyon görülmemişti. MCG öncesi iki hasta profilaksi tedavisi alırken diğeri almıyordu. Hastaların tümünde faktör replasmanı bolus olarak verilmiş ve ikisinde plazma, birinde ise rekombinant faktör konsantreleri uygulanmıştı.

## Genel Cerrahi ve Üroloji Girişimleri

Üç hastaya 3 MCG yapılmıştı. Tümü ağır hemofili A tanılıydı ve hiçbirinde inhibitör bulunmuyordu. Hastaların ikisi HCV ile enfekteydi.

Elli altı yaşında sünnet ve sağ inguinal herni operasyonu olan hastaya, 445 IÜ/kg faktör kullanılmış, komplikasyon görülmemişti. Otuzbeş yaşındaki bir diğer hasta sağ perkütan nefrolitotomi ve pilonidal sinüs operasyonu olmuş, bu hasta da perioperatif komplikasyon görülmemişti.

Üçüncü hasta 61 yaşında sağ perkütan nefrolitotomi ve sol inguinal herni operasyonu olmuştu. Bu hastada post-operatif 1. ve 7. günlerde drenaj kanama ve aPTZ uzaması görülmüş, iki Ü ES, 2 Ü TDP ve ek faktör replasmanı yapılarak kanama kontrol altına alınmıştı. Bu hastada toplam 645 IÜ/kg FVIII kullanıldığı görüldü. Bu hasta merkezimizde daha önce nefrolitotomi ve üreteral stent operasyonu da olmuş, komplikasyon görülmemişti.

MCG öncesi iki hasta profilaksi tedavisi alıyordu. Hastaların tümünde faktör replasmanı bolus olarak verilmişti. Faktör türü verisine erişilebilen 2 MCG'in birinde plazma, diğerinde rekombinant faktör konsantreleri uygulanmıştı.

## Plastik Cerrahi Girişimi

Düşük inhibitör titreli (<3 BÜ/ml) ağır hemofili A tanılı hasta sağ yanakta kitle nedeniyle opere edilmişti. Patoloji sonucu epidermoid kist (3x3 cm boyutlarında) olarak raporlanmıştı. Bu hastada 233 IÜ/kg faktör FVIII tedavisi kullanılmış, perioperatif herhangi bir komplikasyon saptanmamıştı. Hastanın MCG öncesi profilaksi tedavisi olmadığı görüldü.

## Ortopedi ve Üroloji Girişimi

Yüksek inhibitör titreli (78 BÜ/ml) ağır hemofili A tanılı 22 yaşındaki hasta bilateral ayak bileği ekin deformitesi (ilizarov uygulaması) ve sünnet operasyonu geçirmişti. Toplam 2560 IÜ/kg APKK kullanılmış ve komplikasyon görülmemişti. Hastanın eksternal fiksatör

ekstraksiyonu ve fleksör tenotomi, eksternal iliak arter rüptürü operasyonlarına, ilgili branş bölümlerinde bahsedilmiştir.

## **Oftalmik Girişim**

Orta hemofili A tanılı, 26 yaşında hastaya 2016 yılında sağ göz protezinin kanaması sebebiyle soket revizyonu yapılmıştı. Hastaya daha önceden sağ göze enükleasyon yapıldığı öğrenildi, ancak bu operasyona ait verilere ulaşılamadı. Plazma ve rekombinant faktör konsantreleri değişimli olarak toplamda 452 IÜ/kg faktör kullanılmış, komplikasyon görülmemiştir.

## **Komplikasyonlar**

MCG'lerin tümüne bakıldığında 6'sında (%12) komplikasyon görüldü. Ortopedi girişimlerinin ikisinde, üroloji, kalp-damar cerrahisi, genel cerrahi ve üroloji ve genel cerrahi ortak girişimlerinin her birinden birer komplikasyon görülmüştü. İlgili cerrahi branş, hemofili tipi, hemofili derecesi, inhibitör durumu ve komplikasyon sayısı Tablo 13'de verilmiştir.

Komplikasyon görülen altı MCG'de bir hasta kaybedilmiştir. Kaybedilen hasta eksternal iliak arter rüptürü ön tanısıyla acil cerrahi operasyona alınmıştır. Hastanın inhibitörü olması sebebiyle baypas edici ajanlar kullanılmış, ancak hasta 12. günde sepsisten kaybedilmiştir. İnhibitörü olmayan 43 MCG'de 5 komplikasyon görülmüş, iki ortopedik cerrahide eklem içine kanama, bir genel cerrahi hastasında kolesistektomi sonrası perihepatik hematoma ve iki ürolojik cerrahi geçiren hastada da drenden kanama komplikasyonu saptanmıştır. Bu komplikasyonlar ek faktör replasmanı ve transfüzyonlarla kontrol altına alınmıştır. Bu altı hastanın hemofili, komplikasyon ve tedavi detayları Tablo 14'de verilmiştir.

**Tablo 13. MCG'lerin Cerrahi Branş, Hemofili Tipi, Hemofili Derecesi, İnhibitör Durumu, Komplikasyon Sayısı Dağılımı**

Ameliyat	Operasyon sayısı	Komplikasyon	Hemofili A				Hemofili B	
			Ağır		Orta	Hafif	Orta	Ağır
			İnhibitör negatif	İnhibitör pozitif				
Genel cerrahi	15	1	4	-	3	7	1	-
Ortopedi	10	2	7	2 (39-78 BÜ/ml)	1	-	-	-
Üroloji	6	1	4	-	-	2	-	-
Beyin cerrahisi	5	-	1	-	-	2	-	2
Kalp damar	4	1	1	1 (18 BÜ/ml)	-	2	-	-
Üroloji ve genel cerrahi	3	1	3	-	-	-	-	-
Kulak burun boğaz	3	-	1	1 (65 BÜ/ml)	1	-	-	-
Ortopedi ve üroloji	1	-	-	1 (78 BÜ/ml)	-	-	-	-
Plastik cerrahi	1	-	-	1(<3 BÜ/ml)	-	-	-	-
Göz	1	-	-	-	1	-	-	-
<b>TOPLAM</b>	<b>49</b>	<b>6</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>2</b>



**Tablo 14. Komplikasyonların Özellikleri**

Operasyon No	Hasta yaşı	Hemofili tipi	Operasyon yılı	Operasyon tipi	Faktör infüzyonu	Komplikasyon	Komplikasyon günü	Tedavi	Toplam faktör kullanımı
1	53	A hafif	2010	Laparoskopik kolesistektomi	Bolus	Perihepatik Hematom, aPTZ normal	1. gün	2 Ü ES, 5 Ü TDP, ek FVIII	415 IÜ/kg FVIII
2	61	A ağır	2014	Sağ perkütan nefrolitotomi, Sol ingüinal herni	Bolus	Drenden kanama, aPTZ uzamış	1.-7. günler	2 Ü ES, 2 Ü TDP, ek FVIII	645 IÜ/kg FVIII
3	31	A hafif	2013	Perkütan nefrolitotomi	Bolus	Drenden kanama, aPTZ uzamış	1. gün	3 Ü ES, 2 Ü TDP, ek faktör	775 IÜ/kg FVIII
4	39	A ağır	2015	Sol koksartroz	Bolus	Eklem içine kanama, aPTZ uzaması	4. gün	2 Ü ES, 1 Ü TS, 1 Ü TDP, ek FVIII	839 IÜ/kg FVIII
5	44	A ağır	2016	Bilateral diz artroplastisi	Bolus	Eklem yerinde sızıntı kanama, aPTZ uzun	2. gün	2 Ü ES, 5 Ü TDP, ek FVIII, rVIIa	1214 IÜ/kg FVIII
6	29	A ağır İnhibitör (+) (18 BÜ/ml)	2014	Sağ iliak arter rüptürü	Bolus	Abdominal sepsis	12. gün	27 Ü ES, 16 Ü TDP, 19 Ü tam kan, ek rVIIa ve APCC	1440 IÜ/kg APKK, 12,85 mg/kg rVIIa

Hemofili A tanılı hastaların MCG'lerinin 40'ında (%87) komplikasyon görülmemiştir, 6'sında (%13) komplikasyon izlenmiştir; hemofili B tanılı hastaların MCG'lerinin üçünde de komplikasyon görülmemiştir (Tablo 15). Hemofili tipi A ve B olan hastaların MCG'leri arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $X^2=0,446$ ;  $p=0,670$ ).

