



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HEMOFİLİ A VE HEMOFİLİ B HASTALARIMIZIN KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Salih TEKİN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ**

DİYARBAKIR-2018



T.C.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
HEMOFİLİ A VE HEMOFİLİ B HASTALARIMIZIN KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Salih TEKİN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ**

DİYARBAKIR-2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
TABLolar.....	VI
ŞEKİLLER.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hemofili.....	3
2.1.1. Tarihçe ve İnsidans.....	3
2.1.2. Genetik ve PatobiyoLoji.....	4
2.1.2.1. Hemostaz.....	7
2.1.2.1.1. Koagülasyon Sisteminde Klasik ve Yeni Anlayışlar.....	10
2.1.2.2. Koagülasyon Testleri ve Klinik Kullanımı	19
2.1.2.2.1. Trombosit Testleri... ..	20
2.1.2.2.2. Kanama Zamanı.....	22
2.1.2.2.3. Protrombin Zamanı (PTZ).....	23
2.1.2.2.4. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT).....	23
2.1.2.2.5. Uluslararası Normalleştirilmiş Oran [International Normalized Ratio (INR)].....	24
2.1.2.2.6. Trombin Zamanı.....	25
2.1.3. Hemofilide Tanı.....	30
2.1.4. Hemofilide Laboratuvar.....	30
2.1.5. Hemofilide Klinik.....	31
2.1.6. Hemofilide Tedavi Seçenekleri.....	33
2.1.6.1. Faktör Konsantreleriyle Yerine Koyma Tedavisi.....	36
2.1.6.2. Diğer Plazma Ürünleri ile Tedavi Seçenekleri.....	42

2.1.7. Hemofilinin Komplikasyonları.....	51
2.1.7.1. Hemartroz (Eklem Kanaması).....	51
2.1.7.2. Diğer Kanamalar.....	53
2.1.7.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar.....	54
2.1.7.4. İnhibitör Gelişimi ve Tedavisi.....	56
2.1.8. Hemofili Taşıyıcılığı.....	61
2.1.8.1. Genetik Danışmanlık ve Taşıyıcıların Belirlenmesi.....	61
2.1.8.2. Prenatal Tanı.....	62
2.1.8.3. Hasta Takibi ve Değerlendirme.....	63
3. MATERYAL ve METOD.....	64
3.1. Hasta Seçimi.....	64
3.2. Laboratuvar Testleri.....	64
3.3. Etik Kurul Formu.....	65
3.4. İstatistiksel Analiz.....	65
4. BULGULAR.....	67
5. TARTIŞMA.....	72
6. KAYNAKÇA.....	80

ÖNSÖZ

Mesleki hayatının son demlerinde de olsa birlikte çalışmak fırsatı bulduğum, hayatın ve tıbbın her anına ve dalına bilimsel gözle yaklaşmayı ve çalışmayı bizlere aşılayan, engin bilgisinin paylaşarak çoğalacağına inanan ve bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız merhum Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alpaslan TUZCU, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Yrd. Doç. Dr. Sinan DAL, Yrd. Doç. Dr. Faruk KILINÇ, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Yrd. Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Yrd. Doç. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Yrd. Doç. Dr. Emre AYDIN, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Fatma Yılmaz AYDIN, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Berat EBİK'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ ve Yrd. Doç. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Hematoloji Laboratuvarı çalışanları ve Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen diğer dahili branşların değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına, tezimin istatistik kısmında hep yanımda olan Doç. Dr. Fesih Aktar ve eşi Dr. Gökçe Aktar'a içtenlikle teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık süresince desteklerini hep arkamda hissettiğim ve onlarla olmaktan onur ve gurur duyduğum annem, babam, kardeşlerim, bu süreçte hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen abim Doç. Dr. Recep TEKİN'e ve sevgili dostlarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum, geçen yıl aramızdan ayrılan çok sevdiğim ve gurur kaynağımız abim Cengiz TEKİN'e de tekrar rahmet diliyorum.

Dr. Salih TEKİN
DİYARBAKIR / 2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAV:	Adeno ilişkili virüs
ADP :	Adenozin difosfat
APC:	Aktive protein C
aPCC:	Aktifleşmiş protrombin kompleks konsantresi
aPTT:	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AT-III:	Antitrombin III
ATP:	Adenozin trifosfat
BU:	Bethesda ünitesi
Ca++:	Kalsiyum iyonu
CJD:	Creutz Feld -Jakob hastalığı
CRM:	Çapraz reaksiyon gösteren ürün
DDAVP:	(Dezmopressin) 1-deamino 8-d-arjinin vazopressin
DIC:	Yaygın damar içi pıhtılaşma
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
EDTA:	Etilen diamin tetraasetik asit
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HBV:	Hepatit B virüsü
HCV:	Hepatit C virüsü
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HMWK:	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
GP:	Glikoprotein
INR:	Uluslararası normalize edilmiş oran
IRP:	Uluslar arası referans preparatı
ISI:	Uluslararası duyarlılık indeksi
IL-1:	İnterlökin -1
KC:	Karaciğer
Kİ:	Kemik iliği
KZ:	Kanama zamanı
Mab:	Monoklonal antikor
MSS:	Merkezi sinir sistemi
NO:	Nitrik oksit

NSAİ:	Non steroid anti enflamatuvar ilaç
PAF:	Platelet aktivatör faktör
PA-I 1 :	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
PC :	Protein C
PCC:	Protrombin kompleks konsantreleri
PG:	Prostoglandin
PS:	Protein S
PFA:	Platelet function analyzer
PK:	Prekallikrein
PRP:	Plateletten zengin plazma
PT:	Protrombin zamanı
PTT:	Parsiyel tromboplastin zamanı
rFVIIa:	Rekombinant aktive faktör VII
TAFI:	Trombin tarafından aktive edilen fibrinolizis inhibitörü
TDP:	Taze donmuş plazma
TF:	Tissue (Doku) faktör
TFPI:	Doku faktör yolağı inhibitörü
t-PA:	Doku plazminojen aktivatörü
TZ:	Trombin zamanı
TXA2:	Tromboksan A2
VWD:	Von Willebrand Hastalığı
VWF:	Von Willebrand faktör
WFH:	Dünya Hemofili Federasyonu
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
dk:	dakika
g/dl:	gram/desilitre
IU/dL:	uluslararası ünite/desilitre
IU/ml:	uluslararası ünite/mililitre
mm3:	milimetre küp
µg:	Mikrogram
kb:	kilobayt
K/ µL:	milyon/mikrolitre

TABLÖLAR

Tablo 1– Kan koagölasyon faktörleri

Tablo 2– Pıhtılaşma proteinleri

Tablo 3– Pıhtılaşma faktörlerinin sınıflandırılması

Tablo 4- Bazı özel durumların koagölasyon testleri ve trombositlerle ilişkisi

Tablo 5 – Hemofili hastalarının faktör düzeylerine göre sınıflandırılması

Tablo 6- Hemofili tipi ve kanama yerine göre yerine koyma tedavisinin dozları ve süreleri

Tablo 7- Hemofilide yeni tedavi ajanları

Tablo 8- Remisyonda olan edinsel hemofili A olgusunda immunosupresif tedavi kesilmesi sonrası izlem

Tablo 9- Hastaların tipler arasındaki dağılımı ve yaş ortalaması

Tablo 10- Hastalarımızın klinik sınıflamaları ve hemofili tipleri arasındaki dağılımı

Tablo 11- İnhibitör gelişen hastaların klinik hemofili sınıfları arasındaki dağılımı

Tablo 12- Hastalarımızın koagölasyon ve tam kan tetkiklerindeki bulgular

Tablo 13- Hastalarımızın bazı biyokimyasal ve tam kan parametreleri

Tablo 14- Ferritin düzeyleri ve hastalarımız arasındaki ilişki

ŞEKİLLER

Şekil 1- Hemofili mendeliyen kalıtım şeması

Şekil 2- Hemostaz ve basamakları

Şekil 3- Fibrinolitik sistemin ana bileşenleri

Şekil 4- Koagülasyon kaskadı basit anlatım

Şekil 5- Koagülasyon kaskadı

Şekil 6- Uzamış protrombin zamanı

Şekil 7- Uzamış aPTT

Şekil 8- Uzamış protrombin zamanı ve aPTT

ÖZET

Tekin S. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Polikliniğine Başvuran Hemofili A ve Hemofili B Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilimdalı.2018.

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

Materyal Metod: Bu çalışmamıza Aralık 2010–Nisan 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Polikliniğine başvuran ve hemofili tanısı almış 64 erkek hasta dahil edildi. Hastalarımızın çalışılmış olan tetkiklerine bakarak inhibitör düzeylerine, tam kan, biyokimya, hormon, vitamin, koagülasyon parametreleri incelendi. Görüntülemelerde herhangi bir eklem kanaması bulgusu veya intrakranial kanama bulgusu olup olmadığını araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 64 hasta alındı. Hastalarımız yaş ortalamaları $26,4 \pm 8,9$ yıl (17-60 yıl) olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki hastalarımızın %85.9'u (n=55) hemofili A, geri kalan % 14.1 ise (n=9) hemofili B olarak gruplandırıldı. Hastalarımızın % 85.9'unda (n=55) inhibitör düzeyi negatif olarak geldi. İnhibitör gelişmiş olarak kabul edilen hastalarımızın oranı ise % 4,1 idi (n=9). Hastaların %47.6'sında (n=30) eklem kanaması görüntüleme olarak saptanmamış olup, geri kalan %52.4'nde ise (n=33) herhangi bir eklemde kanama saptanmıştır.

Sonuç: Hayat kalitesini etkileyen ve hastayla birlikte yaşanan eklem kanamaları konusunda, hastalarımızın daha çok bilgi sahibi olmasının, onları sosyal yaşama katacak sorumluluk ve farkındalık projelerinin sayıca arttırılmasının ve bu konuda daha çok literatür çalışmasına ihtiyacımız olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, faktör 8, faktör 9

ABSTRACT

Background: Hemophilia is a congenital hemorrhagic disorder due to X due to lack of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (haemophilia B) from coagulation factors. Our aim in this study is to compare our data with the literature by establishing our own data by checking the clinical classification of hemophiliacs, the frequency of inhibitor development, kidney and liver function tests, and clinically, whether or not they have joint bleeding.

Materials and Methods: This study included 64 male patients who were admitted to Dicle University Medical Faculty Research and Practice Hospital Internal Diseases Adult Hematology Clinic between December 2010 and April 2018 and who were diagnosed as hemophilia. The levels of inhibitors, whole blood, biochemistry, hormones, vitamins and coagulation parameters were examined in terms of the investigated studies of our patients. We investigated whether there was any joint hemorrhage or intracranial hemorrhage in the images.

Results: A total of 64 patients were enrolled. The mean age of our patients was 26.4 ± 8.9 years (17-60 years). In our study, 85.9% (n = 55) of the patients were classified as hemophilia A and the remaining 14.1% (n = 9) as hemophilia B. In 85.9% of our patients (n = 55) the inhibitor level was negative. The rate of our patients who were regarded as having an inhibitor was 14.1% (n = 9). In 47.6% of the patients (n = 30), no joint hemorrhage was detected and in the remaining 52.4% (n = 33) hemorrhage was found in any joint.

Conclusion: We think that we need more knowledge about our patients, increasing the number of responsibility and awareness projects for social life, and ultimately more literature on this subject, which affect the quality of life and aging joints with patients.

Keywords: Hemophilia, factor VIII, factor IX

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili, koagülasyon faktörülerinden faktör VIII veya faktör IX un eksikliğinden kaynaklanan X'e bağlı konjenital kanama bozukluğudur. Faktör VIII eksikliği hemofili A, faktör IX eksikliği ise hemofili B olarak adlandırılır. Hemofililer, nadir kalıtsal kanama bozuklar olup, eklem içine (hemartroz) veya kas içine (hematom) kanamalarla kendini gösterirler

Hemofili A ve B cinsiyete bağımlı resesif bozukluklardır. Sırasıyla erkek doğumların 5000'de ve 30 000'de birinde görülür. Tüm hemofililerin %85 kadarını Hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık insidansı tüm coğrafyalarda aynı olup ırk bakımından farklılık göstermez.

Ülkemizdeki kayıtlı hasta sayısı 4500 hemofili A ve 950 adet hemofili B'dir ve yaş ortalaması 23'tür. Toplam hasta sayısına göre yapılan değerlendirmeler hemofili hastalığının aslında toplum sağlığı sorunu yaratacak düzeyde bir hastalık olmadığı gibi hatalı bir izlenime neden olabilir. Ancak hemofili gelişmekte olan ülkelerde özürlü genç nüfusun önemli bir alt grubunu oluşturmaktadır. Tedavi açısından yurt dışından ithal edilen pahalı kan ürünlerinin mutlak gerekli olması tedavi maliyetini oldukça arttırmaktadır. Genç nüfusta yaşamı tehdit eden, kanamalara ve yüksek sakat kalma oranlarına yol açan bu hastalık bir toplum sağlığı sorunu olarak değerlendirilmedikçe üstesinden gelinmesi olası değildir. Kişiye yani hastaya, ailesine ve topluma ciddi yük getiren hemofili hastalığı önemli sağlık sorunlarımızdan biri olarak kabul edilmelidir. Bilinenin aksine hemofili hastalığı tedavi edilebilen bir hastalıktır. Nesilden nesile aktarılan ve hayat boyu süren bir kanama eğilimi olması, kanamalarla hayatın kaybedilebileceği gerçeği ve gelişebilecek yüksek sakatlık oranlarının bile uygun tedavi yaklaşımlarıyla üstesinden gelinebilmektedir. Gerek kanamaların önlenmesi gerek ise tedavisinde uygun doz ve sürede faktör kullanıldığında hemofili hastaları da sağlıklı akranları gibi normal hayat sürebilmektedir. Ancak bunun için hemofili hastasının ve ailesinin bilinçli olması ve ülkemiz koşullarında “sosyal güvencesinin bulunması” zorunludur.

Biz bu çalışmamızda merkezimizde takip edilen hemofili hastalarının klinik sınıflamalarını, inhibitor gelişme sıklığını, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini, bazı hormon düzeylerini ve klinik olarak da eklem veya intrakranial kanama geçirip geçirmediğini kontrol ederek kendi verilerimizi oluşturmak, bu verileri literatürlerle karşılaştırmak böylece hastalarımızın ve hekimlerimizin hastalarımız hakkında daha iyi verilere sahip olmasını sağlamayı amaçladık. Bu sayede merkezimizde takip edilen hemofili hastalarının tanı, tedavi ve izlemelerine katkıda bulunmak istedik. Ayrıca bölgemiz koşullarına özgü olarak hemofili hastalarımızın veritabanlarını oluşturmak, onlarla ilgili oluşturulacak sosyal organizasyon ve farkındalıkların ne gibi katkıları olabileceğini, gerekli tıbbi destek tedavileri ile önemli ko-morbiditelerin önüne geçmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemofili

Hemofili, koagülasyon faktörlerinden faktör VIII veya faktör IX un eksikliğinden kaynaklanan X'e bağlı konjenital kanama bozukluğudur. Faktör VIII eksikliği hemofili A, faktör IX eksikliği ise hemofili B olarak adlandırılır.

Hemofililer, nadir kalıtsal kanama bozuklukları olup, eklem içine (hemartroz) veya kas içine (hematom) kanamalarla kendini gösterirler. [1, 2]

2.1.1. Tarihçe ve İnsidans

Hemofili hakkında en eski bilgiye, Yahudilerin milattan sonra 2. yüzyılda yazılmış şeriat kitaplarında rastlanmıştır. Bu kayıtlarda üç kız kardeşinin oğulları sünnet kanamasından ölmüş olan bir kadının diğer oğullarına ve iki erkek kardeşi sünnet kanamasından ölmüş olan erkek çocuklara sünnet yapılmayacağı hükmü yer almaktadır (Yahudilerde erkek çocuklar doğduktan 8 gün sonra sünnet edilirler). Milattan sonra 10. Yüzyılda Endülüs'lü Arap hekim Ebul Kasım El Zehravî (Albucasis), yazmış olduğu tıp ansiklopedisinde bir ailenin erkek çocuklarında ufak yaralanmalardan sonra ortaya çıkan şiddetli kanamalar hakkında kapsamlı bilgi vermiştir. Yine Endülüs'lü Yahudi filozof, hekim ve astronom Maimonides'in (İbn Meymun), iki oğlu sünnet kanamasından ölen bir kadının, başka kocadan olan yeni erkek bebeklerine de sünnet yapılmamasına karar vermesi hastalığın anneden geçtiğinin farkına vardığını göstermektedir. Daha sonra 18. ve 19. yüzyıllarda ABD'de ve Almanya'da ailenin birkaç neslinde sadece erkeklerde görülen kanama eğilimi hastalığının, kanaması olmayan normal görünümlü kadınlardan geçtiğini kaydeden tıbbi makaleler yayınlanmıştır. Bu hastalığa Zürih Üniversitesinde okuyan bir tıp öğrencisinin önerisi üzerine, 1828'de eski Yunanca kökenli Hemofili (kan akışına eğilim) adı verilmiştir.