**Tablo 15. Hemofili Tipi ve Komplikasyon Arasındaki İlişki**

		Hemofili A		Hemofili B		P
		n	%	n	%	
Komplikasyon	Yok	40	%87	3	%100	$X^2=0,446$ $p=0,670$
	Var	6	%13	0	%0	

Hemofili derecesi hafif olanların 11'inde (%84,6) komplikasyon gelişmemiştir, 2'sinde (%15,4) komplikasyon izlenmiştir; orta hemofililerin 7'sinde de (%100) komplikasyon gelişmemiştir; ağır olanların 25'inde (%86,2) komplikasyon gelişmemiştir, 4'ünde (%13,8) komplikasyon izlenmiştir (Tablo 16). Hemofili derecesi hafif, orta ve ağır olan hastaların MCG'leri arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $X^2=1,161$ ;  $p=0,560$ ).

**Tablo 16. Hemofili Derecesi ( Hafif- Orta- Ağır ) ve Komplikasyon İlişkisi**

		Hafif		Orta		Ağır		P
		n	%	n	%	n	%	
Komplikasyon	yok	11	%84,6	7	%100	25	%86,2	$X^2=1,161$ $p=0,560$
	var	2	%15,4	0	%0	4	%13,8	

Hemofili derecesi ağır olanların travmaya bağlı kanama şiddeti orta ve hafif hemofililere göre daha fazla olduğundan iki gruba ayrılarak komplikasyonla ilişkisi karşılaştırıldı. Hemofili derecesi hafif ve orta olanların 18'inde (%90) komplikasyon görülmemiştir, 2'sinde (%10) komplikasyon görülmüştü; hemofili derecesi ağır olanların 25'inde (%86,2) komplikasyon görülmemiştir, 4'ünde (%13,8) komplikasyon görülmüştü (Tablo 17). Hemofili derecesi ağır ve diğerleri (orta veya hafif) olan hastaların MCG'leri arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=0,158$ ;  $p=0,527$ ).

**Tablo 17. Hemofili Derecesi ( Hafif /Orta, Ağır ) ve Komplikasyon İlişkisi**

		Hafif / Orta		Ağır		P
		n	%	n	%	
Komplikasyon	yok	18	%90	25	%86,2	$X^2=0,158$ $p=0,527$
	var	2	%10	4	%13,8	

Hastaların yatış süresinin hemofili derecesi ağır ile hafif/orta olan hastaların MCG'leri arasında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Mann Whitney U=171;  $p=0,113$ ) (Tablo 18). Ağır hemofililerde yatış süresi ( $11,0 \pm 4,8$  gün), hafif/ orta hemofililerden ( $9,6 \pm 7,0$  gün) daha uzundur.

**Tablo 18. Hemofili Derecesi (Hafif/Orta, Ağır ) ve Yatış Süresi İlişkisi**

		N	Ortalama	Standart Sapma	Mann Whitney U	P
Yatış Süresi	Hafif/Orta	19	9,6	7,0	171	0,113
	Ağır	25	11,0	4,8		

İnhibitörü olmayanların 38'inde (%88,4) komplikasyon gelişmemiştir, 5'inde (%11,6) komplikasyon izlenmiştir; inhibitörü olanların 5'inde (%83,3) komplikasyon gelişmemiştir,

1'inde (%16,7) komplikasyon izlenmişti (Tablo 19). İnhibitörü bulunan ve bulunmayan hastaların MCG'leri arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=0,124$ ;  $p=0,564$ ).

**Tablo 19. İnhibitör Durumu ve Komplikasyon İlişkisi**

		İnhibitör (-)		İnhibitör (+)		P
		n	%	n	%	
Komplikasyon	yok	38	%88,4	5	%83,3	$X^2=0,124$ $p=0,564$
	var	5	%11,6	1	%16,7	

MCG tipi, hemofiliyle ilişkili ve ilişkisiz olarak ikiye ayrıldı. Hemofiliyle ilişkili MCG'ler, tekrarlayan eklem kanamalarına bağlı oluşan eklem hasarı sonucu yapılan ortopedik cerrahilerdi. Hemofiliyle ilişkili olanların 7'sinde (%77,8) komplikasyon görülmemişti, 2'sinde (%22,2) komplikasyon izlenmişti; hemofiliyle ilişkisiz olanların 36'sında (%90) komplikasyon görülmemişti, 4'ünde (%10) komplikasyon izlenmişti (Tablo 20). MCG tipine göre hemofiliyle ilişkili ve ilişkisizler arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=1,021$ ;  $p=0,302$ ).

**Tablo 20. MCG (Hemofiliyle İlişkili, Hemofiliyle İlişkisiz) ve Komplikasyon İlişkisi**

		Hemofiliyle İlişkili		Hemofiliyle İlişkisiz		P
		n	%	n	%	
Komplikasyon	yok	7	%77,8	36	%90	$X^2=1,021$ $p=0,302$
	var	2	%22,2	4	%10	

MCG sırasında kullanılan faktör cinsi plazma olanların 24'ünde (%92,3) komplikasyon görülmemiştir, 2'sinde (%7,7) komplikasyon izlenmiştir; rekombinant olanların 4'ünde (%80) komplikasyon görülmemiştir, 1'inde (%20) komplikasyon izlenmiştir; plazma ve rekombinant faktör konsantreleri değişimli olarak alanların 3'ünde (%60) komplikasyon görülmemiştir, 2'sinde (%40,0) komplikasyon izlenmiştir (Tablo 21). MCG sırasında kullanılan faktör cinsi plazma, rekombinant ve plazma/ rekombinant olanlar arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=3,841$ ;  $p=0,147$ ).

**Tablo 21. MCG Sırasında Kullanılan Faktör Cinsi ve Komplikasyon İlişkisi**

		Plazma		Rekombinant		Plazma / Rekombinant		p
		n	%	n	%	n	%	
Komplikasyon	yok	24	%92,3	4	%80	3	%60	$X^2=3,841$ $p=0,147$
	var	2	%7,7	1	%20	2	%40	

İlgili branş genel cerrahi olanların 14'ünün (%93,3) komplikasyon gelişmemiştir, birinde (%6,7) komplikasyon izlenmiştir; üroloji olanların 5'inde (%83,3) komplikasyon gelişmemiştir, birinde (%16,7) komplikasyon izlenmiştir; ortopedi olanların 8'inde (%80) komplikasyon gelişmemiştir, 2'sinde (%20) komplikasyon izlenmiştir; beyin cerrahi olanların 5'inde de (%100) komplikasyon gelişmemiştir; kalp damar cerrahi olanların 3'ünde (%75) komplikasyon gelişmemiştir, birinde (%25) komplikasyon izlenmiştir; kbb olanların 3'ünde de (%100) komplikasyon gelişmemiştir; genel cerrahi ve üroloji birlikteliği olanların 2'sinde (%66,7) komplikasyon gelişmemiştir, 1'inde (%33,3) komplikasyon izlenmiştir; diğer bölümler (göz, plastik cerrahi, ortopedi ve üroloji birlikteliği) olanların 3'ünde de (%100) komplikasyon gelişmemiştir (Tablo 22). Cerrahi branşlar arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=4,485$ ;  $p=0,722$ ).

**Tablo 22. Komplikasyon ile Cerrahi Branş İlişkisi**

Komplikasyon	Genel Cerrahi		Üroloji		Ortopedi		Beyin Cerrahi		Kalp Damar Cerrahi		Kulak Burun Boğaz		Genel Cerrahi+ üroloji		Diğer Bölümler		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
yok	14	%93,3	5	%83,3	8	%80	5	%100	3	%75	3	%100	2	%66,7	3	%100	X <sup>2</sup> =4,485 p=0,722
var	1	%6,7	1	%16,7	2	%20	0	%0	1	%25	0	%0	1	%33,3	0	%0	

İnhibitörü bulunmayan MCG'lerin ilgili branşlara göre ortalama faktör tüketimleri Tablo 23'de gösterilmiştir.