Hemofilinin kraliyet hastalığı olarak tanınmasının nedeni ise kendisi hemofili taşıyıcısı oğlu hemofili hastası olan 19. yüzyılın meşhur İngiltere kraliçesi

Victoria'nın, hemofili taşıyıcısı olan iki kızının yaptığı evliliklerle hastalığı İspanya, Almanya ve Rusya hanedanlarına geçirmiş olmasıdır. Bunların içinde en trajik öykünün kahramanı, Victoria'nın torunu olan Alman prensesi Alexandra ile son Rus Çarı II. Nikola'nın tek erkek evladı ve tahtın tek varisi küçük prens Alexis'tir. Hemofili hastası olan Alexis'in eklem ve kas içi kanamalarına bağlı şiddetli ağrılarının olması nedeni büyük üzüntü ve telaş içindeki Çariçe Alexandra şifacı papaz Rasputin'i saraya çağırır. Küçük prensin ağrılarını muhtemelen hipnoz ile durdurabilen bu kötü şöhretli papaz, saraya yakınlığından yararlanarak siyasi entrikalara karışmış, sonra da Prens Yusupov ve arkadaşları tarafından öldürülmüştür. Bu olayın, uzun süredir devam eden siyasi karışıklıklar ve savaş içindeki ülkede, 1917 yılındaki Ekim (Bolşevik) Devrimi'ni kolaylaştırmış olduğu düşünülmektedir. Devrimciler tarafından tüm ailesi ile birlikte katledilen bu talihsiz çocuk için "Tarihi Değiştiren Prens" sıfatı kullanılmıştır. Son yıllarda Çar ailesinin mezar kalıntılarında yapılan genetik incelemeler, hastalığın hemofili B olduğunu göstermiştir. [3]

Hemofili A ve B cinsiyete bağımlı resesif bozukluklardır. Sırasıyla erkek doğumların 5000'de ve 30 000'de birinde görülür. Tüm hemofililerin %85 kadarını Hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık insidansı tüm coğrafyalarda aynı olup ırk bakımından farklılık göstermez. Bu doğumsal kanama hastalığının tanısı yaşla birlikte artar. Bebek büyüdükçe, özellikle hareket etmeye başladığında hastalığın klinik bulguları da ortaya çıkmaktadır. Hastalığın şiddeti arttıkça, tanı yaşı da erkene kaymakta ve klinik bulgular daha şiddetli yaşanmaktadır. Bu dolayı hafif derecedeki hemofili hastalarındaki kanamaların genellikle ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişmesi nedeniyle tanıyı daha ileri yaşlara kaydırmaktadır. [2, 4]

2.1.2. Genetik ve Patobiyoloji

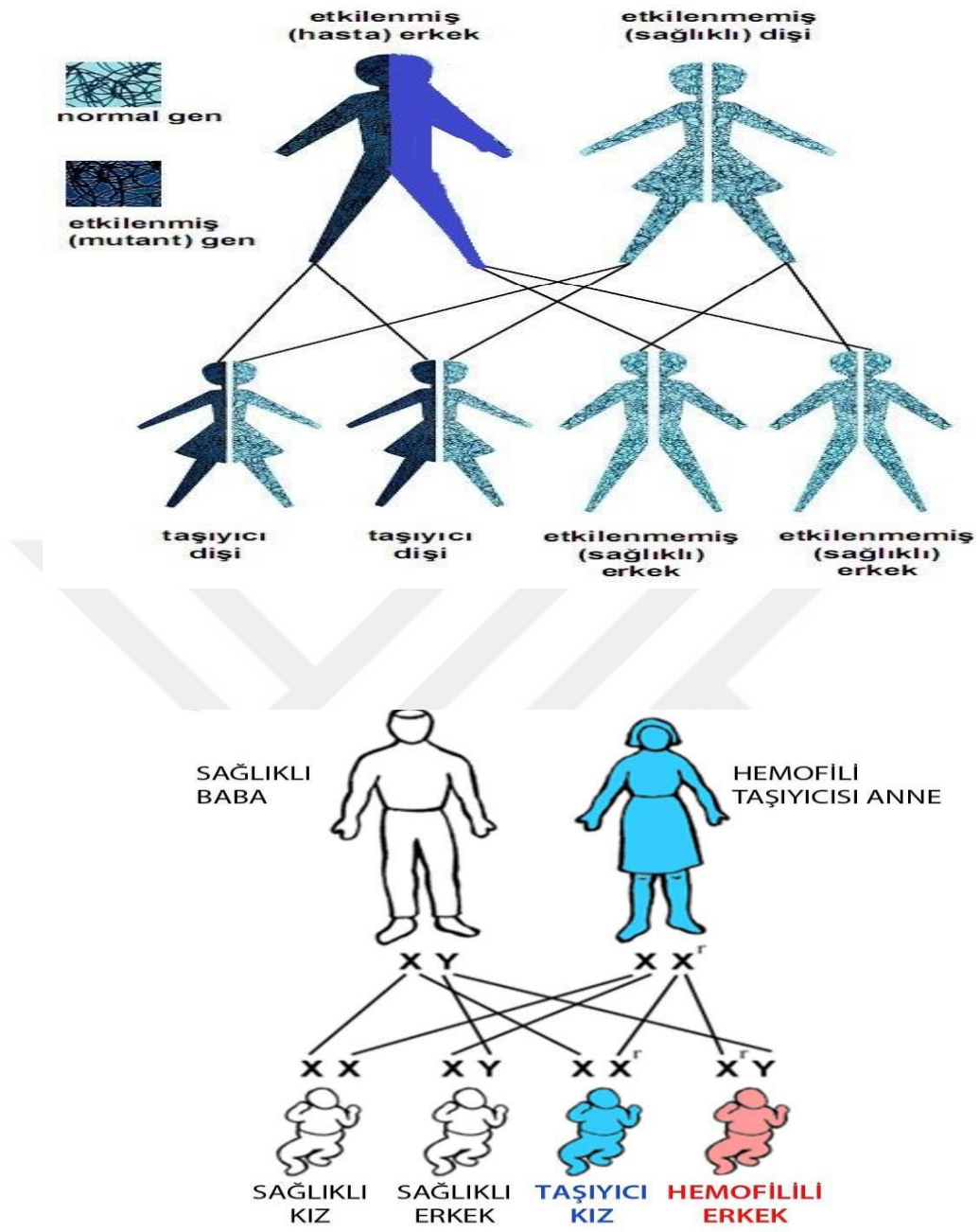
Hemofililer, X'e bağımlı resesif geçişli doğumsal kanama bozukluklarıdır. FVIII ve FIX geni X. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir (Xq27 ve Xq28). Hastalık genellikle taşıyıcı kadınlardan, erkek çocuklarına geçmektedir. Hastalık kız çocuklarda da çok nadir olmakla birlikte görülebilir. Mesela hasta bir erkekle taşıyıcı

bir kadının birlikteliğinde veya Turner Sendromu gibi tek X kromozomu varlığında hastalık kız çocuklarda da ortaya çıkabilir. Hemofili A'nın daha fazla görülmesi, faktör VIII geninde mutasyona maruz kalabilecek DNA miktarının (186000 baz çifti), faktör XI genindekinden (34000 baz çifti) daha fazla olmasına bağlı olabilir. Hemofili vakalarının önemli bir kısmı (%30) yeni ve spontan mutasyon olarak gelişir. Genelde hemofililer, akraba evliliklerinden doğan ve görünür kanama belirtisi için iki bozuk alel genin kalıtımına ihtiyaç duyan otozomal resesif koagülasyon bozukluklarından daha yaygındır (Şekil 1) [2, 4]

Hemofililerden tek bir mutasyon sorumlu değildir. Yanlış anlam (missense) veya anlamsız (nonsense) nokta mutasyonlarının çoğu ve inversiyonlar açıklanmıştır. İntron 22'nin (Faktör VIII intronlarının en büyüğü) tek inversiyonundan meydana gelen ağır hemofili A'nın tüm vakalarının %40-50'sinde, ağır moleküler hasarlar ağır basmaktadır. Bu inversiyonlar, Faktör VIII geninin (İntron 22'den uzakta bulunan ekzentrik ancak fonksiyonel olmayan homolog DNA bölgeleri de vardır) intron 22'sinin içindeki DNA rekombinasyonu ve translokasyonları sonucu meydana gelmektedir. Diğer yaygın ağır moleküler bozukluklar, büyük gen delesyonlarını (silinmelerini) (vakaların %5-10'u) ve anlamsız mutasyonlarını (vakaların %10-15'i) kapsamaktadır. Bu mutasyonlardan kodlanan proteinler hatalıdır ve faktör VIII aktivitesini eksprese etmezler. Hafif veya orta dereceli hemofili A, yaygın olarak bu nokta mutasyonları ve delesyonlarla ilişkilidir. Öte yandan, faktör IX mutasyonları daha farklıdır, ve ağır hemofili B'nin büyük delesyonlardan meydana gelmesi daha olasıdır.

Hemofili oluşmasına neden olan mutasyona uğramış pıhtılaşma faktör genleri, plazmada dolaşan hatalı ve fonksiyonel olmayan proteinleri kodlayabilirler. Bu genler, immünoassay'de (immüno serolojik yöntem) normal seviyelerde görülebilirken, fonksiyonel tahlillerde görülmez.

İki genin birden mutasyonu çok ender olmakla birlikte dünya literatüründe iki ailede her iki hemofili birden tanımlanmıştır [4, 5]



Şekil 1 – Hemofili hastalığının mendeliyen kalıtım şeması

Hemofili hastalığının patofizyolojisini anlamak için hemostaz sistemini bilmek gerekir.

2.1.2.1.Hemostaz

Kan, organizmada kapalı bir kanallar sistemi içinde dolaşan bir dokudur. Dolaşım kanı, plazma denen sıvı bir ortam içinde süspansiyon halinde bulunan şekilli elemanlardan meydana gelmektedir. Metabolizma, hormonlar yoluyla hücresel iletişim, gaz transportu ve immün savunma da dahil pek çok fizyolojik olayda kilit rol oynamaktadır. Normal bir kişide ortalama olarak kilogram başına 70ml kan bulunmaktadır (70ml/kg). [6, 7]

Kan hacminin yaklaşık %50-60 'ı sıvı, geri kalan kısmı ise hücrelerden oluşmaktadır. Plazma denilen sıvı bileşenin yaklaşık olarak %90 'ı sudan; geri kalan %10 'luk kısmı ise glukoz, aminoasitler ve diğer metabolitler, iyonlar, hormonlar ve çeşitli proteinler tarafından oluşmaktadır. Serum; koagülasyon faktörleri ve fibrinojen uzaklaştırıldıktan sonra plazmanın geriye kalan kısmıdır. [6, 8]

Kan, görevi olan fizyolojik olayları yerine getirebilmek için damar sisteminde non koagüle olup akışkan kalmalıdır. Damar sisteminin kasılabilir olması, göğüs boşluğundaki negatif basınç (emici güç), kalbin pompalama gücü ve venöz damarlarda kanın geri dönmesini engelleyen kapakçıklar buna katkıda bulunan etmenler olarak sayılabilir. Damar duvarında bulunan elastin; damarın esnekliğini, beden hareketleri ve kalbin pompalama kuvvetiyle uyumu sağlar, düz kaslar uyarıya göre kasılırlar (vazokonstriksiyon). Damarın iç yüzeyinde, endotel hücrelerinin oluşturduğu kaygan yüzey de kanın akışında önemli bir rol oynar. [6, 9, 10]

Hemostazın en basit tanımı, kanamanın durdurulması şeklinde yapılabilir. Kan damarlarındaki olası bir yaralanma, koagülasyon sisteminde bir takım reaksiyonların oluşumuna ve sonuçta kan pıhtısı gelişimine neden olur. Böylelikle, yara yeri onarılır ancak damar duvarının devamlılığını sağlamak amacıyla da daha önceden oluşan pıhtı fibrinolitik mekanizma tarafından çözünmeye başlar. [11]

Damar duvar yaralanmasından kısa bir süre sonra kanamayı durdurmak amacıyla o bölgede vazokonstriksiyon oluşur. Bu süreç içerisinde trombositler, von

Willebrand faktörü (vWF) aracılığı ile damar duvarındaki bulunan subendotel tabakasındaki tip-IV kollajene yapışarak bir köprü oluştururlar ki bu olaya trombosit adhezyonu adı verilir.

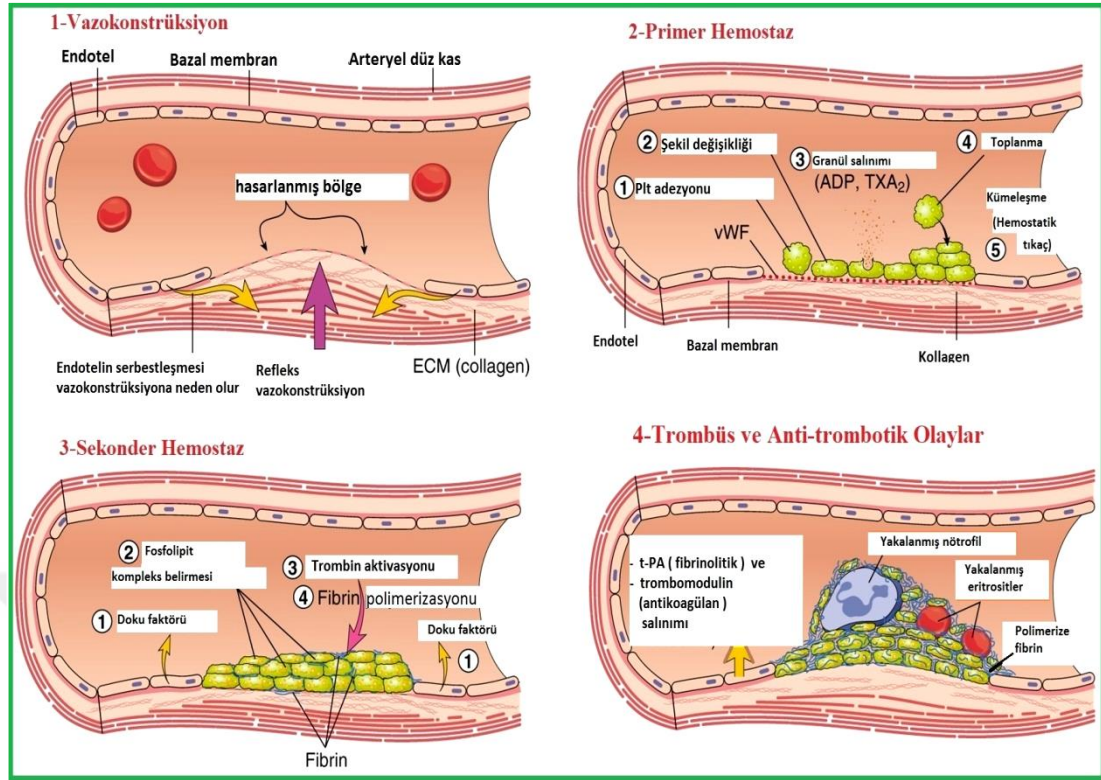
Endotel hücreleri tarafından salınan bazı maddeler, daha sonra trombositlerin küme oluşturmaya neden olur ve bu olayda trombosit aggregasyonu olarak bilinir[12]. Vasküler hasarın olduğu alanda endotelin antitrombotik özellikleri kaybolur ve subendotelyal damar duvarının trombojenik bileşenleri dolaşmakta olan kan ile temasa geçer. Sonuçta trombosit ve fibrinden oluşan bir hemostatik tıkaç vasküler hasarın olduğu bölgeye yerleşir. Trombositlerin aktivasyonu ve fibrin oluşumu kendiliğinden ve hızla gerçekleşen bir süreç olup hemostazı doğrudan etkilemektedir. Bunun ardından tromboliz ile vasküler yapının tamiri ve tıkalı alanın tekrar kanalize olması gerçekleşir. Tüm bu öncül olaylar sonucunda, hasarlanan damar duvarında trombosit tıkaçı oluşmasına birincil hemostaz adı verilmektedir. Bu olayın gerçekleşmesinde yukarıda da tartışıldığı üzere; damar duvarı, endotel hücreleri, vWF ve trombositler rol oynar. Ancak şunu da unutmamak gerekir ki, birincil hemostazla oluşan trombosit tıkaçı genelde zayıf bir tıkaç olarak bilinir. Olay sürecinde gerek damar duvarına çekilen monositlerden ve gereksede yaralanan endotel hücrelerin yüzeyinden doku faktörü (DF, Faktör III, Trombokinaz, CD 142) salgılanır[4, 13, 14].