**Tablo 23. Cerrahi Branşlara Göre Ortalama Faktör Tüketimleri**

Faktör ünite /kg					
İlgili Cerrahi Branş	n	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Genel cerrahi	12	394,5	93,5	271	568
Üroloji	5	431,6	201,0	253	775
Ortopedi	8	951,8	187,9	666	1214
Beyin cerrahi	3	679,3	124,2	569	814
Kalp damar cerrahi	3	555,6	98,3	468	662
KBB	2	382,0	213,5	231	533
Genel cerrahi ve üroloji	2	545,0	141,4	445	645
Göz	1	452,0	.	452	452
Total	36	569,9	260,4	231	1214

Cerrahi branşlar operasyon sonrası faktör replasman süresi, acil veya elektif oluşu, faktör hedef sürelerine göre üç grup oluşturuldu. İlk grubumuz ortopedik cerrahilerdir, bu cerrahilerde diğer cerrahilerden farklı olarak operasyon sonrası ortalama 3 hafta tedavi verilmiştir. İkinci grubumuza kalp damar cerrahisi ve beyin cerrahisi gibi kanama ve acil cerrahi olasılığı görece yüksek branşlar alınmıştır. Üçüncü gruba standart hemostaz planı olan genel cerrahi, üroloji ve kulak burun boğaz cerrahileri alınmıştır. MCG sırasında kullanılan faktör miktarının (İÜ/kg) cerrahi branş değişkeni açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis H-Testi sonuçlarına göre; cerrahi branşlar arasında kullanılan faktör miktarı açısından anlamlı fark bulundu (KW=22,304;  $p<0,001$ ). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek üzere Mann Whitney U testi uygulandı. Buna göre; ortopedi cerrahilerinin faktör tüketimi ( $951,8 \pm 187,9$ ); kalp damar ve beyin cerrahisi olanların faktör tüketiminden ( $617,5 \pm 120,9$ ) yüksek bulunmuştur. Ortopedi cerrahilerinin faktör tüketimi ( $951,8 \pm 187,9$ ); genel cerrahi, üroloji ve kulak burun boğaz olanların faktör tüketiminden ( $403,0 \pm 131,0$ ) yüksek bulunmuştur. Kalp damar ve beyin cerrahisi olanların faktör tüketimi ( $617,5 \pm 120,9$ ); genel cerrahi, üroloji ve kulak burun boğaz olanların faktör tüketiminden ( $403,0 \pm 131,0$ ) yüksek bulunmuştur (Tablo 24).

**Tablo 24. Cerrahi Gruplar ile Faktör Tüketimi ilişkisi**

Cerrahi Grup	Faktör Ünite/kg				
	N	Ortalama	Standar Sapma	Kruskal Wallis H- testi	p
Ortopedi	8	951,8	187,9	22,3	<0,001
Kalp Damar ve Beyin Cerrahisi	6	617,5	120,9		
Genel Cerrahi, Üroloji ve Kulak Burun Boğaz	19	403,0	131,0		

Opere edilen bölge sayısı 1 olanların 29'unda (%87,9) komplikasyon gelişmemiştir, 4'ünde (%12,1) komplikasyon izlenmiştir; opere edilen bölge sayısı >1 olanların 14'ünde (%87,5) komplikasyon gelişmemiştir, 2'sinde (%12,5) komplikasyon izlenmiştir (Tablo 25). Opere edilen bölge sayısı 1 ve 1'den büyük olan MCG'ler arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=0,001$ ;  $p=0,649$ ).

**Tablo 25. MCG'lerde Opere Edilen Bölge sayısı ( 1, >1) ve Komplikasyon İlişkisi**

		Opere edilen bölge sayısı 1		Opere edilen bölge sayısı >1		p
		n	%	n	%	
Komplikasyon	yok	29	%87,9	14	%87,5	$X^2=0,001$ $p=0,649$
	var	4	%12,1	2	%12,5	

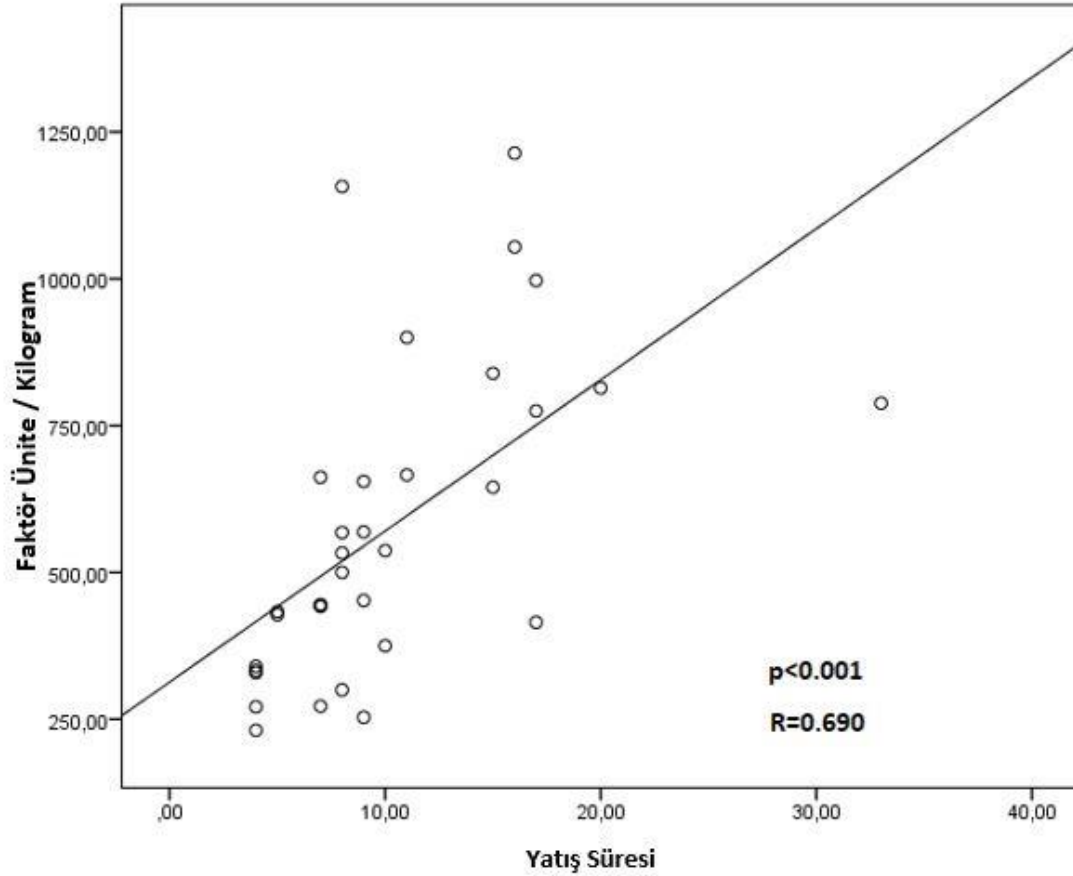
Komplikasyonu olmayan hastaların yatış süresi ortalamaları ( $9,5 \pm 5,8$  gün), komplikasyonu olan hastaların yatış süresi ortalamalarından ( $16,0 \pm 0,8$  gün) düşüktü. MCG'lerdeki yatış süresi ortalamalarının komplikasyon varlığına ve yokluğuna göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda yatış süreleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Mann Whitney  $U=27$ ;  $p=0,003$ ) (Tablo 26).

**Tablo 26. Yatış Süresi ile Komplikasyon İlişkisi**

	Komplikasyon	N	Ortalama	Standart Sapma	Mann Whitney U	P
Yatış Süresi	yok	38	9,5	5,8	27	<b>0,003</b>
	var	6	16,0	0,8		



MCG sırasında kullanılan faktör tüketimi ile yatış süresi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda %69 düzeyinde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ( $r=0,690$ ;  $p<0,001$ ) (Şekil 13). Buna göre yatış süresi arttıkça faktör tüketimi artmaktadır.



**Şekil 13. MCG Sırasında Kullanılan Faktör Tüketimi ile Yatış Süresi İlişkisi**

İnhibitörü olmayan hastaların MCG'lerindeki yatış süresi ortalaması ( $10,0 \pm 5,7$  gün), inhibitörü olan hastaların MCG'lerindeki yatış süresinden ( $14,2 \pm 6,1$ ) kısaydı ancak istatistiksel açıdan fark anlamlı değildi (Mann Whitney  $U=41$  ;  $p=0,109$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27. Yatış Süresi ve İnhibitör Durumu İlişkisi**

	<b>İnhibitör</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Mann Whitney U</b>	<b>P</b>
Yatış Süresi	yok	40	10,0	5,7	41	0,109
	var	4	14,2	6,1		

MCG’lerdeki yatış süresinin kullanılan faktör cinsine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis testi sonucu istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (KW=1,5; p=0,471) ( Tablo 28)

MCG’lerden kullanılan faktör cinsi plazma olanlar ortalama 10,9 ( $\pm$  6,8) gün; rekombinant olanlar 8,7 ( $\pm$  4,5) gün; rekombinant ve plazma değişimli olanlar ise 13,0 ( $\pm$ 6,8) gün hastanede yatmışlardı.