Dolaşımdaki faktör VII kolaylıkla bu bölgeye gelir ve daha sonra doku faktörü tarafından bağlanarak aktive edilir (FVIIa). Doku faktörü tarafından bağlanarak aktive olan faktör VII'nin (FVIIa) enzimatik aktivitesi faktör VII'ye karşın birkaç bin kez daha fazladır. FVIIa'da görülen bu patlama, koagülasyon kaskadındaki birtakım enzimatik reaksiyonların gerçekleşmesine ve sonuçta da fibrin oluşumuna neden olur[15]. Koagülasyon kaskadının hemen her basamağında birbirine benzer reaksiyonlar oluşur. Başlangıçta bir enzim, bazı kofaktörler tarafından katalize edilerek, inaktif bir enzimi (zimojen) aktive eder ve yeni bir enzim oluşturur. Yeni oluşan bu enzim daha sonra kendisinin kofaktörüne bağlanarak diğer bir zimojeni aktive eder. Enzimlerin bu şekilde birbirlerini yukarıdan aşağıya doğru aktive etmeleri olayına koagülasyon kaskadı adı verilmektedir. Son oluşan enzim trombin olarak bilinir ve bu da fibrinojen molekülünden dört fibrinopeptidi

(ikişer tane fibrinopeptid A ve B) ayırarak fibrin monomerlerinin ortaya çıkmasına neden olur ve bunun sonucunda jel şeklinde solubl fibrin oluşur. [16, 17]

Yeni oluşan soluble fibrin, fazla dayanıklı olmadığından kolayca çözünebilir. Faktör XIII (fibrini stabilize edici faktör); fibrin monomerlerini, fibrin polimerlerine çevirerek pıhtıyı stabil hale getirir ve buna da insoluble fibrin adı verilir. İşte bu süreçteki pıhtı oluşumuna da ikincil hemostaz adı verilmektedir. Bu olayın gerçekleşmesinde; plazma koagülasyon faktörlerine, fosfolipid yüzeye (trombositler) ve kalsiyuma gereksinim vardır. Sekonder hemostaz sistemi başlıca koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerden oluşur. Bu olaylar değişik plazma proteinleri ile düzenlenir. 1964 yılındaki kaskad hipotezine göre Faktör XII nin aktive olması ile başlayan kontakt (intrinsek) yol ve subendotelyal bölgeden açığa çıkan TF ile başlayan doku faktörü (ekstrensek) yolundaki reaksiyon dizileri sonucunda iki yolun son ürünleri Faktör X 'un aktivasyonunu sağlar ve bundan sonra ortak olarak devam eden yol, trombin ve fibrin oluşumu ile biter. (Şekil 2) [16, 18-20]

Fibrin pıhtısı, daha önce yaralanan damar duvarında oluşan zayıf trombosit tıkacı (birincil hemostaz) üzerinde adeta bir harç etkisi gösterek onu sıvar ve güçlendirir ve aynı zamanda, fibroblastların zedelenen damar duvarını tamir etmeleri için de bir iskele oluşturur. Hemostatik trombosit plağını sağlamlaştıran fibrin, güçlü proteaz enzim olan trombinin etkisi ile eriyik haldeki plazma fibrinojeninden oluşur. Fibrin ağı, faktör XIII etkisi ile kovalent çapraz bağ oluşturarak sağlamlaşır. Oluşan fibrin, daha sonra bir grup enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalanır ki buna da fibrinoliz adı verilir. Fibrinoliz, daha fazla pıhtı oluşumunu önlediği gibi hemostaz için gerekli olmayan pıhtıları da ortadan kaldırır. [4, 21]



Şekil 2-Hemostaz ve basamakları [22]

2.1.2.1.1 Koagülasyon Sisteminde Klasik ve Yeni Anlayışlar

Klasik anlayış, koagülasyon kaskadında birbirinden bağımsız iki farklı yol olarak tanımlar; intrinsek yol ve ekstrinsek yol. Bu iki yol FX 'un aktiflenmesi noktasında birleşir ; FX 'dan fibrin oluşumuna dek devam eden olaylar bütününe de ortak yol adı verilir. Günümüzde artık tek bir koagülasyon yolu olduğu bilinmektedir. Ancak koagülasyon kaskadı incelenirken kullanılan iki temel testi (PT, PTT) daha iyi anlayabilmek ve yorumlayabilmek için bu iki yolu bilmek gereklidir [23].

Intrinsek yol Hageman faktör (faktör XII) aktivasyonu ile, ekstrinsek yol ise doku faktörleri ile başlar. Sonuçta her iki yol da faktör X'u aktive ederek ortak yoldan stabil pıhtı oluşumunu sağlar. Aslında sistem pek çok noktada birbiri içine geçen, birbirini tetikleyen ve inhibe eden şekliyle aynı anda tek bir sistem şeklinde çalışır. Gerçekten koagülasyon olası bir reaksiyonlar zincirinden çok bir patlama olarak gerçekleşir. Sistemin pek çok noktada birbirine geçmiş yapısı aynı zamanda onun daha iyi kontrol edilebilmesini de sağlar. [24]

Tablo 1 – Kan koagülasyon faktörleri [25-27]

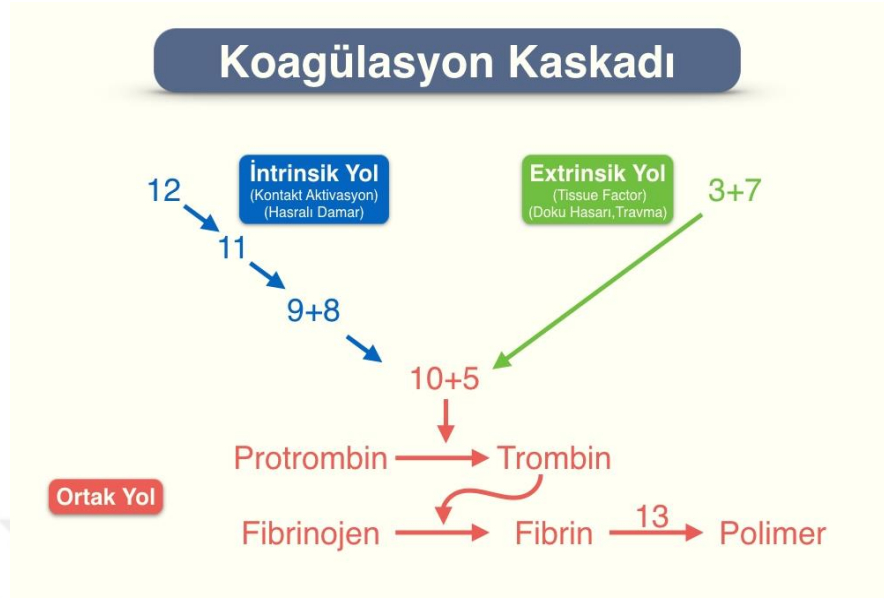
Faktör Numarası	Adlandırma	Üretim Yeri	Yarı Ömrü	Fonksiyon-Aktivite	Yolak	Molekül Ağırlığı (Da)
I	Fibrinojen	KC	72-96 saat	Substrat	İkisi de	340.000
II	Protrombin	KC	60 saat	Serin proteaz	İkisi de	72.000
III	Tromboplastin (Doku faktörü)	Doku Hücreleri			Ekstrinsik	
IV	Kalsiyum iyonu (Ca++)	Plazma			İkisi de	
V	Proakselerin (labil faktör)	KC	12-16 saat	Kofaktör	İkisi de	330.000
VI	Akselerin	İnternasyonal hemostaz komitesi tarafından kaldırıldı				
VII	Prokonvertin	KC		Serin proteaz	Ekstrinsik	48.000
VIII (Ag)	VWF	Endotel		Kofaktör	İntrinsik	800.000
VIII (C)	Faktör VIII koagülantı	KC		Kofaktör	İntrinsik	280.000
IX	Christmas faktör	KC	24 saat	Serin proteaz	İntrinsik	54.000
X	Stuart faktör	KC	48-72 saat	Serin proteaz	İkisi de	59.000
XI	Plazma tromboplastin	KC	48-84 saat	Serin proteaz	İntrinsik	160.000
XII	Hageman faktör	KC	48-92 saat	Serin proteaz	İntrinsik	80.000
XIII	Fibrin stabilize faktör	KC,Kİ	72-120 saat	Transamidaz	İkisi de	320.000
HMWK	Fitzgerald faktör	KC	120 saat	Kofaktör	İntrinsik	110.000
Prekallikrein	Fletcher faktör	KC		Serin proteaz	İntrinsik	85.000

Endotel hasarı veya enflamasyon ile açığa çıkan doku faktörü veya kolajenin aktiflediği faktör XII ile koagülasyon sistemi tetiklenir. TF daha sonra faktör VIIa ile etkileşime girerek faktör IX ve X'u aktive eder. Faktör Xa da protrombinden az miktarda trombin oluşturur. Koagülasyonun yayılması; trombinin tekrar tekrar faktör XI, IX, V ve VIII'i aktive etmesiyle gerçekleşir. Trombin ayrıca trombositlerin agregasyonunu ve aktivasyonunu da uyarır. Her seferinde sistemde tekrar tekrar aktiflenen ve çoğalan koagülasyon faktörleri çok fazla miktarda protrombinden trombin oluşturur. Sonuç olarak, trombin plazma proteinlerinden fibrinojeni fibrine dönüştürür. Ayrıca bu sırada trombin faktör XIII'ü aktifleştirerek fibrin lifçikleri ağı ile istenen stabil pıhtıyı oluşturur [24, 28, 29]

Hemostatik denge için yeterli koagülasyonun sağlanması kadar sonlandırılması da önemlidir. Kan akışı, karaciğer metabolizması, dolaşımdaki endojen antikoagülanlar ve endotel kökenli moleküller, koagülasyon sisteminin durdurulmasında rol oynar. Kan dolaşımı ile ortamdan uzaklaştırılan aktive olmuş faktörler, karaciğer tarafından hızla kandan temizlenir. [30]

Kanda prokoagülanlardan daha fazla endojen antikoagülanlar mevcuttur. Koagülasyonu inaktive eden bu endojen antikoagülan maddeler; antitrombin III (ATIII), protein C, protein S ve doku faktörü süreç inhibitörüdür (TFPI, Tissue factor pathway inhibitor). Sağlam endotel koagülasyon sisteminin durdurulmasında en önemli role sahiptir. Sağlam endotel pıhtı oluşumunun durdurulmasını ve endotel tamiri tamamlanmışsa fibrinin fibrinolizis ile yıkılmasını sağlar. Pıhtı oluşumu sağlam endotele ulaştığında endotel yüzeyine çıkan heparan benzeri molekül AT-III'ü aktive eder. Antitrombin III; karaciğerde üretilen ve vücut sıvılarında yaygın olarak bulunan güçlü bir antikoagülan maddedir ve koagülasyon sırasında oluşan serin proteazların başlıca inhibitörüdür[24, 31].

Antitrombin III tüm aktif faktörleri; faktör Xa, XIa, XIIa, IXa, trombin ve TF-VIIa kompleksini inaktive eder. Diğer yandan trombin endotel yüzeyinde bulunan ve spesifik 1 trombin (IIa) reseptörü olan trombomodülüne bağlanır ve protein C ve protein S'yi aktive eder. Aktive protein C de faktör Va ve VIIa gibi yardımcı faktörleri; etkisizleştirir. Böylece tüm aktif ve yardımcı faktörlerin inaktive edilmesi ile koagülasyon sistemi durdurulmuş olur[24, 32]



Şekil 3-Koagülasyon kaskadı basit anlatım [27]

Fibrinoliz olayı; plazminojenden oluşan plazmin ile fibrini bir arada tutan fibrin iplikçiklerinin parçalanmasıdır. Plazminojen pıhtı oluşumu sırasında fibrine bağlanan inaktif 1 dolaşım proteinidir. Plazminojen, endotelin ürettiği doku plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve temas faktörleri olan faktör XIa, XIIa, kinin ve kallikrein tarafından aktive edilerek plazmine dönüştürülür. Fibrine bağlı plazminojeni aktive etmede en etkili olan tPA'dır. tPA aynı zamanda fibrinolizin pıhtı oluşum yerinin ötesine geçmesini de önler [33, 34].

Pıhtılaşma yolunun direkt inhibitörleri PC, PS ve TPFI'dir. Bunlar genel olarak trombin oluşumunun azaltılması ve trombüs oluşumunun kontrolü açısından zorunludur.

Trombin endotel yüzeyindeki trombomodulin reseptörüne bağlanır, dolaşımdaki PC'yi aktiveleştirir. APC, FVa ve FVIIIa'yı enzimatik olarak parçalar ve fazla trombin oluşumu engellenir. PC'nin antikoagülan etkisi ile beraber antienflamatuvar ve antiapoptotik etkileri sitoprotektif etkiyi sağlar. PS, APC'nin kofaktörü olarak görev yapar. APC'nin aksine trombin-trombomodulin kompleksi, trombin tarafından aktiveleştirilen fibrinoliz inhibitörünü (thrombin activated

fibrinolysis inhibitor-TAFI) indükleyerek pıhtı oluşumunu arttırabilir. TAFI plazmin aktivitesini engeller[35]



Şekil 4- Koagülasyon kaskadı [27]

ATIII; serin proteaz olup trombin, FXa, FIXa ve FXIa 'ya karşı etkilidir. Endotelial hücreden salınan heparan sülfat ve eksojen heparin etkinliğini artırır. TFPI plazmada ve damar endoteli yüzeyine bağlı olarak bulunur. TFPI, FXa ve FVIIa-TF ile kompleks grup oluşturarak FX 'nün VII-TF tarafından daha fazla aktive edilmesini önler.

Fibrinolitik sistem trombüsün hasarlı bölgesinde sınırlı kalmasını ve daha sonra kan akımının sağlanması için pıhtının erimesi açısından etkin rol alır. Trombus oluşunca dolaşımdaki plazmonijeni içine alır ve fibrine bağlanır. Komşu sağlam endotelden salgılanan tPA, pıhtıdaki plazminojeni plazmine çevirir. En az 4 fibrinoliz inhibitörü mevcuttur.

PAI-1 'in tPA 'ya affinitesi yüksektir ve dolaşımdaki miktarda tPA 'dan fazla olduğundan bütün tPA 'ya bağlanır. Ayrıca plazmaya kaçan plazmin, α 2-anti-plazmin tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilir, bu reaksiyon hızlı ilerlediğinden jeneralize fibrinoliz engellenir. FXI ve FXIII aktivasyonu pıhtıyı daha sağlam bir hale getirir. FXIIIa fibrin zincirleriyle çapraz bağlanır ve α 2-plazmini de fibrine bağlayarak fibrinolizi engeller.

Kollajen teması ve TF salınması sonucunda oluşan trombin, trombosit-fibrin pıhtısının teşekkülünde ve idamesinde rol alır. Prokoagülan özelliğide olan trombin, FIX, FV ve FVIII 'i etkinleştirir, ek trombin oluşturur ve trombositlerin yaralanma bölgesinde toplanmasına yardım eder. Trombin fibrin oluşumunu başlatır ve ADAMTS13 'ü etkisiz hale getirirerek vWF multimerlerinin yıkımını önler. FXIII 'ü fibrin moleküllerine çapraz bağlanmak üzere etkinleştirerek fibrin pıhtısını stabilize eder. Trombin; trombomodulin ve komşu sağlam endotel hücrelerinden salgılanan heparan sülfatlarla birlikte trombosit tıkaçının kontrolsüz bir şekilde büyümesini önler. Doğal trombin inhibitörü ATIII genel dolaşımdaki trombini temizler, böylece yaygın damar içi pıhtılaşmasının önler.

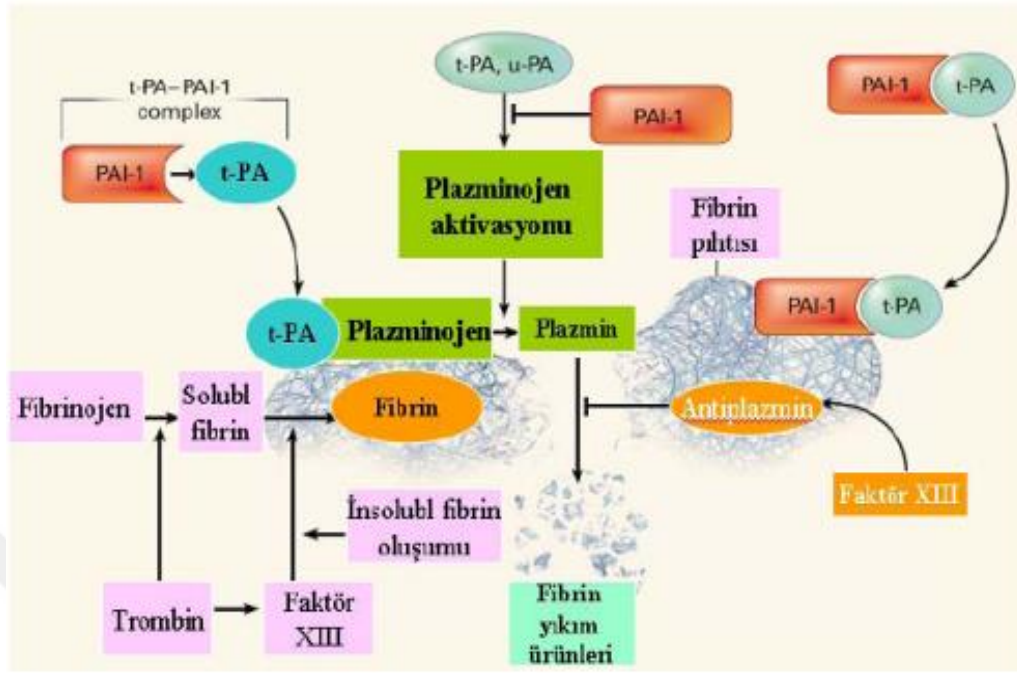
Fibrinolizin sonunda ortaya çıkan spesifik fibrin parçacıkları laboratuvar testi olarak kullanılır. Klinik olarak en özgün ve en sık kullanılanı, iki farklı fibrin molekülünden köken alan iki çapraz bağlanmış D kısımdan meydana gelen D-dimer parçacığdır. Dolaşımdaki D-dimer parçacığının bulunması aktif pıhtı döngüsünün olduğunun göstergesidir. Saptanmaması ise venöz tromboli ekartasyonu açısından kullanılır [36].

Tablo 2- Pıhtılaşma proteinleri [37]

Pıhtılaşmayı başlatanlar	Trombosit aktivatörleri, vWf, Tissur Faktör, PA-I, IL-1, Kollajen, Fibrinojen, Vazopressin, Adezyon molekülleri, Epinefrin, Serotonin, Plazmin. İmmun kompleksler, TXA2, PAF, FXIIa, Trombin
Faktörler (Pıhtılaşmayı sağlayıcılar)	Protrombin, Fibrinojen, Ca++, FV, FIX, FX, FXI, FXII, Fosfolipitler
Natür Antikoagülanlar	Protein C Protein S ve AT-III (KC'de) TFPI ve Trombomodülin (Endotelde) α 2-Makroglobin , Heparin Kofaktör II , Platelet aktivasyon inhibitörleri: NO, PGE2, PGI2, ADPase, ATP, Difosfohidrolaz, C1-Esteraz İnhibitörü
Fibrinolitik Kaskat	Plazmonojen, Plazmin , t-PA , Ürokinaz ,

Tablo 3-Phtılaşma faktörlerinin sınıflandırılması [38-40]

K vitaminine bağımlı olanlar	Faktör II (Protrombin) Faktör VII Faktör IX	Faktör X Protein C Protein S
Trombine duyarlı olanlar	Faktör I (fibrinojen) Faktör V	Faktör VIII Faktör XIII
Kontakt faktörleri	Faktör XII Faktör XI	HMWK Prekallikrein
Fosfolipitler ve Kalsiyum iyonları		
Koagülasyon inhibitörleri		



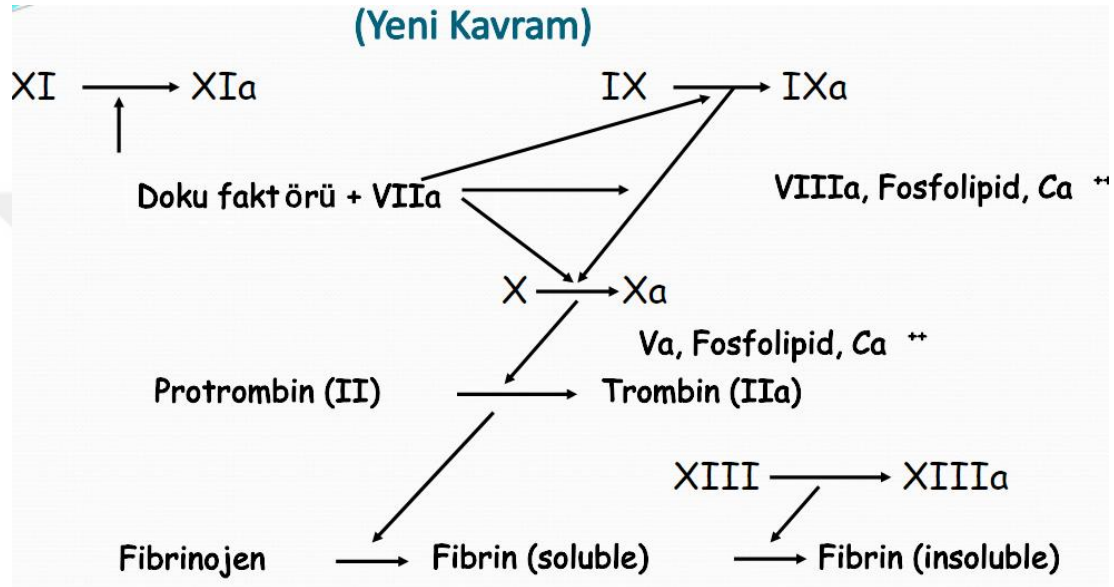
Şekil 5- Fibrinolitik sistemin ana bileşenleri

Yeni anlayışa göre ise koagülasyon kaskadını başlatan ilk adım vasküler endotel hücrelerinin zedelenmesini takiben subendotelial dokudan doku faktörünün (TF) 'nin dolaşıma geçerek FVIIa ile kompleks oluşturmasıdır. TF-FVIIa kompleksi daha sonra enzimatik olarak FX 'u FXa 'ya, FIX 'u FIXa 'ya ve FXI 'i FXIa 'ya çevirir. FX 'nun FXa 'ya dönüşmesi koagülasyon kaskadının başlamasında önemli bir basamaktır. Vasküler endotelden salınan TFPI hızla TF-VIIa-Xa kompleksini inaktive eder. TF-VIIa kompleksinin invivo olarak başlıca görevi FIX 'un FIX 'a aktive edilmesidir; FIXa daha sonra FX' u, FXa' ya çevirir [23]

Koagülasyon kaskadında FX 'nun ve protrombinin aktivasyonu klasik yoldaki gibi anahtar role sahiptir, çünkü hem FXa 'nın hemde trombinin önceki basamaklar üzerine etkisi vardır. FXa, FVII 'yi aktive eder ve dolaşıma TF ile birlikte kompleks oluşturmak üzere daha fazla FVIIa verilmesini sağlar. Trombin FV 'i, FVa 'ya ve FVIII 'i, FVIIIa 'ya çevirir. Aynı zamanda FXI 'in, FXIa 'ya ve FXIII 'ün, FXIIIa 'ya dönüşümünü de kolaylaştırır. Trombin ayrıca güçlü bir trombosit agonistidir. FX, FIXa-FVIIIa-fosfolipid ve kalsiyumdan oluşan bir kompleks

tarafından aktive edilir. Protrombin ise FXa, FVa, fosfolipid ve kalsiyumun oluşturduğu bir kompleks tarafından aktive olur.

Trombin kaskadın sonunda fibrinojenden iki küçük peptid ayırarak (fibrinopeptid A ve B) fibrinojeni fibrin monomerlerine çevirir. Fibrin monomerleri kendiliğinden polimerize olarak çözünür fibrin polimerlerine dönüşür. FXIIIa, fibrin polimerlerini çapraz bağlarla stabilize eder ve sıkı fibrin tıkaçının oluşumunu tamamlar [23].



Şekil 6- Koagülasyon kaskadı yeni anlayış

2.1.2.2. Koagülasyon Testleri ve Klinik Kullanımı

Hemostatik sistemin işleyişini temel olarak bilmek, koagülasyon testlerinin doğru yorumlanması için gereklidir. Normal şartlar altında, trombositler ve koagülasyon faktörleri inaktif durumdayken, kan damar içinde serbest olarak akar. Ancak vasküler hasar olduğunda, genel olarak primer ve sekonder olarak ayrılabilen hemostatik sistem aktive olur.

Primer hemostaz; (1) vazospazm, (2) vWF aracılı trombosit adezyonu ve (3) trombosit aktivasyonu ve agregasyonundan oluşur. Sekonder hemostazda ise doku faktörü açığa çıkar ve koagülasyon yolağını aktifler, böylece hemostatik fibrin tıkaçı oluşur. Ancak bu iki ayrı sistemin in vivo ortamda iç içe fonksiyon gösterdiğini akılda bulundurmak gerekir. Örneğin, fibrin oluşumu için fibrinojeni parçalayan anahtar enzim olan trombin aynı zamanda güçlü bir trombosit agrege edici ajandır. Yine

trombosit aktivasyonu agregasyonu sağlarken, bazı koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu için de anyonik membran fosfolipidlerini açığa çıkarır. Her bir bölümün veya her ikisinin birden anormallikleri kanama bozukluğuna neden olabilir. Koagülasyon testleri açıklanamayan kanama varlığında, rutin tarama testleri sırasında saptanan anormal bir test sonucunun açıklanması amacıyla veya antikoagülan tedavinin takibi için yapılır. Genellikle hasta ve aileye ait ayrıntılı öykü, kanama semptomlarının tipi ve fizik muayene hemostatik bozukluğun yeri hakkında yeterli ipuçları sağlar ve yapılacak testleri yönlendirir.

Kanama yatkınlığının incelemesi için değişik noktaları göz önünde bulundurmak gerekir;

1. Klinik olarak şüphelenilen kanama yatkınlığının araştırılması: İnceleme öykü ile başlar. Öykü kazanılmış veya doğumsal bir bozukluğa yönlendirebilir. Yine primer veya sekonder hemostaza ait bir bozukluğu düşündürebilir. Eğer kanama öyküsü veya aile öyküsü belirleyici ise spesifik testler yapılmalı ve sadece tarama testleri ile yetinilmemelidir.

2. Anormal bir birinci basamak testinin araştırılması: Birinci basamak testte saptanan bozukluk, ileri testler için yönlendirici olacaktır.

3. Akut bir hemostatik bozukluğun araştırılması: Bu durum çoğu zaman akut bir hastada veya cerrahi sırasında veya sonrasında gerekli olur. Araştırma genellikle disemine intravasküler koagülasyon (DİK) veya daha önce saptanamamış olan bir bozukluğun teşhisine yöneliktir. Olay öncesine ait koagülasyon taramasının varlığı ve ayrıntılı sorgulama tanı için yönlendirici olabilir [41]

2.1.2.2.1. Trombosit Testleri

Trombosit sayımı ve periferik yayma: Tam kan sayımında trombositopeni trombosit sayısının $150.000 /mm^3$ altında olmasıdır.

Düşük trombosit sayıları saptandığında periferik yayma ile doğrulanmalıdır. Parmaktan yapılan yaymada kümelerin varlığı veya yokluğu yanı sıra, trombositlerin şekilleri ve yapısı da değerlendirilir. Glanzmann trombastenisinde trombosit sayısı normal sınırlardadır ancak küme görülmez. Bernard-Soulier sendromunda ise trombosit sayısı azalmıştır ve trombositlerde şekil bozuklukları mevcuttur.

Psödotrombositopeni düşünüldüğünde EDTA'lı tüpe alınmış kandan yapılan periferik yayma değerlendirilir; antikoagülanlı kanda küme saptanması tanıyı doğrular. Trombositlerin yanı sıra eritrosit ve granülositlerdeki bulgular da trombositleri etkileyen kalıtsal veya kazanılmış hastalıklara ait ipuçları verebilir [41]

Trombosit Fonksiyon Testleri :Trombosit sayısı normal iken kanama zamanının uzun olması trombosit fonksiyonlarında bir problemi gösterir. Trombosit fonksiyon anormalliklerinin tanısında trombosit agregasyon çalışmaları kullanılır. Trombosit zengin plazmada veya tam kanda çalışılabilir. Kullanılan agonistler genellikle kollajen, ADP, epinefrin, arasıdonik asit ve ristosetindir. Örneğin, Glanzmann trombastenisi olan hastalardaki trombositler ristosetin hariç tüm diğer agonistlere karşı genel bir yanıt eksikliği gösterirler. Von Willebrand hastalığı veya Bernard-Soulier sendromu olan hastalar ise, sadece ristosetine karşı yanıt eksiliği içerirler. Aspirinin etkileri arasıdonik asit ve kollajen tarafından indüklenen agregasyon üzerinde belirgindir. Epinefrin veya adenosin difosfatın uyardığı agregasyonda sekonder agregasyon dalgası bulunmayan hastalarda bir sinyalleme defekti veya depolama havuzu defekti olabilir [41-43]

Platelet Function Analyzer (PFA-100), Kanama bozukluklarının tanısında ve antiplatelet tedavinin takibinde kullanılan yarı otomatik cihazdır. Sitratlı kanın agonistle kaplanmış yüzeylere yapışması esasına dayanır ve bu yüzeyde yer alan deliğin “kapanma zamanını” ölçer.

Çeşitli kartuşlar değişik durumlarda kullanılabilir. Kartuşların membranı agonist (kollajen-epinefrin veya kollajen-ADP) ile kaplıdır. Bu membranın ortasında ise bir delik bulunur. Trombositler bu delikten yüksek akım hızı ile geçerler. Cihaz trombositlerin bu membrana yapışıp, agregate olup ve daha sonra da açıklığın tıkanması için geçen kapanma zamanını ölçer. Bu cihaz antikoagülan ilaç kullanımına bağlı durumlar ile daha ağır fonksiyon bozukluklarının ayrımını yapabilmektedir. Normal sonuç daha pahalı olan trombosit fonksiyon testlerinin yapılmasına olan gereksinimi ortadan kaldırmaktadır. Ancak PFA-100, in vivo bir test olan kanama zamanı gibi vasküler fonksiyonu değerlendirememektedir. PFA-100 standart agregasyon ile karşılaştırıldığında ilaçlara bağlı durumlar, von willebrand hastalığı ve glanzmann trombastenisi tanısında hassasiyeti yüksektir [41, 44].

2.1.2.2.2. Kanama Zamanı

Her ne kadar bu test, damar duvarı ile trombosit etkileşmesini değerlendirmede kullanılan bir tarama testi olarak bilinirse de klinikte inanılabilirliği oldukça şüphelidir. Sensitivitesi ve tekrarlanabilirliği oldukça düşüktür. Bunun nedeni de, bu testin sadece sayısal ve kalitatif trombosit fonksiyonlarını gösteren bir test olmaması ve aynı zamanda damar duvarının bütünlüğü ve derinin kalitesi ile de çok yakından ilişkili olmasıdır.

Kanama zamanı ilk kez Duke tarafından 1910 senesinde keşfedilmiştir ve test kulak memesi kullanılarak uygulanmıştır . Daha sonraları bu test, Ivy tarafından ön kolun volar yüzü kullanılarak yapılmaya başlanmış ve daha sonrada standartize edilmiştir. Test, tansiyon aletininin monşonu üst kola takıp 40 mm Hg'ya şişirildikten sonra ön kolun volar yüzeyine tek kullanımlık ve içten yaylı bir aletle standart bir çift insizyon yapılarak başlatılır. Her iki insizyondaki yara dudaklarından akan kan, kanama durana dek her 30 saniyede bir filtre kağıdına emdirilir. Kanamanın durduğu an kanama zamanı olarak değerlendirilir. Sonuç olarak ise, her iki insizyon yerinden saptanan değerlerin ortalaması verilir. Ancak yapılan çalışmalar, genel cerrahi veya kardiyak bypass cerrahisinden, karaciğer ve böbrek biyopsisinden önce kanama riskini kestirmede herhangi bir değerinin olmadığını göstermiştir .