**Tablo 28. MCG Sırasında Kullanılan Faktör Cinsi ile Yatış Süresi İlişkisi**

	<b>Kullanılan faktör cinsi</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Kruskal Wallis</b>	<b>P</b>
Yatış Süresi	Plazma	23	10,9	6,8	1,5	0,471
	Rekombinant	4	8,7	4,5		
	Plazma + Rekombinant	5	13,0	6,8		

## 5. TARTIŞMA

Hemofili hastalarının MCG'lerinin faktör konsantresi ile replasman tedavisinde, hedeflenen faktör düzeyi ve süresi kesin bir şekilde saptanmamıştır. Hemofili merkezleri, kendi merkezlerine özel öneriler ve faktör replasman protokolleri yayınlamasına rağmen kanama komplikasyonunu tamamen engelleyecek bir protokol henüz belirlenmemiştir.

Çalışmamızda gerek merkezimizde MCG geçirmiş hastaların demografik özelliklerini ve pre-, post-operatif faktör replasman stratejilerini, gerekse gözlemlenen peroperatif komplikasyon varlığının; hemofili tipi, derecesi, kullanılan faktör cinsi, cerrahi branş tipi, hastanın yatış süresi, inhibitör varlığı ve aynı operasyonda bir veya daha fazla cerrahi işlemin birlikte yapılması ile olası ilişkilerini araştırdık. Bunlara ek olarak cerrahi branş ile faktör tüketim miktarı, yatış süresi ile hemofili derecesi, kullanılan faktör miktarıyla yatış süresi arasındaki ilişkiyi irdeledik. Bulunan sonuçları literatür verileri ile karşılaştırdık.

Hermans ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları meta analizde 1114 hemofili hastasına (hemofili A %78) 707'si ortopedik olmak üzere toplamda 1328 MCG yapılmış ve bunların yaklaşık %10'unda kanama komplikasyonu saptanmıştır (42). Bizim hasta grubumuzda da benzer olarak 49 MCG'in altısında (%12) komplikasyon izlenmişti ve hastaların çoğunluğunu hemofili A tanılı hastalar oluşturmaktaydı (%94). Toplumda hemofili A insidansının daha fazla olması nedeniyle, Hermans ve arkadaşlarının meta analizinde ve bizim hasta grubumuzda olduğu gibi literatürdeki cerrahi girişim çalışmalarında sunulan hastaların çoğunluğunun hemofili A tanılı olması beklenen bir durumdur. Hemofili B tanılı hasta ve bu hastalara uygulanan MCG sayısı az olduğundan hemofili tipinin operasyon başarısı üzerine etkisi açısından hemofili tiplerinin birbirleri ile karşılaştırıldığı çalışmalara ait veriler literatürde sınırlıdır. Hemofili B hastalarında literatüre bakıldığında cerrahi girişim sayısı onüç olan bir çalışmada 1, yirmidokuz olan bir çalışmada 2 komplikasyon gelişmişti, 15 olan başka bir çalışmada ise komplikasyon görülmemiştir (43-45). Çalışmamızda 2 hasta (%6) hemofili B tanılıydı, bu 2 hastaya 3 MCG (%7) yapılmıştı ve bu girişimler sonucunda komplikasyon izlenmemiştir. Çalışmamızda hemofili tipi A ve B olan hastaların MCG'leri arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=0,446$ ;  $p=0,670$ ).

Goldman ve arkadaşlarının majör genel cerrahi girişimlerini dahil ettiği çalışmasında 37 hemofili A (yirmi ağır, 4 orta ve 13 hafif dereceli) ve 6 hemofili B (3 ağır ve üçü orta dereceli) hastası olup komplikasyon ile hemofili derecesinin ve yatış süresi ile hemofili derecesinin arasında fark saptamamıştır (46). Çalışmamızda benzer şekilde hemofili derecesi hafif, orta ve ağır olan hastaların MCG'leri arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=1,161$ ;  $p=0,560$ ). Hemofili derecesi ağır olanların travmaya bağlı kanama riski orta ve hafif hemofiliye göre daha fazla olduğundan, hastalar hemofili derecesi ağır ve diğerleri olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Hemofili derecesi ağır olan hastaların MCG'leri ile diğer hastalara uygulanan MCG'ler arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=0,158$ ;  $p=0,527$ ). Hastaların yatış süresinin hemofili derecesi ağır ile hafif/orta olan hastaların MCG'leri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Mann Whitney U=171;  $p=0,113$ ). Çalışmamızdaki MCG yatış süresi ortalaması 10,4 gün olup, genel cerrahi girişimlerinin ortalama yatış süresi 6,8 gündü. Genel cerrahi girişimlerinde hastaların yatış süresi, Goldmann ve arkadaşlarının çalışmasının yatış süresinden (ortalama 8,9 gün) daha kısaydı (46). Bu fark her iki çalışmadaki operasyon tiplerinin, hastalara ait özelliklerin ve cerrahi ekiplerin farklılıkları gibi değişkenler nedeniyle olmuş olabilir.

Hemofilik hastalarda erişkin dönemde en sık yapılan MCG ortopedik girişimlerdir. Oberweis ve arkadaşları ortopedi cerrahisi olan 3082 (hemofili olmayan) hastada %5.8 oranında kanama saptamıştır (47). Kasper ve arkadaşları 1967-1983 yılları arasında, inhibitör saptanmayan 163 hemofili A hastasına yapılan 350 operasyonu incelemiş ve kanama komplikasyonunu %23 oranında saptamış, diz operasyonlarında bu oranın %40'a kadar çıktığı gözlemlenmiştir (48). Bu durum hemofilisi olan ve ortopedik müdahale geçiren olgularda kanama riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Miles ve arkadaşları 1983-2005 yılları arasında 34 total kalça artroplastisi yapılan hemofilik hastaları geriye dönük değerlendirmiş ve bu hastalarda herhangi bir komplikasyon gelişmediğini saptamışlardır (49). Bizim çalışmamızda en sık yapılan MCG genel cerrahi girişimleriydi ( $n=15$ ), ikinci sıklıkta ortopedik girişimlerdi ( $n=10$ ). Çalışmamızda toplam sekiz hastaya 10 ortopedik MCG uygulanmıştı. İnhibitör saptanmayan altı hastadaki 8 MCG'in ikisinde kanama komplikasyonu izlenmiş olup, inhibitörü bulunan iki hastadaki iki MCG'de ise komplikasyon görülmemiştir. Komplikasyon görülen iki hastada da post-operatif dönemde (hastaların birinde 2. Gün, diğerinde 4. Gün) aPTZ uzaması saptanmıştır. Ortopedi cerrahilerindeki

komplikasyon oranımız %20'dir. Komplikasyon oranımız literatüre göre yüksek olmasının sebepleri arasında cerrahi girişim farklılıkları ve hasta sayımızın az olması sayılabilir.

Genel cerrahi girişimlerine bakıldığında merkezimizde 15 MCG yapılmıştı ve sadece bir hastada komplikasyon görülmüştü. Komplikasyon görülen hasta laparoskopik kolesistektomi sonrası perihepatik hematoma gelişen hafif hemofili A tanılı hastaydı, bu sırada bakılan aPTZ normaldi ve ön planda bu hastadaki kanamanın cerrahi hemostaz kusuruna bağlı olduğu düşünüldü. Literatüre bakıldığında Bastonius ve arkadaşları 1985-1994 yılları arasında yapılan 68 cerrahi girişimde 2 hastada kanama, bir hastada subfrenik abse, bir hastada inhibitör gelişimi komplikasyonları görülmüş (50). Goldmann ve arkadaşları 1990-2008 yılları arasında 55 hemofili hastaya yapılan MCG ile aynı demografik verilere sahip sağlıklı kişilerde yapılan cerrahi girişimleri karşılaştırdığında ameliyat süresi, dren kalış süresinde farklılık saptanmamış; apendektomi, inguinal herni ve hemoroidektomide hastanede kalış süresi daha uzun saptanmış. Bu çalışmada majör komplikasyon görülmemiş, minör komplikasyon %13,5 görülmüş olup, bu oranlar kontrol grubuyla benzer özellikler göstermekteymiş ve hiçbir hastanın kan transfüzyonu ihtiyacı olmamış (46). Hasta grubumuzda genel cerrahi operasyonu sonrası gelişen sadece bir tane komplikasyon (%6) vardı ve komplikasyon oranımız literatürle uyumluydu.