Kanama zamanı aşağıdaki durumlarda uzar :

- Trombositopeniler
- Kalitatif trombosit bozuklukları
- von Willebrand hastalığı
- Glanzman trombastenisi
- Bernard Soulier sendromu
- Birincil damar duvarı bozuklukları
- Asipirin, NSAİİ gibi ilaçların kullanımı [45]

2.1.2.2.3. Protrombin Zamanı (PTZ)

Bu test, sitratlı plazmaya tekrar kalsiyum eklenerek ve ortama tromboplastin (doku faktörü) ilavesi ile yapılır. Genelde, ektrensek ve ana yoldaki bozuklukları taramada kullanılan bir testtir. Bunlar arasında faktör VII, X, V, II (protrombin) ve fibrinojeni (I) sayabiliriz. Normal değeri 10-15sn 'dir .Faktörlerden üçü (faktör VII, X ve protrombin) K vitamini bağımlı faktörlerdir ve kumadin benzeri ilaçlarla baskılanabilirler. Böylece PT testi varfarin benzeri ilaçların yaptığı antikoagülasyonun düzeyini değerlendirmek için kullanılır

Protrombin zamanının yardımcı olduğu durumlar aşağıdaki gibi özetlenebilir;

- K vitamini eksikliği
- Karaciğer hastalıkları
- Yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP)
- Varfarin izleminde

PTZ, mutlaka hasta ve normal kan örneklerinde çalışılmalıdır. Bu, laboratuvarlar arasındaki görülen farklı okuma değerlerini ortadan kaldıracağı gibi aşağıda görüldüğü üzere protrombin zamanının değişik şekillerdeki incelenmesine de fırsat verecektir. Normalde; PZ 10-13 saniye arasında değişir. Eğer PZ normalden 3 saniye uzun ve İNR 1.5' tan daha fazla ise nedeni mutlaka araştırılmalıdır.[45-47]

2.1.2.2.4. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Bu test, sitratlı plazmaya tekrar kalsiyum eklenerek ve ortama doku faktörü içermeyen tromboplastin (parsiyel tromboplastin) ve negatif yüklü bir madde (ör. Selit, kaolin, silika) konarak yapılır. Bu ortam kontakt faktör aktivasyonuna neden olarak pıhtılaşmayı intrinsek yoldan başlatır . Bu test genelde intrinsek ve ana yoldaki anormallikleri taramada kullanılır. Bunlar arasında aşağıdaki testleri sayabiliriz:

- Prekalikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK)
- Faktör XII, XI, IX, VIII, X ve V
- Protrombin (II) ve fibrinojen (I)

aPTZ, Faktör VII ve XIII eksiklikleri dışında tüm diğer koagülasyon faktörlerinin eksikliğini ölçen bir testtir. Normal aPTZ değeri, bu yollardaki

koagülasyon faktörlerinin en azından % 30 düzeyinde olduğunu gösterir. Heparin aPTZ'yi uzattığından, hemofili hastalarının tanı ve takibinin yanı sıra heparin tedavisi gören kimselerde onu monitorize etmede de kullanılmaktadır [48]. Terapötik değerler, aPTZ'nin orijinal değerinden 1.5-2.5 kat artmasıyla anlaşılır. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH), aPTZ'yi uzatmaz ancak kandaki varlıkları anti-Xa aktivitesi ile gösterilebilir. aPTZ'yi uzatan diğer bir durum ise kandaki inhibitörlerdir. Bunlar spesifik olabildiği gibi (ör. Faktör VIII inhibitörleri), non-spesifik de olabilirler (ör. Lupus antikoagulanları ve/veya antifosfolipid antikorları).

aPTZ'nin normal sınırları genelde 28-34 saniye arasında değişmektedir. aPTZ yöntemleri, INR'de olduğu gibi standartize edilmediğinden değişik reaktif ve aletler kullanıldığında test sonuçlarında farklılıklar görülebilir [45, 48]

2.1.2.2.5. Uluslararası Normalleştirilmiş Oran [International Normalized Ratio (INR)]

INR, tromboplastin sensitivitesini hesaba katarak hasta PT test sonucunun matematiksel bir dönüştürme işlemidir ve PT sonuçları INR olarak rapor edilir. Farklı tromboplastinler kullanılarak elde edilen PZ sonuçlarının karşılaştırılmasındaki güçlükler nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1977'de tromboplastin için uluslararası bir referans preparatı (International Reference Preparation: IRP) oluşturmuştur. 1983 yılında ise, PT standardizasyonu için Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio= INR) esasına dayanan bir model tanımlamıştır (World Health Organ Tech Rep 1993) Bu yöntemde PZ sonuçları INR olarak rapor edilmektedir.

$INR = \frac{PZHasta}{PZOrtalama Normal ISI[49]}$. Sonuçların INR şeklinde rapor edilmesinin en önemli avantajı bütün laboratuvarlar arasında standart ve bütünlük sağlayarak hastalara daha iyi bir antikoagulan tedavisi uygulamasını sağlamasıdır. Normal INR değeri 1 'dir [44, 49].

2.1.2.2.6. Trombin Zamanı

Bu test, pıhtılaşma sisteminin son basamağındaki fibrinojenin, fibrine dönüşüm süresini ölçer. Testin ölçümü, sitratlı plazmanın, bovin veya insan trombinini kullanılarak tekrar kalsifiye edilmesi ile yapılır. Kullanılan trombinin yoğunluğuna göre referans aralıkları 15-20 sn, 20-25 sn olabilir Trombin zamanının uzadığı durumlara örnek olarak verilebilecek durumlar :

-Heparin ve direkt trombin inhibitörlerinin (Lepirudin, Argatroban) kullanımını

-Hipofibrinojenemi (400 mg/dL)

-Trombin inhibitörleri (testte insan trombini kullanılırsa uzama saptanmayabilir)

-Fibrin polimerizasyonunun inhibitörleri (fibrin yıkım ürünlerinin varlığı, paraproteinler, amiloid, dekstran)[44, 45]

Pıhtılaşma Testlerinin Değerlendirilmesi

Koagülasyon testleri kanama diyatezi olan hastaya yaklaşımda ilk basamaklarda kullanılıyor olsa da ,heparin veya varfarin kullanan hastaların efektif tedavi alıp almamalarını takip etme konusunda da büyük fayda sağlamaktadırlar.

PZ ve aPTZ'si normal fakat klinikte belirgin kanaması olanlarda aşağıdaki durumlar düşünülmelidir:

- Trombositopeni

- İşlevsel trombosit bozuklukları

-Hafif von Willebrand hastalığı

-Vasküler bozukluklar

-Faktör XIII eksikliği

-Hereditör hemorajik telanjiektazi ve kalıtsal damar duvarı (kollajen) bozuklukları (Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu)

Sadece protrombin zamanının (INR) uzadığı durumlar: Bu durum genelde problemin ekstresek yolda olduğunu gösterir. Protrombin zamanının uzadığı durumlar ise aşağıdaki gibi özetlenebilir:

-Faktör VII eksikliği (doğumsal, varfarin kullanımı, karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği)

-Faktör VII inhibitörleri (nadir)

Sadece aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzadığı durumlar: Budurum genelde problemin intrinsek yolda olduğunu gösterir.

aPTZ'nin uzadığı durumlar ;

-Faktör VIII, IX, XI eksiklikleri (doğumsal veya edinsel)

- Faktör VIII, IX, XI inhibitörleri
- Faktör XII, Prekalikrein, YMAK eksiklikleri (klinikte kanama görülmez)
- Heparin kullanımı
- Lupus antikoagülan ve/veya antifosfolipid antikorların varlığı

Hem aktive parsiyel tromboplastin zamanının ve hem de protrombin zamanının (İNR) birlikte uzadığı durumlar: Bu durum genelde problemin ana yolda olduğunu gösterir. Bunun nedenleri ise aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Faktör II (protrombin), V ve X eksiklikleri (doğumsal, karaciğer hastalığı, YDP, aşırı antikoagülasyon)
- Faktör II (protrombin), V ve X antikorları
- Eğer PZ ve aPTZ'nin yanı sıra TZ de uzamışsa, trombin zamanı altında yukarıda anlatılan bozuklukları düşünmek gerekir [45]

Bazı özel durumların; PZ, aPTZ, kanama zamanı ve trombositlerle olan ilişkileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir .

Tablo 4- Bazı özel durumların koagülasyon testleri ve trombositlerle ilişkisi [45]

Koşul	PZ	aPTZ	Kanama Zamanı	Trombositler
K vitamini eksikliği	Uzun	Uzun	Normal	Normal
Varfarin tedavisi	Uzun	Uzun	Normal	Normal
YDP	Uzun	Uzun	Uzun	Azalmış
vWH	Normal	Uzun	Uzun	Normal
Hemofili	Normal	Uzun	Normal	Normal
Asetil salisilik asit	Normal	Normal	Uzun	Normal
Trombositopeni	Normal	Normal	Uzun	Azalmış
Karaciğer hastalığı- erken	Uzun	Normal	Normal	Normal
Karaciğer hastalığı- geç	Uzun	Uzun	Uzun	Azalmış
Üremi	Normal	Normal	Uzun	Normal
Afibrinojenemi	Uzun	Uzun	Uzun	Normal
Faktör V eksikliği	Uzun	Uzun	Normal	Normal
Faktör X eksikliği	Uzun	Uzun	Normal	Normal
Glanzman Trombastenisi	Normal	Normal	Uzun	Normal
Bernard-Soulier sendromu	Normal	Normal	Uzun	Azalmış

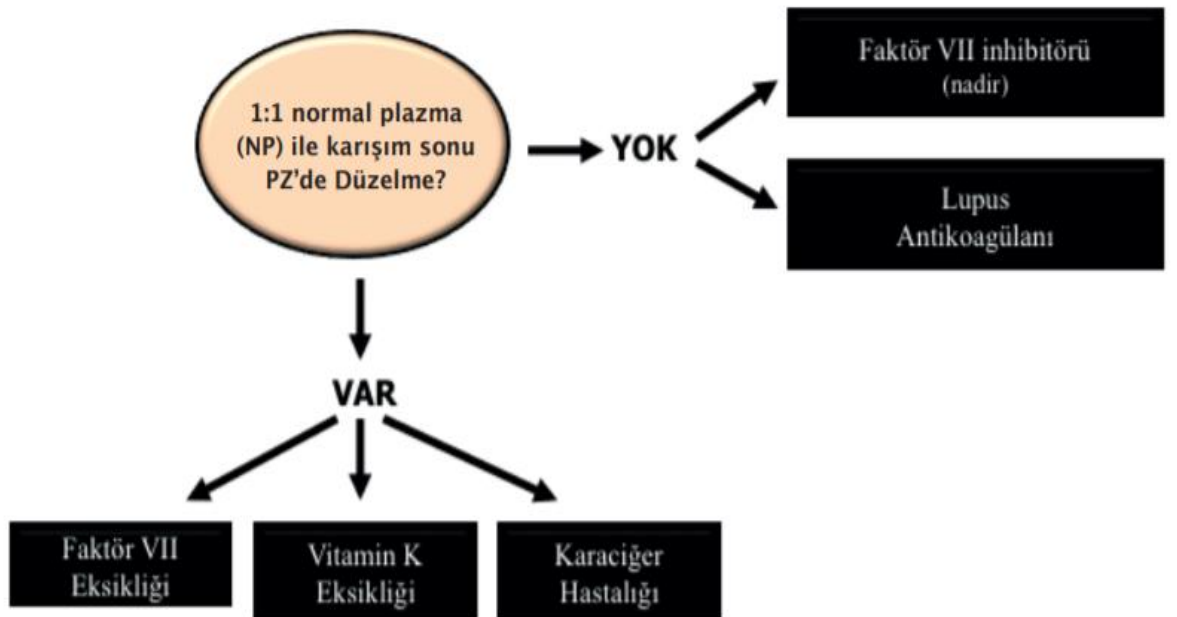
Tarama testlerinde alınan normal sonuçlar birçok kanama diatezinin ekarte edilmesinde yardımcı olur. Ancak, unutmamak gerekir ki, tarama sürecinde bazı kural dışı nedenler de olabilir. Bunların arasında; Faktör XIII eksikliğini, hafif von Willebrand hastalığını, hafif Faktör XI eksikliğini (hastanın genelde kanaması yok ancak cerrahi girişimlerden sonra görülen kanamalar) ve ender görülen fibrinolitik sistemi kontrol eden faktör eksikliklerini sayabiliriz. PT ve aPTT 'de uzama olması için koagülasyon faktörlerinde % 70 azalma olması gerektiğinden eğer hastanın kanama öyküsü pozitif ise, PT ve aPTT 'nin normal olmasına karşın bazı koagülasyon faktör aktivitelerinin direkt olarak ölçülmesinde büyük yarar vardır [50]

Karışım çalışması: Pıhtılaşma testlerinde bozukluk saptandıktan sonra bunların nedenlerinin araştırılması zorunludur. Bu sorunu en iyi şekilde çözen test

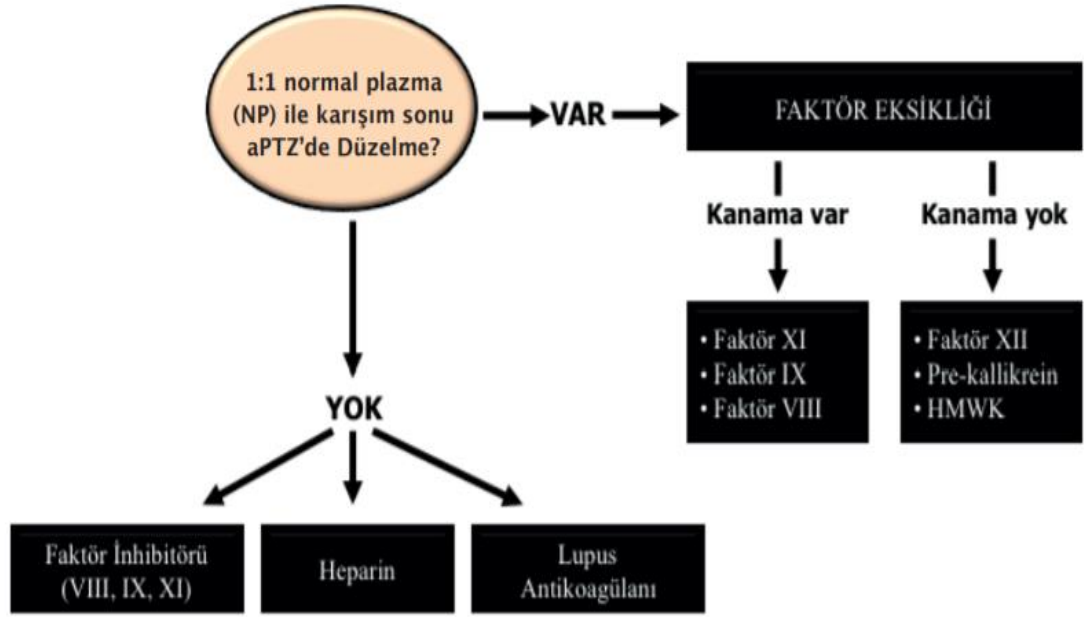
karışım çalışmasıdır. Karışım çalışması 1:1 oranda normal plazma ile yapılmaktadır. Karışım çalışmasında genel kural şu şekilde kısaca özetlenebilir. Eğer normal plazma ile 1:1 karışım, pıhtılaşma zamanlarında düzelmeye neden oluyorsa faktör eksikliği, düzelme olmadığı durumlarda ise spesifik veya non-spesifik inhibitörler düşünülür . Bunların nedenleri ise aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Heparin kontaminasyonu
- Faktör inhibitörleri (faktör VIII, IX veya X'a karşı)
- Diğer faktör inhibitörleri (nadir)
- Lupus antikoagülanları ve/veya antifosfolipid antikolları
- Trombin inhibitörleri (fibrin yıkım ürünleri, d-dimer) [50]

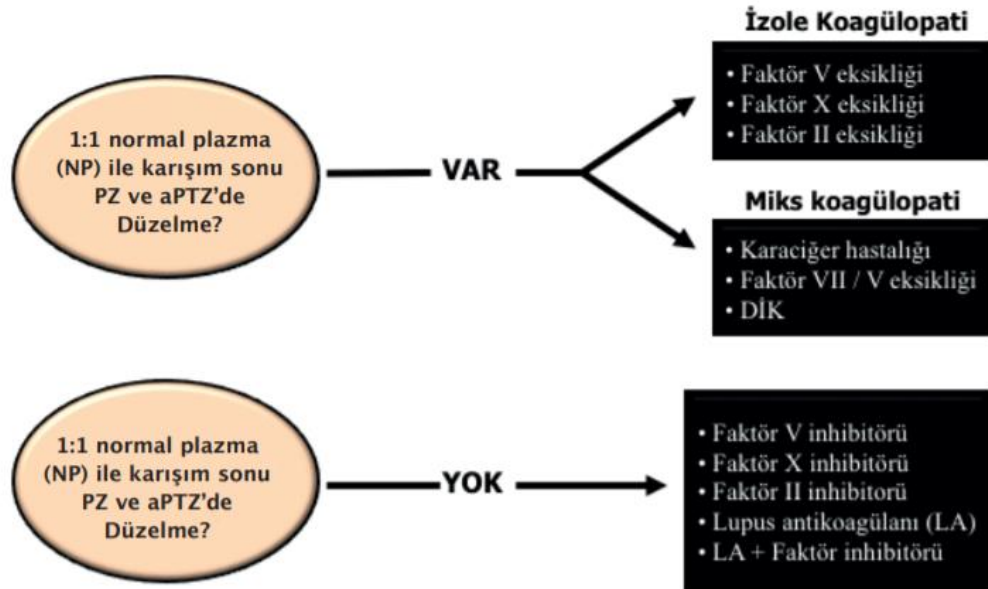
Karışım testlerini aşağıdaki şekillerle özetlemek mümkün olabilir



Şekil 6- Uzamış protrombin zamanı [45]



Şekil 7- Uzamış aPTT [45]



Şekil 8- Uzamış protrombin zamanı ve aPTT [45]

Tarama testlerinde alınan normal sonuçlar birçok kanama diyatezinin ekarte edilmesinde yardımcı olur. Ancak, unutmamak gerekirk, tarama sürecinde bazı kural dışı nedenler de olabilir. Bunların arasında; Faktör XIII eksikliğini, hafif von Willebrand hastalığını, hafif Faktör XI eksikliğini (hastanın genelde kanaması yok ancak cerrahi girişimlerden sonra görülen kanamalar) ve ender görülen fibrinolitik sistemi kontrol eden faktör eksikliklerini sayabiliriz. PZ ve aPTZ’de uzama olması için koagülasyon faktörlerinde % 70 azalma olması gerektiğinden eğer hastanın kanama öyküsü pozitif ise, PZ ve aPTZ’nin normal olmasına karşın bazı koagülasyon faktör aktivitelerinin direkt olarak ölçülmesinde büyük yarar vardır [45]