Ürolojik girişimlere bakıldığında merkezimizde izole altı ürolojik girişim yapılmıştı, bir hastada komplikasyon görülmüştü. Bu hasta (hafif hemofili A) perkütan nefrolitotomi (tek taraflı) sonrası birinci günde drenden kanama, hemoglobinin düşüşü, aPTZ uzaması görülmüştü. Literatüre bakıldığında ürolojik operasyonların sayısı kısıtlı ve genellikle olgu sunumları şeklindedir. Rogenhavur ve arkadaşları 1983-2009 yılları arasında 37 hemofili cerrahi girişimi ve aynı demografik özelliklere sahip sağlıklı kişilerde yapılan cerrahi girişimleri karşılaştırmış, hemofili grubunun hastane yatış süresinin anlamlı bir şekilde uzun olduğunu görmüş ve iki grupta benzer oranlarda komplikasyon görülmüş olup ağır dışı komplikasyon oranı %32'ymiş. Bu çalışmada ortalama yatış süresi 8,6 gün olup, transrektal prostat biyopsileri çıkarıldığında (hastaların bir kısmı yatırılmamış) yatış süresi 11,5 gün olmaktadır (51). Lavery ve arkadaşları tarafından bir hafif hemofili A hastasına robotik prostatektomi operasyonu yapılmış, hematüri görülünce sistouretraskopi yapıp üretravesikal anastomoz yerinde kanama görülmüş, koterize edilmiş ve tekrar kanama görülmemiş (52). Gajda ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan 73 yaşındaki hafif hemofili B olgu sunumunda, sol böbrekte kitle nedeniyle laparoskopik sol nefrektomi yapılmış ve komplikasyon gelişmemiş (53). Çalışmamızda ürolojik MCG yapılan altı hastanın tümü hemofili A'ydı, dördü ağır ve

ikisi hafif dereceliydi. Bizim çalışmamızda ürolojik operasyonlardaki komplikasyon oranı %16, ortalama hastane yatış süreleri 11 gündür ve ortalama yatış süresi Rogenhavur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerdir.

Merkemizde 5 beyin cerrahisi girişimi yapılmıştı ve bunlardan ikisi acil, üçü ise elektif cerrahi idi. Bu operasyonların hiçbirinde komplikasyon yaşanmadığı görüldü. Literatüre bakıldığında, hemofilik hastalardaki nöroşirurjik operasyonlar genelde olgu sunumları şeklindeydi. Shrestha ve arkadaşlarının olgu sunumunda, iki spontan intrakraniyal kanama hastası acil kraniyotomiye alınmış ve bu girişimler sonucunda komplikasyon görülmemişti (54). Başka bir olgu sunumunda ise, acile baş ağrısı ile başvuran hastanın görüntülemesinde intraserebral hematoma ve arteriovenöz malformasyon saptanmış, hafif hemofili A tanısı olan bu hastaya kraniotomi yapılarak serebroventriküler drenaj takılmış, ciltaltı hematoma dışında komplikasyon görülmemişti (55). Boehlen ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları bir diğer olgu sunumunda ise, 56 yaşında ağır hemofili A hastasına parkinson hastalığı nedeniyle derin beyin stimülasyonu için subtalamik nukleusa elektrod yerleştirilmesi operasyonu yapılmış, infüzyon (uzun süreli) şeklinde faktör replasmanı yapılmış ve komplikasyon görülmemişti (56). Çalışmamızda 3 hemofili A (bir hafif, 1 orta ve bir ağır dereceli) hastasına 3 MCG, bir ağır hemofili B hastasına 2 MCG yapılmış olup tümünde bolus şeklinde faktör replasmanı yapılmıştı. Literatürdeki bahsettiğimiz ve çalışmamızdaki olgularda komplikasyon görülmemişti.

Merkemizde kalp damar cerrahisinde yapılan 4 MCG olduğu görüldü. Bunlardan 3'ü koroner baypas girişimiydi ve 2 hastada bolus, bir hastada infüzyon şeklinde faktör replasmanı yapılmıştı. Üç baypas cerrahisinde de komplikasyon görülmemişti. Eksternal iliak arter rüptürüyle acile gelen ve inhibitörü bulunan hasta ise yatışının 12. gününde sepsisten kaybedildi. Literatüre bakıldığında kalp damar cerrahisi girişimi uygulanmış hemofili hastalarına ait olgu sunumları bulunmaktadır. Tang ve arkadaşları iki hastaya koroner baypas, bir hastaya aort kapak replasmanı, iki hastaya baypas ve aort kapak replasmanı, bir hastaya ventriküler rezeksiyon ve mitral kapak rekonstrüksiyonu olmak üzere toplam altı hemofili A ( bir ağır, bir orta, dört hafif ) hastasına 6 MCG yapmış ve hemofilisi olmayan 5993 hastalık kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu altı hastayla kontrol grubu arasında post-operatif morbidite açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (57). Başka bir olgu sunumunda, 63 yaşında hafif hemofili A tanılı iskemik kardiyomyopatisi olan hastaya kalp transplantasyonu yapılmış faktör replasmanı bolus olarak verilmiş ve komplikasyon görülmemiştir (58). German ve arkadaşlarının yaptığı 48 yaşında orta hemofili A tanılı hastaya robotik baypas

girişimi yapılmış, infüzyon şeklinde faktör replasmanı başlanıp bolus olarak devam ettirilmiş ve herhangi bir komplikasyon yaşanmamıştır (59). Başka bir olguda ise, 79 yaşında ağır hemofili A hastası baypas cerrahisi olmuş, komplikasyon görülmemiştir (60). Hemofili hastalarında yaşam süresinin uzamasına bağlı kardiyak girişimlerin sayısı artmaktadır, hemofili tedavi merkezlerinde cerrahileri güvenli bir şekilde yapılabilir. Çalışmamızdaki tüm hastalar hemofili A tanılıydı, üç baypas (bir ağır, iki hafif dereceli) ve bir yüksek inhibitörlü ağır hemofili hastası da eksternal iliyak arter rüptürü nedeniyle opere edildi, sepsisten kaybedildi ve literatürde inhibitörü bulunup kalp damar cerrahisinde opere edilen hasta görülmedi.

Üç hasta kulak burun boğaz tarafından opere edilmiş ve bu hastalarda peroperatif herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında genellikle çocukluk çağı tonsillektomi operasyonlarının olduğu görüldü. Bir çalışmada, 24 hemofili ve vWH tanılı çocuğa yapılan adenoidektomi ve tonsillektomi girişiminde sadece bir komplikasyon görülmüştü (61). Bir olgu sunumunda ise 36 yaşında ağır hemofili tanılı hastaya timpanoplasti operasyonu yapılmış, faktör replasmanı önce bolus ardından infüzyon olarak devam edilmiş, komplikasyon görülmemiştir (62). Çalışmamızda kulak burun boğaz operasyonu geçirmiş olguların tamamı erişkin hastalardı ve timpanoplasti yapılan yüksek inhibitör düzeyli ağır hemofili A tanılı hastaya bolus olarak faktör replasmanı yapılmıştı ve komplikasyon görülmemiştir.

Toplamda çalışmamızda inhibitörü olmayan hastaların MCG'lerinin 38'inde (%88,4) komplikasyon gelişmemiştir, 5'inde (%11,6) komplikasyon izlenmiştir; inhibitörü olan hastaların MCG'lerinin 5'inde (%83,3) komplikasyon gelişmediği görüldü, birinde (%16,7) ise komplikasyon izlenmiştir. Literatüre bakıldığında Young Ju ve arkadaşları 2008-2014 yılları arasında 18 inhibitörü bulunan hemofili hastasına yapılan 36 cerrahi girişimi (yirmidört ortopedi, 12 diğer) incelemişler ve cerrahi girişimlerin 25'ine APKK, dokuzunda rVIIa başlangıç tedavisi olarak verilmiş, bunun dışında kanama gelişen altı cerrahi girişimde (%16) sıralı baypas ajanlar kullanılmış ve acil cerrahiye alınan 2 hasta (%6) kaybedilmiştir (63). Caviglia ve arkadaşları inhibitörü bulunan 18 hastada yapılan 40 cerrahi girişimi incelemiş, 25 minör cerrahi girişiminde komplikasyon görülmemiş ve onbeş MCG'de ise rVIIa kullanılmış, MCG'lerin %60'ında kanama komplikasyonu görülmüş olup bir hasta nekrotizan fasiite sekonder sepsisten kaybedilmiştir (64). Çalışmamızda inhibitörü bulunan ve bulunmayan hastaların MCG'leri arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=0,124$ ;  $p=0,564$ ). Hasta grubumuzda inhibitörü bulunan olgulara

uygulanan MCG'ler sonucunda bir hastada komplikasyon görülmüş olup, bu hastada eksternal iliak arter rüptürü nedeniyle acil cerrahi alınmıştı ve kanama komplikasyonu nedeniyle değil, sepsisten kaybedilmişti. Sonuç olarak inhibitörü bulunan hastaların cerrahilerinde kullanılan baypas ajanlarıyla cerrahileri hemofili merkezlerinde daha güvenli hale gelmiştir. Çalışmamızda inhibitörlü hastaların tümü ağır hemofili A ve biri dışında tüm MCG'ler yüksek inhibitör titreliydi. Düşük titreli inhibitörlü olan hastaya FVIII konsantresiyle sinüs cerrahisi yapılmıştı ve komplikasyon izlenmemişti. Yüksek titreli inhibitörü bulunan dört MCG'de ise ortalama 2565 IÜ/kg (1700-3733) APKK kullanılmıştı ve komplikasyon izlenmemişti. Eksternal iliak arter rüptürü olan hastada ise 1440 IÜ/kg APKK ve 12,85 mg/kg rVIIa kullanılmıştı ve kanamadan değil sepsisten kaybedildi.

MCG sırasında kullanılan faktör cinsi plazma kaynaklı olan hastaların (n=26), ikisinde komplikasyon izlenmişti; rekombinant faktör kullananların (n=5), birinde komplikasyon görülmüştü. Plazma kaynaklı ve rekombinant faktör konsantreleri dönüşümlü olarak alan hastaların (n=5) ise, ikisinde komplikasyon izlenmişti. MCG sırasında kullanılan faktör cinsi plazma, rekombinant ve plazma/rekombinant olanlar arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=3,841$ ;  $p=0,147$ ). MCG'lerdeki yatış süresinin kullanılan faktör cinsine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğine bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü (KW=1,5;  $p=0,471$ ). MCG'lerden kullanılan faktör cinsi plazma kaynaklı olanlar ortalama 10,9 ( $\pm 6,8$ ) gün; rekombinant olanlar 8,7 ( $\pm 4,5$ ) gün; rekombinant ve plazma dönüşümlü olanlar ise 13,0 ( $\pm 6,8$ ) gün hastanede yatmışlardı.

Çalışmamızda ilgili branş genel cerrahi olanların (n=14), birinde; üroloji olanların (n=5), birinde; ortopedi olanların (n=10), 2'sinde; kalp damar cerrahi olanların (n=4), 1'inde; genel cerrahi ve üroloji birlikteliği olanların (n=3), 1'inde komplikasyon görülmüştü. Beyin cerrahisi, kulak burun boğaz ve diğer bölümlerde (göz, plastik cerrahi, ortopedi ve üroloji birlikteliği) komplikasyon gelişmemişti. Cerrahi branşlar arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=4,485$ ;  $p=0,722$ ). Chapin ve arkadaşlarının çalışmasında 34 MCG'in yirmialtısi ortopedik girişimdi ve bunların 5'inde komplikasyon (İki kanama, 2 inhibitör gelişimi, bir tromboz) gelişti ve dört genel cerrahi, 2 beyin cerrahi, iki üroloji girişiminde komplikasyon görülmedi (65). Bizim çalışmamızda MCG'lerin tümünde tromboz ve inhibitör gelişimi görülmedi.



Çalışmamızdaki komplikasyon sayısının az olması (n=6) ve branşlara dağılması sebebiyle, cerrahi branş ve komplikasyon arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Chapin ve arkadaşlarının 2006-2012 yılları arasında topladıkları 34 MCG'nin yirmibeşi hemofiliyle ilişkili MCG'ydi ve bunların 5'inde komplikasyon izlenmişti, hemofiliyle ilişkisiz 9 MCG'de komplikasyon görülmemişti (65). Çalışmamızda hemofiliyle ilişkili (n=9), iki MCG'de (%22) komplikasyon izlenmişti ve hemofiliyle ilişkisiz olanların (n=40), 4'ünde (%10) komplikasyon görülmüştü. MCG tipine göre hemofiliyle ilişkili ve ilişkisizler arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=1,021$ ;  $p=0,302$ ). Hemofiliyle ilişkili cerrahilerde Chapin ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer şekilde komplikasyon oranı hemofiliyle ilişkisizlerden daha yüksek olsa da MCG sayısı az olduğundan yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışmamızda MCG'de opere edilen bölge sayısı 1 olanların (n=33), 4'ünde (%12,1) komplikasyon izlenmişti ve opere edilen bölge sayısı >1 olanların (n=16), 2'sinde (%12,5) komplikasyon görülmüştü. Opere edilen bölge sayısı 1 ve 1'den büyük olan MCG'ler arasında komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $X^2=0,001$ ;  $p=0,649$ ). Ortopedik MCG sayısı 98 olan bir çalışmada opere edilen bölge sayısı bir, iki, üç olduğunda sırasıyla %5, %38, %33 oranında komplikasyon görülmüştür (66). Bizim çalışmamızda 10 ortopedi girişiminde 2 komplikasyon görüldü ve birinde bir bölge, diğerinde iki bölgeden girişim yapılmıştı. Çalışmamızda aynı zamanda birden fazla MCG'in, bir MCG ile karşılaştırıldığında komplikasyon oranını artırmadığını saptadık. Çalışmamızdan birden fazla MCG'i aynı zamanda yapmamızın hem faktör tüketimini hem de inhibitör gelişme riskini azalttığını, hasta konforunu artırdığını saptayabiliriz.

Hermans ve arkadaşlarının meta analizinde, 35 klinik çalışma ve bu çalışmalarda 707'si ortopedik olmak üzere toplam 1328 MCG alınmış olup bu çalışmalarda pre-operatif faktör hedef verisine ulaşılabilen 31 çalışmanın yirmialtısında >%80; operasyon sonrası ilk hafta hedef faktör verisine ulaşılabilen 27 çalışmanın sekizinde >%70, onbirinde >%50, sekizinde >%20-30; operasyon sonrası ikinci hafta verisine ulaşılabilen 17 çalışmanın dördünde >%50, yedisinde >%30, yedisinde >%10-20 olduğu görülmüştü (42). Literatürde hemostaz verileri, kullanılan faktör miktarından çok hedef faktör düzeylerine göre verilmiş. Merkezimizde Dünya Hemofili Federasyonu'nun ve Türk Hematoloji Derneği'nin kılavuzları referans alınmaktadır ve faktör hedeflerimiz benzerdir.

Goldman ve arkadaşlarının çalışmasında 43 hemofili A ve B ( yirmi üç ağır, 7 orta, 13 hafif hemofili ) genel cerrahi girişimi bulanmaktaydı; ağır, orta, hafif hemofililerde yattığı günlerde ortalama kullanılan faktör miktarı sırasıyla 34, 33, 23 İÜ/kg'ydi (46). Bu çalışmada yattığı sürece ortalama 304 İÜ/kg faktör kullanılmıştır. Çalışmamızda genel cerrahi girişimlerinde (n=12) ortalama 394 İÜ/kg (271-568) kullanılmıştı ve bu tüketim sadece yatış süresinde değil dikişlerin alınması dahil tüm planı kapsamaktadır.

Cerrahi branşlardaki MCG'leri faktör replasman süresine, acil veya elektif oluşuna, faktör hedef sürelerine göre üç gruba ayırdık. Çalışmamızda ortopedi hastalarına ortalama 3 hafta (diğer branş cerrahilerde ortalama 2 hafta) faktör replasmanı verilmesinden ve işlemlerin çoğu eklem replasmanı olması nedeniyle hedef faktör düzeyleri daha yüksek olduğundan, ortopedi cerrahileri en fazla faktör tüketilen cerrahi grup olmuştur ( $951,8 \pm 187,9$  İÜ/kg). Çalışmamızda kalp damar cerrahisi ve beyin cerrahisi ikinci grubu oluşturmuş, bu grupta acil cerrahi girişim ve kanama olasılığı daha yüksekti ve faktör tüketimi açısından ortopedi grubunun ardından gelmektedir ( $617,5 \pm 120,9$  İÜ/kg ). Üçüncü grubumuz standart hemostaz planı yaptığımız üroloji, genel cerrahi ve kulak burun boğaz girişimlerini dahil ettiğimiz gruptur ve en az faktör tüketimi olan gruptur ( $403 \pm 131$  İÜ/kg ). Cerrahi grup ile kullanılan faktör arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (KW=22,304;  $p<0,001$ ).