2.1.3. Hemofilide Tanı

Erken çocukluk döneminde kolay ekimoz oluşumu, özellikle eklem içi ve kas içi spontan kanamaların varlığı ve girişimler-travma sonrası beklenenden uzun süren kanama öyküsünün varlığı hemofiliyi akla getirmelidir. Kanama bulguların ağırlığı faktör VIII veya IX’un eksiklik derecesiyle doğrudan ilişkilidir.[51] Hemofili A veya B ’nin doğum sonrası tanısı diğer aile bireylerinde hemofili olduğu bilindiğinde kolaylaşır [45]

Eklem boşluğuna kanama (hemartroz) ve kas içine kanama (hematom) hastalığın en tipik özelliğidir. Hastalığın ağırlık derecesi ve karşılaşılan travmayla ilişkili olarak yenidoğan döneminde vakum uygulamasına bağlı kafa içi, subdural veya periostal kanamalar olabilir. Orta veya ağır hemofili tanılı çocuklarda emekleme ve yürümeye başladıktan sonra eklem kanamaları, hematomlar, travmatik ağız içi kanamalar oluşmaya başlamaktadır. Hastaların önemli bir kısmı ise sünnet sonrasında durdurulamayan kanama nedeniyle tanı almaktadırlar [51]

2.1.4. Hemofilide Laboratuvar

Hemofili A ve B tanısı kolayca morluk ve anormal kanama gösteren ve izole aktive parsiyel tromboplasti zamanı (aPTT) uzun olan erkek hastalarda düşünülmelidir. Hemofilide tarama testi olarak kullanılan aPTZ plazma faktör düzeyi % 30-40’ ın altına inmedikçe uzamaz ve tipik olarak kanama zamanı, PZ ve

trombosit sayımı normaldir. Bu nedenle tanıda en kesin ve güvenilir yöntem faktör düzeylerinin ölçümüdür [52]

aPTZ' yi uzatan diğer durumlar FVIII ve FIX' a karşı kazanılmış inhibitörler, FXII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği olabilir. Bu nedenle Hemofilinin ayırıcı tanısında von Willebrand hastalığı, F VIII veya F IX' a karşı inhibitör varlığı, herediter faktör XI, faktör XII eksikliği, antifosfolipid antikor (lupus antikoagülan) varlığı, heparin karışmış kan numunesi, temas sonucu aktiflenebilen ağır moleküllü kininojenlerin ve prekallikreinin herediter eksikliği akılda tutulmalıdır. aPTZ uzun olarak saptandığında yapılması gereken 1:1 oranında normal olduğu bilinen plazma ile karıştırılarak aPTZ' nin tekrarlanmasıdır . % 50' den fazla düzelme oluyorsa faktör eksikliği düşünülmelidir. Bundan sonraki aşama kesin tanıya yönelik FVIII, FIX veya FXI aktivitesi bakılmasıdır. Karışım testinde % 50 den fazla düzelme olmuyorsa inhibitör varlığı söz konusudur [50, 53]

2.1.5. Hemofilide Klinik

Hem FVIII, hem de FIX pıhtılaşma kaskadının aynı bölümüne etki ettiğinden her iki hemofilinin de kliniği benzer özellikler gösterir. Hastalardaki kanamaların ciddiyeti ve sıklığı plazmadaki faktör düzeyiyle doğrudan orantılıdır [54]

Sağlıklı kişilerde faktör düzeyi %50-150 ünite arasında değişkenlik göstermektedir (%1, 0,01 U/mL 'ye karşılık gelmektedir). Plazmadaki faktör düzeyindeki azalma belirti ve semptomların ortaya çıkmasını kolaylaştıracağından, hemofili hastalarının sınıflandırılmasında plazmadaki faktör düzeyinin tespiti önemli bir hal almıştır(Tablo-5'te gösterilmiştir).Bu sınıflandırmaya göre hastalık ağır hemofili, orta hemofili ve hafif hemofili olarak sınıflandırılmaktadır.

Tüm hemofililerin yarısından fazlasını ağır hemofililer oluşturmaktadır. Bunlarda faktör düzeyi %1'in altında olduğundan spontan deri ekimozlarına ek olarak, en küçük travmalarda bile kanama ve hemartroz ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda kanama sorunlarıyla ilgili bulgular, genellikle bebeklik döneminde veya bazı olgularda erken çocukluk çağında ya da hareket artışı olduğu dönemden sonra ortaya çıkar [55]

Tablo 5 – Hemofili hastalarının faktör düzeylerine göre sınıflandırılması [2, 54, 55]

Hastalık Şiddeti	Faktör düzeyleri	Kanama odakları ve klinik	Tanı yaşı
Hafif (% 25-35)	% 5- % 40 arasında	Ağır travma veya cerrahi sonrası kanama	Çocukluk ve yetişkin dönem arasında
Orta (%10-15)	% 1- % 5 arasında (0,01-0,05 U/mL)	Hafif-orta travma sonrası kanama	Genellikle 1-2 yaş ve erken çocukluk
Ağır (%50-60)	% 1'in altında (<0,01 U/mL)	Spontan eklem ve kas içi gibi sistem kanamaları	Genellikle 1 yaş ve altında

Hafif olgular normal bir yaşam sürerlerken bu hastalarda kanama ancak ağır travmalar ya da büyük cerrahi girişimlerden sonra olur bu yüzden tanı yaşları geç çocukluk ya da yetişkin döneme sarkabilir.

Orta şiddette faktör eksikliği olan hastalarda, spontan kanamalar sık olmamakla birlikte minör travmalardan sonra hematoma ya da hemartrozlar meydana gelmektedir. Her iki hemofili tipinde de klinik ağırlık değişkendir. Sağlıklı bir etkin hemostaz için factor düzeyinin en az %30 ünite olması gerekmektedir. Hemofililerin ortalama tanı yaşları ağır tip hemofili için 9 ay, orta tip hemofili için yaklaşık olarak 22 aydır [54, 55].

İlk başvuruda en sık şikayet ve bulgular ; vücutta kolay morarma, ağız içi spontan kanamalar, hemartroz veya kas içi kanamalardır. Aile öyküsü olan hastaların bir bölümünün doğumda tanı alması muhtemeldir. Faktör VIII plasentayı geçemediğinden yenidoğanlarda enjeksiyon yapılan yerde kanama, sefal hematoma, göbek kordonundan kanama görülebilir. Sünnet esnasında kanama genellikle ilk başvuruların yaklaşık %30'luk kısmını oluşturur [54].

Hastaların en sık semptomlarından olan eklem ve yumuşak dokuya kanama, ilk başvuruda olmayabilir. Genellikle çocuklar yürümeye başladıktan sonra semptomlar başlar. Eklem içine kanama tüm eklemlerde görülebilse de, en sık

kanayan eklemler sırasıyla diz, ayak bileği ve dirsek, daha seyrek olarak da omuz ve kalça eklemleridir. Kanayan eklem çok ağrılı, ödemli ve şişkin olur. Sıcaklık artışı meydana gelir ve dokunmaya hassas hale gelir. Uygun tedavi yapıldığında ağrının çabuk geçmesi tipiktir. Şişlik ve kızarıklık ağrıdan daha uzun sürebilir. Aynı eklemlerde meydana gelen tekrarlayan kanamalar eklem kapsülünde kalınlaşmaya ve dejenerasyona yol açar. Kas içine tekrarlayan kanamalar kas kontraktürlerine neden olabilir. İliopsoas, gastroknemius, peroneus, ön kol fleksör kas gruplarına olan kanamalar, periferik sinir lezyonuna neden olabilir. Hayatı tehdit edici kanamalar trakea çevresine olan masif kanamalar ve gastrointestinal kanamalardır .En sık ölüm nedeni ise intrakranial kanamalardır [2, 54, 56]

Retrofarengeal kanama da intrakranial kanama gibi hayatı tehdit eden kanamalardan biridir. Yutma güçlüğü ilk haberci semptom ve bulgudur. Kanama, hava yoluna bası yaparak tıkanıklığa neden olabilir. Yumuşak dokuları gösteren lateral boyun grafisi ile tanıya gidilebilir [57]

2.1.6. Hemofilide Tedavi Seçenekleri

Hemofili hastalarında tedaviyi planlarken kanama yerlerinin sıklığını ve özelliklerini bilmek gerekmektedir.Hemofililerde en sık görülen kanama yerleri, eklemler ve ardından kas/yumuşak dokulardır. Farklı eklemlere göre kanama sıklığı da değişkenlik göstermektedir. Eklem kanamaları öncelikli kanama odakları olurken tanı kısmında en göze çarpan bulgu ve semptomlardır.Bunun yanında diğer sistemlerle ilişkili kanamalar morbiditeyi ve mortaliteyi arttırabilmektedir. Tedavi planlamasından önce, bir hemofili hastasının izlem ve tedavisinin multidisipliner yaklaşımla yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Hematoloji disiplininin yanı sıra Ortopedi, Fizik Tedavi, Diş Hekimliği Hepatoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Nükleer Tıp, Genetik ve İmmunoloji bilim dalları ile yakın işbirliği içinde çalışılmalıdır [2]

1800 'lü yılların sonlarında ve 1900 ' lü yılların başlarında hemofili hastalarının yaklaşık %10 'unun 20 yaşına gelebildiği, 1900 ' lü yılların ortalarında yaşam sürelerinin yaklaşık olarak 15 yıl olduğu bildirilmektedir., 1960 yılına gelindiğinde sağlıklı kişiler ile hemofilili hastaları arasındaki yaşam beklentisinin

11-12 yıla indiği görülmektedir. 1960 'lı yıllarda kriyopresipitat'ın, 1970 'lerde orta saflıkta preparatların, 1980 'lerde yüksek saflık içeren preparatların kullanıma girmesiyle birlikte, yaşamı tehdit eden ciddi kanamalar çoğunlukla engellenmiş, yaşam süreleri ve kaliteleri artmıştır [58]

Hemofili hastalarında genel tedavi ilkesi olarak eksik olan FVIII ve FIX un yerine konması, kanama sırasında veya kanama olmadan profilaksi şeklinde yapılabilir.

Kanama anında ilk aşama genel önlemlerin uygulanmasıdır. En sık gözlenen kanama türü olan hemartozlarda eklemi hareketsiz kılma, soğuk uygulama, dışarı kanama durumlarında ise lokal bası uygulaması ilk aşamada önemli önlemlerdir. Aktif mukoza kanamalarında hematüri dışında antifibrinolitik ajanların (Traneksamik asit) sistemik kullanımı ,, cilt ve mukoza kanamalarında ise lokal olarak antifibrinolitik ajanların (Fibrin glue) uygulanması faydalı olacaktır. Hemofili hastalarında NSAİİ gibi trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. İntramüsküler veya intravenöz enjeksiyon uygulandıktan sonra uygulama yerine enaz 3-5 dakika bası yapılması ve soğuk uygulama yapılması önerilmektedir. Hastadan kan alınması planlanıyor veya intravenöz tedavi uygulanacaksa mümkünse derin venler yerine yüzeysel venler tercih edilmelidir

Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Hemofili Federasyonu “Hemofili hastalarında erken yaşta profilaktik tedavi başlatılmasının en uygun yaklaşım” olduğunu belirtmektedir. Primer profilaksiste amaç eklem kanamalarının yanı sıra diğer ciddi kanamaları da önlemektir.

Primer profilaksi, ağır hemofili tanısı konulmuş hastalara, potansiyel kanama riskinden dolayı daha kanama atağı başlamada verilen tedavi yöntemidir [59]. Hastanın iki yaşından önce ve/veya ilk eklem kanamasını takiben başlayan ve en az bir yıl sürdürülen (yılda en az 45 hafta) düzenli faktör yerine koyma tedavisidir [2].

Sekonder profilaksi; daha önce birden fazla eklem kanaması olmuş olan ancak fizik muayenede veya radyolojik olarak eklem hasarının olmadığı bireylere başlanan ve uzun yıllar devamı öngörülen profilaksi uygulamasıdır [59] Sekonder profilaksi kanama oldukça tedavi edilen hastalarda ,kanama riskinin belirgin arttığı

ya da artacağı durumlarda (örneğin ortopedik operasyon sonrası, fizik tedavi uygulamaları veya , girişimsel tanı yöntemleri gibi .) aralıklı veya kısa süreli olarak da uygulanabilir

Çocuklardakinin aksine genel olarak erişkinlerde sadece faktör düzeyine bakarak koruma tedavisine başlamak kabul görmemektedir. Ağır hemofilik olup kanama sıklığı fazla olmayan hastalarda koruma tedavisinin gerekliliği bile tartışmalıdır; ancak sık kanayan (ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan) ya da hedef eklem gelişen hastalarda faktör düzeyine bakılmaksızın ikincil koruma önerilir.

Tüm bunlara ilaveten yetişkinlerde aşağıdaki durumlarda da ikincil korumagöz önüne muhakkak alınmalıdır:

- Sosyal/fiziksel aktivite artışına bağlı olarak kanama riskinin beligin arttığı durumlar (travmayla karşılaşma riskinin arttığı durumlar örnek olarak iş, okul, spor aktiviteleri, uzun sürmesi planlanan seyahatler)
- Geçici bir tıbbi durumun kanama riskini arttırması (cerrahi/girişimsel işlem planlanması; kanama riskini artıran herhangi bir ilaç kullanımı, v.b. kısa süreli-düzenli koruyucu tedavi)
- Düzeltililebilir bir nedene bağlı olmayan yaşamı tehlikeye sokan (kafaiçi, hipofarigeal, intrapulmoner kanamalar v.b.) veya majör kanama öyküsü varlığı [2]

Tersiyer profilaksi; yaşı kaç olursa olsun fizik muayene veya radyolojik ile artropati varlığı kanıtlanmış olan bireylere uygulanan profilaksi yöntemidir

Kısa-süreli profilaksi (intermittan profilaksi); ise kısa bir süre için kanamanın engellenmesi amacıyla uygulanan faktörreplasman tedavisidir. Cerrahi girişimden sonra iyileşme dönemi süresince yapılan profilaksi tedavisidir [59]

Profilaksi uygulamalarında faktör dozu; Genelde faktör uygulamasına periferik venöz yolla 30-50 İÜ/kg/g, haftada 1-2 gün olarak başlanır. 20-40 İÜ/kg/g, haftada 2-4 güne kadar çıkılır. Doz ve haftalık gün sayısı hastaya göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Kişiden kişiye bağlı olarak değişen farmakokinetik akılda tutulmalıdır.

Profilaksiste elde edilen stabil en düşük faktör konsantrasyonu ,infüzyondan sonra ulaşılan tepe değerinden çok daha fazla önem taşımaktadır. Hasta için dozun uygunluk ve yeterliliği ,verilen faktör miktarından ziyade klinik etkinlik ile değerlendirilmelidir [59].

Hemofili hastalarında tedavi seçeneklerini kısaca ;

- Pıhtılaşma faktör konsantreleri ile yerine koyma tedavisi
 - Diğer plazma ürünleri ile tedavi (TDP,Kriyopresipitat)
 - Diğer farmakolojik tedavi seçenekleri (Desmopressin,Fibrin yapıştırıcılar, Traneksamik asit ,Epsilon aminokaproik asit)
- şeklinde sıralayabiliriz.

2.1.6.1. Faktör Konsantreleriyle Yerine Koyma Tedavisi

Hemofili tedavisinde çığır açan faktör konsantresiyle tedavi seçeneğinin tarihçesine kısaca bakacak olursak ; 1965 yılında, Stanford Üniversitesi'nde bir araştırmacı olan Dr. Judith Graham Pool, kriyopresipitat hakkında bir çalışma yayınladı. Büyük bir çalışmada, plazmayı eritmeye bırakılan çökeltinin faktör VIII açısından zengin olduğunu keşfetti. Kriyopresipitat daha küçük bir hacimde önemli miktarda faktör içerdiğinden, ciddi kanamayı kontrol etmek için infüze edilebilirdi. Kan bankaları, hemofili hastaları için daha fazla tedavi edilebilir olan hastalar için acil cerrahi ve elektif prosedürler yaparak bileşeni üretebilir ve depolayabilir olduklarını düşündü.

1970'lerde, faktör VIII ve IX içeren dondurularak kurutulmuş toz konsantratlar elde edildi. Faktör konsantreleri, evde saklanabildiği için, hastalara “kendi kendine infüze” etmesine olanak tanıyan, tedavi için hastaneye yapılan yolculukları hafifleten devrim niteliğindeki tedavi gelişimleri oldu.

1980'lerin ortasına gelindiğinde, HIV / AIDS'in hemofili tedavisi için kullanılan kan ve kan ürünlerinin kullanımı yoluyla hastalara bulaşabileceği doğrulandı. ABD'de hemofili hastalarının yaklaşık yarısı, kontamine kan ürünleri yoluyla HIV ile enfekte oldu; binlerce kişi öldü. HIV'in kanama bozuklukları topluluğu üzerindeki ezici etkisi önümüzdeki birkaç on yılda hissedildi.