MCG'lerin yatış süresi ortalamalarının komplikasyon varlığına ve yokluğuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (Mann Whitney U=27;  $p=0,003$ ). Komplikasyon görülünce yatış süresinin uzayacağını öngörebiliriz. MCG sırasında kullanılan faktör tüketimi ile yatış süresi arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan korelasyon analizi sonucunda %69 düzeyinde pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. ( $r=0,690$ ;  $p<0,001$ ). Yatış süresi uzamasında ilk aklımıza komplikasyon geleceğinden faktör tüketimi artışını öngörebiliriz.

İnhibitörü olmayan hastaların MCG'lerindeki yatış süresi ortalaması ( $10,0 \pm 5,7$  gün), inhibitörü olan hastaların MCG'lerindeki yatış süresinden ( $14,2 \pm 6,1$ ) kısaydı ancak istatistiksel açıdan fark anlamlı değildi (Mann Whitney U=41 ;  $p=0,109$ ). İnhibitör durumuyla komplikasyon arasında da anlamlı fark bulunmadığından, yatış süresi ile inhibitör durumu arasında anlamlı farklılık olmamasını bekleyebiliriz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda bilim dalımızda takip edilen hemofilili hastaların MCG sonuçlarını komplikasyon oranı, hemostaz başarısı ve faktör tüketimi açısından geriye dönük olarak irdledik. Bu amaçtan yola çıkarak elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

- 1) Günümüzde inhibitörü olan veya olmayan hastalarda güvenli faktör konsantrilerine ulaşımın kolaylaşması ve hemofili tedavi merkezlerindeki multidisipliner çalışmayla MCG'ler daha kolay yapılabilir olmuştur.
- 2) Çalışmamızda aynı zamanda yapılan birden fazla MCG'in, bir MCG ile karşılaştırıldığında komplikasyon oranını artırmadığını saptadık. Çalışmamızdan birden fazla MCG'i aynı zamanda yapmamızın hem faktör tüketimini hem de inhibitör gelişme riskini azalttığını, hasta konforunu artırdığını saptayabiliriz.
- 3) İnhibitörü bulunan MCG'lerin sayısının az olmasıyla beraber komplikasyon oranı inhibitörü olmayan MCG'lerle benzerdi. İnhibitörü bulunan MCG'lerde kanamadan kaybedilen hasta olmadı. Bu nedenle günümüzde inhibitörü olan hastalarda baypas edici ajanlarla MCG'ler daha kolay yapılabilir olmaktadır.
- 4) Çalışmamızda ortopedi girişimleri en fazla faktör kullanılan gruptu, bunu beyin ve kalp damar cerrahisi izlemekteydi. Diğer cerrahi branşların (kulak burun boğaz, üroloji, genel cerrahi) faktör kullanımını daha az olarak saptadık.

## 7. ÖZET

Hemofili hastalarında cerrahi girişimlerin yönetimi önemli bir sorundur. Hemostazi sağlamak için uygun faktör seviyelerine ulaşılmadan yapılan cerrahiler önemli morbidite ve mortalite nedenidir ancak cerrahi işlemlerin başarısı tek başına eksik olan faktörün yerine konmasından ibaret olmayıp girişim öncesi ve sonrası dönemde laboratuvar izlemi ile hasta bakımı ve rehabilitasyonu da son derece önemlidir. Bu nedenle hemofili hastalarının cerrahi işlemleri multidisipliner yaklaşımı sağlayabilecek şekilde ‘Hemofili Tedavi Merkezi’ niteliğinde olan hastanelerde yapılmalıdır. Çalışmamızın amacı bilim dalımızda takip edilen hemofilik hastaların MCG sonuçlarının irdelenmesidir.

Bilim dalımızdan takipli hemofili hastalarına 2004-2017 yılları arasında uygulanan MCG’ler geriye dönük olarak incelendi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenip MCG öncesi bazal aPTZ ve faktör düzeyi, inhibitör taraması sonucu, (varsa) inhibitör titresi ile tam kan sayımı, kan grubu ve karaciğer fonksiyon testleri kaydedildi. Hastaların geçirdikleri MCG cinsi, operasyondan önce, sırasında ve sonrasında verilen faktör konsantrelerinin miktarı ile faktör replasmanı sonrası faktör düzeyi ve aPTZ sonuçları; ameliyat sırasında veya sonrasında gelişen komplikasyonlar, MCG öncesi profilaksi tedavisi alıp almadığı; not edildi. Hastaların ihtiyaç duyduğu faktör konsantrresi miktarı kilogram başına ünite olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın (37 hemofili A, 2 hemofili B) 20’si ağır, yedisi orta, 12’si ise hafif hemofiliydi. MCG yapıldığında ortanca yaş 37 (20-61)’ydi. İki hastada 3, altı hastada 2, otuzbir hastada ise 1 olmak üzere toplam 49 MCG yapılmıştı. Onbeş cerrahi işlemde iki, 1 cerrahi işlemde üç, 33 cerrahi işlemde bir ameliyat bölgesi opere edilmişti. Hemofili tipleri (A-B), dereceleri (ağır-orta-hafif) ve opere edilen bölge sayıları (1, >1) arasında komplikasyon görülme oranı açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda genel cerrahi (n=15) ve ortopedi (n=10) operasyonları en sık uygulanan MCG’leri oluşturmaktaydı. Cerrahi branşlar arasında komplikasyon görülme oranı açısından anlamlı fark yoktu. Toplamda 6 MCG’de (%12) komplikasyon görülmüş ve bir hasta sepsisten kaybedilmişti. İnhibitörü olmayan hastalardaki 43 MCG’de beş, inhibitörü olanlarda 6 MCG’de bir komplikasyon izlenmişti ve inhibitör olma, olmama durumu arasında komplikasyon görülme oranı açısından anlamlı fark yoktu.

Cerrahi branşlar arasında ünite bazında en fazla faktör kullanımı olan grup ortopedik cerrahilerdi; bunu kalp damar ve beyin cerrahisi grubu izlemekteydi. Genel cerrahi, üroloji ve kulak burun boğaz ise en az faktör tüketimi olan gruptu. Bu gruplar arasında kullanılan faktör miktarı açısından anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). MCG sırasında kullanılan faktör tüketimi ile yatış süresi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ( $r=0,690$ ;  $p<0,001$ ).

Faktör türü verisine erişilebilen MCG'lerin ( $n=36$ ) 26'sında plazma, 5'inde rekombinant, beş girişimde ise plazma ve rekombinant faktör konsantreleri değişimli olarak uygulanmıştı. Yatış süresinin ve komplikasyon izlenip izlenmediğinin MCG sırasında kullanılan faktör cinsi (plazma, rekombinant ve plazma/rekombinant olanlar) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Komplikasyonu olmayan hastaların yatış süresi ortalamaları (9,5 gün), komplikasyonu olan hastaların yatış süresi ortalamalarından (16,0 gün) düşük olup fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ).

Literatür ve bizim çalışmamız göstermiştir ki hemofili tedavi merkezlerindeki multidisipliner çalışmayla hemofili hastalarının MCG'leri daha kolay yapılabilir olmuştur.

## 8. ABSTRACT

Management of surgical procedures in hemophilia patients is a major problem. Surgeries before achieving appropriate factor levels for hemostasis are important morbidity and mortality reasons, but the success of surgical procedures is not just achieved by the replacement of the missing factor, but also, pre- and post-operative interventions, laboratory monitoring, care and rehabilitation of the patient are all very important. Therefore, surgical procedures in hemophilia patients should be performed in hospitals which are capable of providing a multidisciplinary approach as a “Hemophilia Treatment Center”. The aim of our study is to evaluate the outcomes of major surgical procedures (MSPs) among hemophilic patients who were followed in our department.

From 2004 to 2017, MSPs that were applied to hemophilia patients who were followed in our department were analyzed. Baseline aPTT and factor levels prior to MSP, inhibitor screening and (if any) the inhibitor titration results together with complete blood count, blood group and liver function tests were recorded from the patients' files were retrospectively. The type of MSP, amount of factor concentrates given prior to, during and after the operation, the factor levels and aPTT results following factor replacement; complications developing during or after surgery, whether they have received prophylactic treatment before MSP or not; were noted. The amount of factor concentrate administered to patients was determined in units per kilogram.