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, yüz binlerce donörün kanından toplanan kontamine faktör ürünleri aracılığıyla da bulaşmıştır. HCV için test başlamadan önce 1992 yılında, hemofilili tüm insanların yaklaşık % 44'ünün HCV ile kontamine olduğu belirtiliyordu. Daha sofistike tarama yöntemleri ve saflaştırma

tekniklerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, HCV'nin faktör ürünleri ile taşınma riski neredeyse sıfıra yaklaşmıştır.

1990'larda hemofili ve diğer kanama bozuklukları tedavisi gelişmiştir. Faktör ürünleri daha sıkı tarama yöntemleri uygulandığı ve daha ileri viral inaktivasyon yöntemleri kullanıldığı için daha güvenli hale gelmiştir. Ek olarak, sentetik (plazmadan elde edilmemiş) faktör ürünleri, rekombinant teknolojiler kullanılarak üretilmiştir.

1992'de ilk rekombinant faktör VIII ürünü Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylandı. 1997 yılında, ilk rekombinant faktör IX ürününe FDA onayı verilmiştir. Hafif-orta hemofili A ve von Willebrand hastalığını tedavi etmek için desmopressin asetat (DDAVP) gibi ek sentetik ilaçlar da tanıtıldı.

1995'e gelindiğinde, hemofili olan çocuklarda haftada 2-3 kez olan önleyici tedavi rejimi olan profilaksi daha yaygın hale geldi. Profilaksinin ortaya çıkmasından bu yana, gelişmiş dünyadaki çocukların çoğu, kronik kanama ile ilişkili ortopedik hasar olmaksızın daha az acı ile yaşamaktadır. Bununla birlikte, bazı çocuklar infüze faktör ürününe inhibitörler veya antikorlar geliştirir. 1997'de bir baypasın geliştirilmesi, bu hastalara kanamaları ve eklem hasarlarını önlemeye yardımcı olacak alternatif bir ürün önermiştir.

21.yüzyılın ilk yıllarında ürünlerle veya inhibitörlerle alerjik reaksiyon olasılığını azaltan insan ya da hayvan plazma türevleri olmaksızın yapılan yeni rekombinant ilaçlar geliştirildi. Yeni daha uzun ömürlü ürünler, düzenli infüzyon hızlarını haftada 2-3 kez, haftada bir veya daha da azına indirmeyi vaat etmektedir. [60]

WFH(Dünya Hemofili Fedarasyonu), hemofili ve diğer kalıtsal kanama bozukluklarının tedavisi için kriyopresipitat veya taze donmuş plazmadan önce viral-inaktif edilmiş plazma türevi veya rekombinant konsantrelerin kullanılmasını şiddetle tavsiye etmektedir.

Plazma türevi konsantreleri seçerken, hem plazma kalitesine hem de üretim sürecine dikkat edilmelidir. İki konu özel dikkat gerektirir:

Konsantratların saflığı, mevcut olan diğer bileşenlere göre arzu edilen bileşenin (örn., FVIII) yüzdesini ifade eder.Saflığa dayalı ürünlerin evrensel olarak kabul edilmiş bir sınıflandırması yoktur. Piyasadaki yoğunlaşmalar, saflık dereceleri

bakımından büyük ölçüde değişmektedir. Bazı ürünler, üretim işleminin bir aşamasında yüksek veya çok yüksek saflığa sahiptir, ancak daha sonra nihai saflıklarını azaltan albümin ile stabilize edilir. Genel olarak konuşmak gerekirse, daha yüksek saflığa sahip ürünler, düşük üretim verimleri ile ilişkili olma eğilimindedir. Bu nedenle bu konsantreler daha masraflıdır.

Düşük saflık konsantrasyonları, alerjik reaksiyonlara yol açabilir . Bunları belirli bir ürünle tekrar tekrar deneyimleyen hastalar, bir antihistaminin infüzyondan hemen önce veya daha yüksek bir saflık konsantresinin kullanılmasından faydalanabilir. Plazma-türevli FVIII konsantreleri, değişken miktarlarda von Willebrand faktörü (VWF) içerebilir. Bu nedenle, VWD tedavisinde kullanıldığında bir ürünün VWF içeriğini (ristosetin kofaktör aktivitesi ile ölçülen) tespit etmek önemlidir . FIX eksikliğinin tedavisi için, sadece FIX içeren bir ürün, faktör II, VII ve X gibi diğer pıhtılaşma faktörlerini de içeren protrombin kompleks konsantrelerinden daha uygundur, bunlardan bazıları imalat sırasında aktive olabilir. Aktif pıhtılaşma faktörleri içeren ürünler tromboemboliye yatkınlık gösterebilir. Ürünlerin viral güvenliği, yeterli viral eliminasyon önlemleri olduğu sürece saflık ile ilgili değildir.

Ürün üretim sürecinde viral inaktivasyon plazma-türevli konsantrelerinin güvenliğinde en büyük katkıda bulunur. Konsantre üretim sürecinde, ikispesifik viral yükü azaltma işlemlerini dahil etme eğilimi artmaktadır.

-Isıl işlem genellikle HIV, HAV, HBV ve HCV de dahil olmak üzere bir lipit zarfı olan ve olmayan geniş bir virüs yelpazesine karşı etkilidir.

-Solvent / deterjan tedavisi HBV, HCV ve HIV'e karşı etkilidir, ancak HAV gibi zarfsız virüsleri inaktive etmez.

Bazı virüsler (insan parvovirus B19 gibi), her iki işlem tipine de nispeten dirençlidir. Mevcut yöntemlerin hiçbirisi prionları inaktive edemez. Nano (ultra) filtrasyon, parvovirüs gibi küçük virüsleri temizlemek için kullanılabilir, ancak şu anda kullanımda olan filtrasyon teknikleri, iletim riskini ortadan kaldırmaz .İki viral azaltma adımını içeren bir işlem tarafından yaratılan bir ürün, otomatik olarak, yalnızca belirli bir viral inaktivasyon aşamasına sahip olandan daha iyi olarak düşünülmemelidir.Sadece bir adım kullanılırsa, bu adım tercihen lipid zarfları olan ve olmayan virüsleri inaktive etmelidir [1] .

FVIII konsantreleri hemofili A için tercih edilen tedavidir. Faktör konsantrelerinin şişeleri, her biri yaklaşık 250–3000 birim arasında değişen dozajlarda mevcuttur. İnhibitör yokluğunda, intravenöz olarak vücut ağırlığının her kilogramı için verilen 1 birim FVIII (1IU/kg) , plazma faktör VIII düzeyin yaklaşık olarak % 2 yükseltir . FVIII'in yarı ömrü yaklaşık 8–12 saattir. Hesaplanan dozu doğrulamak için infüzyondan 15 dakika sonra hastanın faktör seviyesi ölçülmelidir.

Verilecek faktör VIII miktarı = [Hedeflenen faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 0.5 formülü ile hesaplanır.

FVIII, yetişkinlerde dakika başına 3 mL'yi geçmeyen bir hızda ve küçük çocuklarda dakikada 100 ünite gibi yavaş IV enjeksiyonla infüze edilmelidir. Sonraki dozlar ideal olarak FVIII'in yarı ömrüne ve belirli bir ürün için bireysel bir hastanın iyileşmesine dayanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra FVIII'in tüm flakonunu kullanmak en iyisidir, ancak birçok ürünün sulandırıldıktan sonra stabiliteyi uzattığı gösterilmiştir. Sürekli infüzyon doruk ve çukurları önler ve bazıları tarafından avantajlı ve daha uygun olarak kabul edilir. Bununla birlikte, hastalar pompa arızası için sık sık izlenmelidir. Sürekli infüzyon, kullanılan toplam pıhtılaşma faktör konsantresi miktarında bir azalmaya yol açabilir ve ciddi hemofili hastalarında daha ucuz olabilir . Bununla birlikte, bu maliyet etkinliği karşılaştırması sürekli ve aralıklı bolus infüzyonları için kullanılan dozlara bağlı olabilir . Sürekli infüzyon için doz, sık faktör analizlerine ve klirensin hesaplanmasına göre ayarlanır. Faktör VIII çok yüksek saflıkta yoğunlaştıkça IV çözeltilerde oda sıcaklığında en az 24-48 saat süreyle % 10'dan daha az potens kaybı ile stabil kalabilir., dolayısıyla bir saat için sürekli infüzyon mümkün kılınabilmektedir [1, 61, 62]

FIX konsantreleri hemofili B için tercih edilen tedavidir. Plazma - türevi veya rekombinant olabilen saf FIX konsantreleri mevcuttur . Ayrıca, protrombin kompleks konsantreleri (PCC'ler) olarak da bilinen II, VII, IX ve X faktörlerini de içeren FIX konsantreleri nadiren kullanılır.

Mümkün olduğunda , özellikle aşağıdaki durumlarda PCC 'nin aksine hemofili B tedavisi için saf FIX konsantrelerinin kullanılması tercih edilir :

- Cerrahi işlem
- Karaciğer hastalığı
- Yüksek dozlarda uzun süreli tedavi
- Geçirilmiş tromboz öyküsü veya bilinen trombotik eğilim

Hemofili B de kullanılan FIX'un dağılım hacmi FVIII'in yaklaşık olarak iki katıdır ve yarılanma ömrü de 24 saattir. Kilogram başına 1 ünite (1IU/kg) FIX verildiğinde uygulandığında plazma FIX düzeyini % 1 artırır. Hedef faktör düzeyinin devam ettirilmesi için yükleme dozunun yarısını 18-24 saat aralıklarla vermek gerekmektedir

Rekombinant FIX (rFIX) ürünleri ise , plazma - türevi ürünlerden daha düşük bir düzeltmeye sahiptir, öyle ki,kg başına infüze edilen FIX biriminin her biri (1IU/kg) , plazma faktör düzeyini yetişkinlerde yaklaşık 0,8 IU ve 15 yaşın altındaki çocuklarda 0.7 IU artırır.

İlk yükleme dozu hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır:

$$\text{Verilecek faktör düzeyi} = [\text{Hedef faktör düzeyi} - \text{Hastanın faktör düzeyi}] \times \text{kg}$$

İlk doz yukarıda hesaplandığı şekilde verildikten sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa, bu yükleme dozunun yarısı 18-24 saatte bir tekrarlanır. Rekombinant ürünlerin doz hesaplamaları farklılıklar gösterebildiğinden kullanılan ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır [1, 63, 64]

Bazı özel kanama durumlarında gerekli olan faktör miktarı Tablo-6 de gösterilmiştir.

Tablo 6-Hemofili tipi ve kanama yerine göre yerine koyma tedavisinin dozları ve süreleri [2]

Kanamanın Tipi	Hemofili A		Hemofili B	
	İstenen Düzey	Gün Sayısı	İstenen Düzey	Gün Sayısı
Hemartroz	%40-60	1-2 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	1-2 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
Kas içi kanaması (iliopsoas hariç)	%40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
İliopsoas Kanaması *Başlangıç **Devam	*%80-100 **%30-60	*1-2 **7-10 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun	*%60-80 **%30-60	*1-2 **3-5 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun
MSS/Kafa Travması *Başlangıç *Devam	%80-100 %50	1-7 gün 8-21 gün	%60-80 %30	1-7 gün 8-21 gün
Boğaz/Boyun *Başlangıç *Devam	%80-100 %50	1-7 gün 8-14 gün	%60-80 %30	1-7 gün 8-14 gün
Sindirim Sistemi *Başlangıç *Devam	%80-100 %50	1-6 gün 7-14 gün	%60-80 %30	1-6 gün 7-14 gün
Üriner Sistem	%50	3-5 gün	%40	3-5 gün
Derin laserasyon	%50	5-7 gün	%40	5-7 gün
Cerrahi (majör) *İşlem öncesi *İşlem sonrası	%80-100 %60-80 %40-60 %30-50	1-3 gün 4-6 gün 7-14 gün	%60-80 %40-60 %30-50 %20-40	1-3 gün 4-6 gün 7-14 gün

2.1.6.2. Diğer Plazma Ürünleri ile Tedavi Seçenekleri

Taze Donmuş Plazma (TDP) ve Kriyopresipitat

Tam kan; plazma, eritrosit, lökosit ve trombosit içerir. Plazma tam kandan santrifüj yoluyla veya aferez yöntemiyle elde edilir. Plazma toplandıktan sonra 6- 8 saat içinde dondurulursa buna TDP denir. Taze donmuş plazma (TDP) bütün çözünür koagülasyon faktörlerini, globülin ve albumini içerir. TDP'nin klinik kullanım endikasyonları:

- 1) Çok sayıda koagülasyon faktör eksikliği bulunan hastalarda kanama, operasyon öncesi veya massif transfüzyon durumunda.
- 2) Warfarin tedavisi alan kanamalı veya invaziv girişim uygulanacak hastalara
- 3) Trombotik trombositopenik purpuralı hastalarda
- 4) Konjenital veya edinsel koagülasyon faktör eksikliklerinde faktör konsantrelerine ulaşılamıyorsa.

TDP volüm genişletmek için, kardiyopulmoner bypass sonrası profilaksi veya nutrisyonel destek için verilmemelidir. Kriyopresipitat, tek ünite TDP'nin +4 °C eritilmesi ile elde edilen kriyoglobulin fraksiyonudur. Plasma ürünlerinin transfüzyonu ABO uyumlu olmalıdır. Crossmatch ve Rh uygunluğu gerekmez [65].

Volüm yüklenmesine neden olacağı için ağır tip hemofili hastalarının kanamalarında ve cerrahi girişimlerde kullanışsızdır, ancak minör kanamalarda ve hafif tip hemofililerde faydalıdır. Günümüzde hemofili hastalığının tedavisinde önerilmez ancak faktör konsantresine ulaşamadığı durumlarda kullanılabilir [59].

WFH, kalite ve güvenliğiyle ilgili kaygılardan dolayı, kriyopresipitat veya taze donmuş plazma (TDP) için koagülasyon faktörü konsantrelerinin kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte, WFH, dünyada bu tedavilerin tek ve uygun tedavi olduğu ülkelerde hala yaygın olarak kullanılmalarını kabul etmektedir. Kriyopresipitat ve TDP viral inaktivasyon prosedürlerine (ısı veya çözücü / deterjan tedavisi gibi) maruz kalmaz, tekrarlanan infüzyonlarda önemli olan viral patojenlerin bulaşma riskini artırır .

Viral patojenlerin bulaşma riskini en aza indirmek için belirli adımlar atılabilir. Bu önlemler:

-Donörün test edilmesi hatta HIV, hepatit C ve HBsAg antikorları için yeniden test edilinceye kadar plazmanın karantinaya alınması ki tekrar donör oranının düşük olduğu ülkelerde uygulanması zor bir uygulamadır.

-Virüsleri tespit etmek için nükleik asit testidir

TDP de allerjik reaksiyonlar, kriyopresipitat infüzyonunun konsantresine göre daha yaygındır .FFP tüm koagülasyon faktörlerini içerdiğinden, bazen pıhtılaşma faktörü eksikliklerini tedavi etmek için kullanılır.

Kriyopresipitat fazla miktarda fibrinojen, von Willebrand Faktör (vWF), FVIII ve FXIII içerir. Sıklıkla hipofibrinojeneminin (< 100 mg/dL) düzeltilmesinde kullanılır Kriyopresipitat hemofili A ve VWD'nin tedavisi için TDP'ye tercih edilir.

Kriyopresipitat Faktör IX içermediğinden, hemofili A ve von Willebrand hastalarında tedavi edici iken hemofili B hastalarında etkisizdir. TDP'ye kıyasla daha az hacimde daha fazla faktör aktivitesi sağlar.

TDP'nin güvenliği ve kalitesi ile ilgili kaygılar nedeniyle, önlenabilirse kullanımı tavsiye edilmez Ancak, FFP ve kriyo - zayıf plazma FIX içermesi nedeniyle, plazma kaynaklı FIX konsantrelerini sağlayamayan ülkelerde hemofili B'nin tedavisinde kullanılabilir.

TDP ,200-250 ml hacmindedir ve mililitrede 0.6-0.9 ünite FVIII ve vWF, 0.9-1 ünite F IX içerir. Günlük uygulamada TDP 15-20 mililitre/kilogram dozunda verilir. Erimiş plazma 24 saat içinde transfüze edilmelidir[1, 66-68]

Desmopressin (1-deamino-8-d-arginin-vasopressin)

Desmopressin ,DDAVP olarak da bilinen (1 - deamino - 8 - D - arginine vazopressin) FVIII ve VWF plazma seviyelerini artıran sentetik bir vazopressin analogudur .DDAVP ,intravenöz infüzyon veya intranazal uygulamayı takiben endotelial hücrelerdeki Weibel-Palade cisimciklerinden ve trombositlerin alfa granüllerinden faktör VIII/vWF 'ün ekzositozunu indükleyerek hastanın başlangıç düzeyine göre dolaşan faktör VIII:C ve vWF protein aktivitesini 2 veya 3 kez artırır. [1, 69]

DDAVP, hafif veya orta hemofili A olan hastalarda, bir pıhtılaşma faktörü konsantresinin kullanılmasıyla ilgili masrafları ve potansiyel tehlikeleri önlediği için, uygun bir terapötik seviyeye yükseltilebildiğinde, tercih edilen tedavi

olabilir. Desmopressin , FIX seviyelerini etkilemez ve hemofili B'de hiçbir tedavi değeri yoktur. Her bir hastanın cevabı, bireyler arasında önemli farklılıklar olduğu için, terapötik kullanımdan önce test edilmelidir. İntranazal desmopresine yanıt daha değişken ve dolayısıyla daha az tahmin edilebilir.