Of the 39 patients included in the study (37 hemophilia A and two hemophilia B) 20 were severe, 7 were moderate and twelve were mild hemophilia. The median age at the time of MSP was 37 (20-61) years. A total of 49 MSPs were performed, two patients had 3 surgeries, six patients had 2 surgeries, and thirty patients had one surgery. Fifteen surgical procedures were performed in two, one surgical procedure was performed in three, and 33 operation procedures were performed in one operation area. There were no significant differences in complication rates between hemophilia types (A-B), severities (severe-moderate-mild) and number of operated regions (1, >1). In our study, general surgery (n=15) and orthopedic (n=10) operations were the most frequently applied MSPs. There was no significant difference in complication rates among surgical branches. Complications were observed in a total of 6 (12%) MSPs, and one patient was deceased due to sepsis. There were 5 complications in 43 patients without inhibitors, one complication in 6 patients with

inhibitors, and there was no significant difference in the incidence of complications between the presence or absence of inhibitors.

The highest factor per unit using group was orthopedic surgeries between surgical branches, which was followed by cardiovascular and neurosurgery operations. General surgery, urology and ear nose and throat were the least factor consumption group. There was a significant difference between the groups in terms of factor amount used ( $p < 0.001$ ). There was a significant positive correlation between factor consumption and duration of hospitalization ( $r = 0,690$ ;  $p < 0.001$ ).

The data for type of factor were available in 36 MSPs. In 26 of them, only plasma derived, recombinant in 5 MSPs, and in the remaining 5, alternately plasma derived and recombinant factor concentrations were applied.

There was no statistically significant difference between the duration of hospitalization and complication development with the factor used during MSP (plasma derived, recombinant and plasma derived/recombinant). The mean duration of hospitalization (9.5 days) of the patients without complications was significantly shorter than patients with complications (16 days) ( $p = 0.003$ ).

The literature and our study showed that MSP in patients with hemophilia could be performed more easily with a multidisciplinary approach especially in hemophilia treatment centers.

## 9. KAYNAKLAR

1. Shetty S. Haemophilia - diagnosis and management challenges. *Mol Cytogenet* 2014; 7:144.
2. Carcar MD. The diagnosis and management of congenital hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:727.
3. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, 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 Haemostas.
4. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Unive.
5. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia* 2017; 23:207.
6. Koch JA. Haemophilia in the newborn. A case report and literature review. *S Afr Med J* 1978; 53:721.
7. W Keith Hoots, Amy D Shapiro, Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia, up to date, may 2016.
8. Türk Hematoloji Derneği, hemofili tanı ve tedavi klavuzu temmuz 2011.
9. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemos* 1995; 73:247-251.
10. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
11. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32. .
12. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. *Hemophilia of Georgia*, 2012 <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-vonwillebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
13. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.



14. O'Shaughnesy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
15. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
16. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.
17. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
18. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
19. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of h.
20. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
21. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
22. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
23. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
24. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2408-14.
25. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
26. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
27. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35.
28. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.

29. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546-51.
30. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.
31. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 1:1-22.
32. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125:2038.
33. White GC, Courter S, Bray GL, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77: 660-7. .
34. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature 90 review, European survey and recommendation.
35. Martinowitz U, Varon D, Jonas P, et al. Circumcision in hemophilia: the use of fibrin glue for local hemostasis. *J Urol* 1992; 148:855.
36. Anderson JA, Brewer A, Creagh D, et al. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *Br Dent J* 2013; 215:497.
37. Djulbegovic B, Marasa M, Pesto A, et al. Safety and efficacy of purified factor IX concentrate and antifibrinolytic agents for dental extractions in hemophilia B. *Am J Hematol* 1996; 51:168.
38. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 256–63.
39. Economou M, Teli A, Tzantzaroudi A, Tsatra I, Zavitsanakis A, thanassiouMetaxa M. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) and recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A, inhibitor presence and refr.
40. Miranda GG, Rodgers GM. Treatment of an acquired factor VIII inhibitor with sequential recombinant factor VIIa and FEIBA. *Haemophilia* 2009; 15: 383-5.
41. NovoSeven RT [package insert]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc., 2010.
42. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature 90 review, European survey and recommendation

43. Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous
44. Quon DVK, Logan L. Safety and efficacy of plasma-derived coagulation factor IX concentrate (AlphaNine SD) in patients with haemophilia B undergoing surgical intervention: a single institution retrospective analysis. *Haemophilia* 2011; 17: 196-201.
45. Pérez-Garrido R, Alonso N, Jiménez-Yuste V, Haya S, Zúñiga P, Baques A, Candela M, Dávoli M, Rescia V. Efficacy of factor IX Grifols® in surgery: experience of an international multicentre retrospective study. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):e372-3
46. Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J, et al. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs *Am J Surg*. 2010 May;199(5):702-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.02.018. Epub 2009 Oct 17
47. Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Guo Y. Thrombotic and Bleeding Complications After Orthopedic Surgery. *Am Heart J*. 2013;165:427-33.
48. Kasper CK, Boylen AL, Ewing NP, Luck JV Jr, Dietrich SL. Hematologic management of hemophilia A for surgery. *JAMA* 1985; 253: 1279–83.
49. Miles J, Rodriguez-Merchan EC, Goddard NJ. The impact of haemophilia on the success of total hip arthroplasty. *Haemophilia* 2008; 14: 81–4
50. Bastounis E, Pikoulis E, Leppäniemi A General surgery in haemophiliac patients *Postgrad Med J*. 2000 Aug;76(898):494-5.
51. Rogenhofer S1, Hauser S, Breuer A, et al. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: a retrospective study with matched pairs analysis. *World J Urol*. 2013 Jun;31(3):703-7. doi: 10
52. Lavery HJ1, Senaratne P, Gainsburg DM, Samadi DB. Robotic prostatectomy in a patient with hemophilia. *JSLs*. 2010 Jul-Sep;14(3):439-41.
53. Gajda S1, Szopiński T2, Szczepanik AB1 et al. Laparoscopic nephrectomy in a hemophilia B patient. *Cent European J Urol*. 2016;69(3):271-273
54. G. S. Shrestha, B. Poudyal, A. S. Bhattarai, Perioperative management of two cases of hemophilia with spontaneous intracerebral hemorrhage undergoing emergency craniotomy in resource constrained setup of Nepal., *Indian J Crit Care Med*. 2014 Nov;18(11):754-6
55. Saito N, Yamazaki M et al. Resection of arteriovenous malformation in a patient with hemophilia type A, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006 Apr;46(4):191-3
56. F. Borhlen, P. R. Burkhard et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease in a patient with severe haemophilia A, *Haemophilia*. 2017 May;23(3):e246-e248

57. M. Tang, P. Wierup, K. Terp et al. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia* (2009), 15, 101–107
58. Quader M, Rusina Z, Lewis NP, Martin L, Katlaps G. Left ventricular assist device and heart transplantation in hemophilia a patient. *Ann Thorac Surg.* 2013 Dec;96(6):2245-7.
59. M. German, L. Minuk, C. Adams, et al. Robotic coronary artery bypass surgery in a patient with haemophilia A, *Haemophilia*. 2015 Mar;21(2):e128-30
60. Mohammadzadeh A, Babapoursaatlou, Coronary surgery in an old patient with hemophilia A., *Aging Clin Exp Res.* 2015 Feb;27(1):83-4.
61. Thach T, Gazengel C, Francois M, Torchet MF, Dautzenberg MD, Roulleau P. Adenoidectomy and tonsillectomy in children with hemophilia and von Willebrand disease. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-fac* 1985;102: 449–56
62. Nobuya Fujita, Toshiaki Yamanaka, Takashi Matsunaga, et al. Tympanoplasty in a patient with hemophilia B *Auris Nasus Larynx* 26 (1999) 195–199
63. Hee Young Ju, Hye Lim Jang, Young Shil Park The efficacy of bypassing agents in surgery of hemophilia patients with inhibitors *Blood Research* Volume 5 Number 3 September 2015
64. Caviglia H, Candela M, Galatro G, Neme D, Moretti N, Bianco RP. Elective orthopaedic surgery for haemophilia patients with inhibitors: single centre experience of 40 procedures and review of the literature. *Haemophilia*. 2011 Nov;17(6):910-9
65. Chapin J1,2, Bamme J1, Hsu F2, Christos P3, DeSancho M1,2. Outcomes in Patients With Hemophilia and von Willebrand Disease Undergoing Invasive or Surgical Procedures *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Mar;23(2):148-154. doi: 10.1177/1076029616658116. Epub 2016
66. Tuysuz G Ağır ve orta hemofililerde majör cerrahi girişimlerin yönetimi istanbul 2013