DDAVP, hemofili taşıyıcılarında kanamanın tedavisi veya önlenmesinde özellikle yararlıdır. DDAVP gebelikte kullanılmak üzere lisanslanmamış olsa da normal bir gebelikte doğum sırasında ve doğum sonrası dönemde, güvenle kullanılabileceğine dair kanıtlar vardır. Zaten yüksek VWF seviyeleri nedeniyle preeklampsi ve eklampside kullanımından kaçınılmalıdır.

DDAVP'nin plazma ürünleri üzerindeki belirgin avantajları, daha düşük maliyet ve viral enfeksiyonların bulaşma riskinin olmamasıdır. DDAVP ayrıca kanamayı kontrol etmek ve bazı konjenital trombosit bozuklukları dahil olmak üzere hemostaz bozuklukları ile ilişkili kanama zamanının uzamasını azaltmak için de yararlı olabilir. DDAVP kullanma kararı, FVIII'nin temel konsantrasyonuna, elde edilen artışa ve gerekli tedavi süresine dayanmalıdır.

Desmopressin çoğu hastada deri altından verilmesine rağmen, intravenöz infüzyon veya nazal sprey ile de uygulanabilir. Desmopresinin doğru hazırlanmasını seçmek önemlidir, çünkü bazı medikal amaçlar için bazı düşük doz preparatları kullanılır.

İntravenöz kullanım için, DDAVP genellikle 0,3 mcg/kg dozunda en az 50-100 mL fizyolojik salin ile seyreltilir ve 20-30 dakikada yavaş intravenöz infüzyon ile verilir. En yüksek tepki, uygulamadan yaklaşık 60 dakika sonra intravenöz veya subkutan olarak görülür. DDAVP'nin birkaç gün boyunca tekrarlanan tekrarlı kullanımı, azalmış tepkiye neden olabilir (taşıfilaksi). Daha yüksek faktör seviyeleri gerektiğinde faktör konsantrelerine ihtiyaç duyulabilir. Hızlı infüzyon taşikardi, kızarma, titreme ve abdominal rahatsızlık ile sonuçlanabilir.

150 mcg lık tek ölçülü burun spreyi mevcuttur ve 40 kg'dan fazla bir yetişkin için 2 puff uygun olan dozdur. Vücut ağırlığı 40 kg'dan az olan bir kişi için bir burun deliğinde tek bir doz yeterlidir. İntranazal preparasyon mevcut olmasına rağmen, bazı hastalar kullanımı zor bulmaktadır ve subkutan olarak verildiğinden daha az etkili olabilir.

Antidiüretik aktivitesinin bir sonucu olarak, su tutma ve hiponatremi bir problem olabilir. Tekrarlanan dozlar verildiğinde, plazma osmolalitesi veya sodyum konsantrasyonu ölçülmelidir. Çoğu erişkinlerde hiponatremi yaygın değildir.

Su tutulması nedeniyle, DDVAP, küçük çocuklarda dikkatli kullanılmalı ve 2 yaşın altındaki çocuklarda su tutulması nedeniyle serebral ödem riski taşıyan çocuklarda kontrendikedir. DDAVP infüzyonu sonrası tromboz (miyokard infarktüsü de dahil olmak üzere) olgu bildirimleri vardır. Geçmiş olan veya kardiyovasküler hastalık riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır [69-75].

Antifibrinolitik Ajanlar

Traneksamik asit plazminojenin plazminoza aktivasyonunu rekabetçi bir şekilde inhibe eden bir antifibrinolitik ajandır.

Pıhtı stabilitesini artırır ve hemofili ve diğer bazı kanama bozukluklarında yardımcı tedavi olarak yararlıdır .

Tek başına traneksamik asit ile düzenli tedavi, hemofilide hemartrozların önlenmesinde kaydadeğer bir öneme sahip değildir.

Epsilon aminokaproik asit (EACA), traneksamik aside benzer, ancak daha kısa bir plazma yarı ömrüne sahip olduğundan daha az kullanılır, daha az etkilidir ve daha toksiktir

Özellikle orofarinks, burun ve genitoüriner kanaldan olan mukozal kanamaların tedavisinde faydalıdır çünkü bu bölgelerden olan sekresyonlar doğal olarak epsilon-aminokaproik asit (EACA) (Amicar) ve traneksamik asit (Siklokapron, Listeda) gibi fibrinolitik enzim içerirler ve bu antifibrinolitik ajanlar hemofilili hastalarda intravenöz, oral veya topikal olarak verilebilir

Traneksamik asit, diş cerrahisi düzeninde özellikle önemle kullanılmakta ve dişlerin dökülmesiyle bağlantılı ağız kanamasını kontrol etmek için kullanılabilir.

Tedavideki optimum dozaj ve kullanım süresi iyi tanımlanmamış olmakla birlikte genelde , Amicar 3-10 gün süreyle 6 saatte bir 50 mg/kg ve Siklokapron 3-6 gün süreyle 8 saatte bir 1-1,5 g dozunda verilir Kabaca günde üç ila dört kez bir adet

oral tablet olarak verilir. Ayrıca günde iki ila üç kez intravenöz infüzyon ile verilebilir ve ayrıca gargara olarak da kullanılabilir.

Gastrointestinal rahatsızlık (bulantı, kusma veya ishal) nadiren bir yan etki olarak ortaya çıkabilir, ancak bu belirtiler genellikle doz azaltılırsa çözülür. İntravenöz olarak uygulandığında, hızlı enjeksiyonu baş dönmesi ve hipotansiyona neden olabileceği için yavaş yavaş infüze edilmelidir.

Pediyatrik kullanım için şurup formülasyonu da mevcuttur. Bu mümkün değilse, bir tablet kanayan mukozal lezyonlar üzerine topikal kullanım için temiz suda ezilebilir ve çözülebilir.

Traneksamik asit, postoperatif kanamayı önlemek için diş çekimlerini takip eden 7 gün boyunca yaygın olarak reçete edilir.

Böbrekler tarafından atılır ve toksik birikimi önlemek için böbrek yetmezliği varsa doz azaltılmalıdır.

Traneksamik asidin kullanımı, hematürinin tedavisi için kontrendikedir, çünkü kullanımı, üreterlerdeki pıhtıların erimesini önleyebilir ve böylelikle ciddi obstrüktif üropati ve potansiyel kalıcı böbrek fonksiyonu kaybına yol açabilir.

Benzer şekilde, ilaç, çözünmez hematomların gelişmesiyle sonuçlanabilecek toraks cerrahisi ortamında da kontrendikedir.

Tek başına veya standart dozlarda koagülasyon faktörü konsantreleri ile birlikte verilebilir.

Traneksamik asit, protrombin kompleksi konsantreleri alan FIX eksikliklerinde, tromboembolizm riskini arttıracığından, bu hastalara verilmemelidir. Her iki ajan ile tedavi gerekli görüldüğünde, son APCC dozu (aktif protrombin kompleks konsantresi) ve traneksamik asit uygulaması arasında en az 12 saat geçmesi önerilir.

Normal fizyolojide ,bu durumun aksine olacak şekilde , tromboembolizm ; hemostazı arttırmak için rFVIIa ile kombinasyon halinde traneksamik asit kullanıldığında daha az olasıdır .

Epsilon aminokaproik asit (EACA) tedavisinde da gastrointestinal rahatsızlık yaygın bir komplikasyondur; Dozu azaltmak genellikle yardımcı olur. Miyopati, tipik olarak, birkaç hafta boyunca yüksek dozların uygulanmasından sonra ortaya çıkan, aminokaproik asit terapisiyle (ancak traneksamik asitle) bağlantılı

olarak rapor edilen, nadir bir yan etkidir. Miyopati sıklıkla ağırlıdır ve yüksek seviyelerde kreatin kinaz ve hatta miyoglobinüri ile ilişkilidir. İlaç tedavisi durdurulduğunda tam çözünürlük beklenebilir. [45, 76-79]

Fibrin Yapıştırıcılar

Kanın alt bileşenlerine ayrılmaya başlanması ile, pıhtılaşma mekanizmasının en temel parçalarından olan fibrin bazlı ilaçlar bazı hemofili merkezlerinde 1992' den itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Fibrin kapatıcılar veya fibrin doku yapıştırıcıları olarak da bilinen fibrin yapıştırıcıları; trombin, fibrinojen ve bazen de faktör XIII ve antifibrinolitik ajanlardan oluşur. Türkiye'de de BERİPLAST-P (Behring – Almanya) ve TISSEEL-KIT (Baxter– Amerika) olmak üzere iki fibrin yapıştırıcı ajan piyasa da bulunmaktadır[59] .

Arter kanamalarında veya masif venöz kanamalarda fibrin yapıştırıcılar önerilmemektedir. Fibrin yapıştırıcılarının asıl faydası sürekli veya bolus faktör konsantresi infüzyonlarıyla beraber verildiğinde görülmüştür.

Oral cerrahi olan hastalarda, o bölgeye topikal fibrin yapıştırıcı uygulandıktan sonra yaklaşık 10-14 gün süreyle traneksamik asit ağızda gargara yapıp yutulabilir[80]. Fibrin doku yapıştırıcılarının, ortopedik cerrahi işlem görmüş hemofili hastalarında da kanamayı azaltıcı etkileri belirgin şekilde görülmüştür. [62, 81]

Yardımcı Tedaviler

Hemofilide en sık karşılaşılan sorun olan eklem kanamalarının tedavisi basit ve akılda kalması açısından RICE olarak kısaltılmıştır (RICE, Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-Yukarıda tutma). Ancak daha sonra travma veya kanamanın önlenmesinin de bunlar kadar önemli olduğu anlaşıncaya kadar kısıltmanın başına P eklenerek (P=Protection) kısaltma PRICE olarak güncellenmiştir. Soğuk uygulama ağrının kesilmesi, şişliğin azalması ve sıcaklığın azalmasına kadar sürmelidir. Tavsiye edilen süre ortalama 15-20 dakikadır. [2]

Gen Terapileri Yeni İlaçlar

Hemofili hastalığı gen terapisi için uygun kabul edilmektedir çünkü tek bir gen anormalliğinden kaynaklanan hastalığın ve terapötik koagülasyon faktörü düzeylerinin de aralığı çok geniştir. geniş. Klinik deneylerdeki adeno ilişkili virüs (AAV) vektörü ile hemofili B gen terapisinin son başarıları gen terapisinin bu

hastalar için umut ışığı olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bu aşamada gen terapisi şuan için sadece Hemofili B hastalarında etkili olmaktadır. bunun olası nedenlerinden birinin de faktör 9 'un faktör 8 'e kıyasla daha basit bir yapıda olmasıdır. Faktör 9 'u kodlayan bölge sadece 1.4 kb'tır ve tek domainden oluşan 461 aminoasitlik proteini kodlar. Bu küçük boyutları rekombinant adeno-assosiated virus (AAV) içinde paketlenmesine daha kolay olanak sağlamaktadır. Faktör 8 'in endojen üretimi ise Faktör 9'dan daha komplikedir şöyle ki bu faktörün tek domainine karşılık gelen faktör cDNA tarafından kodlanan 8.9 kb' lık bir proteindir. Bu da gen terapisi için Hemofili A ' yı daha şanssız kılmaktadır [82-85]

AAV aracılı gen terapisinin güvenlik profili de pozitif olarak görünmektedir. En çok görülen yan etki karaciğer enzimlerindeki asemptomatik artıştır ki bu da yönetilmesi basit bir durumdur .

Hemofili için gen terapisi, etkilenen bireylerin yaşamını değiştirme potansiyeline sahiptir ve muhtemelen şiddetliden hafif fenotipe kaymış yeni bir hemofili hastası sınıfı yaratma potansiyeline sahiptir.[84]

Gen terapisi için de hastalarda bazı şartlar aranmaktadır :

- Öncelikle hasta yaşının 18 yaşından büyük olması gerekmekte.
- Hastanın ağır hemofili hastası olması şarttır (Hemofili-A için <%1, Hemofili-B için <%2)
- Mutlaka gen tedavisi sürecindeki risklerin bilincinde olması ve yazılı onay vermesi gerekmekte.
- Karaciğer fonksiyon testleri normal olmalı ve Hepatit-B / Hepatit-C testlerinin negatif olması gerekmektedir.
- Yapılacak tetkiklerde adenovirus antikor testinin negatif çıkması gerekmektedir [86].

İnhibitör gelişmiş olan hemofili hastalarında kanamayı tedavi etmek veya önlemek için iyi bilinen bypass edici ajanların (yani aktive protrombin kompleks konsantresi ve rekombinant aktive faktör VII) yanı sıra, pıhtılaşmayı arttırarak hareket eden yeni bir terapötik ajanlar sınıfı da son zamanlarda dikkati çekmektedir. (örn. Emicizumab, fitusiran ve concizumab) [87].

Tablo 7- Hemofilide yeni tedavi ajanları [88]

Ürün (jenerik isim)	Üretici firma	Hareket mekanizması	Klinik deneme durumu
ACE 910 (emicizumab)	Chugai / Hoffman-La Roche (Basel, İsviçre)	İnsanlaşmış bispesifik monoklonal antikor, FVIII'i taklit eder.	Faz III
NN-7415 (concizumab)	Novo Nordisk (Kopenhag, Danimarka)	TFPI'ye karşı insanlaştırılmış monoklonal antikor	Faz I
BAY 1093884	Bayer (Berlin, Almanya)	TFPI'ye karşı insanlaştırılmış monoklonal antikor	Faz I
ALT-AT3 (fitusiran)	Alnylam (Cambridge, Almanya)	AT3 karşı siRNA	Faz I / II

FVIII mimetikleri ve antikoagülan inhibitörleri.

Emicizumab, bir değişken bölge ile FIXa'ya ve diğeri ile FX'e bağlanarak , aktifleştirilmiş FVIII (FVIIIa) molekülünün fonksiyonunu taklit eden bir bispesifik monoklonal antikordur . Emicizumab, trombin oluşumunu doza bağımlı bir şekilde arttırır. Bir faz I çalışmasında, 4 ila 5 haftalık bir yarı ömrün yanı sıra subkutan olarak 3 mg / kg / hafta dozuna kadar emicizumabın mükemmel güvenlik ve tolerabilite profilleri gösterildi. [89, 90].

Daha da umut verici olan, inhibitörleri olan hastalarda potansiyel kullanımıdır. Emicizumab FVIII'in fonksiyonunu taklit ederken, FVIII'i yapısal veya immünolojik olarak benzemez ve bu nedenle inhibitörlerden etkilenmez. Hastaların bu alt kümesi için tedavi yaklaşımını değiştirme konusundaki önemli potansiyeli düşünüldüğünde, FDA, kötü sonuç veren bu hasta grubunda emicizumab için umut verici bir tedavi olarak çığır açıcı tedavi hedefi vermiştir. Hemofili A inhibitörü olan hastalarda emicizumab profilaksisi ile yapılan faz III çalışmasının sonuçları anlamlı ve klinik açıdan önemli sonuçlar verdi [91, 92] .

Concizumab, TFPI molekülünün ikinci domainini inhibe eden insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. FXa'nın TFPI'ya concizumab tarafından bağlanmasının önlenmesi, TF-FVIIa kompleksinin inhibisyonunu önleyerek TFPI'nın TF yolu üzerindeki düzenleyici işlevini de ortadan kaldırır [92, 93]. Bu , in vitro olarak FXa ve trombinin amplifiye üretimi ile sonuçlanır . İn vitro ve in vivo çalışmalar, concizumab'ın TFPI'nın tüm formlarına (serbest ve hücre yüzeyine bağlı) yüksek afiniteli bağlanmasını göstermiştir. Bu terapötik yaklaşımın ve bir monoklonal antikorun (Mab) kullanımının olası avantajları, daha uzun bir yarı ömür ve subkutan uygulama şeklidir. Sağlıklı gönüllülerde ve hemofili hastalarında yakın zaman önce yapılmış randomize çok uluslu bir ilaç uygulaması denemesinden elde edilen sonuçlar, concizumabın ciddi bir yan etki ya da antikor gelişimi olmaksızın intravenöz ya da subkutanöz olarak iyi tolere edildiğini göstermiştir. Concizumab konsantrasyonu arttıkça serbest plazma TFPI seviyeleri azalır, TFPI seviyeleri doza göre en yüksek dozda en az 14 gün sonra azalmaktadır [88, 94].

Fitusiran, hedefi antitrombin inhibisyonu olan başka bir yeni ilaçtır. Bir başka potansiyel doğal antikoagülan hedef AT'dir. AT, pıhtılaşma kaskadının son yolundaki trombin ve FXa'nın doğal faktörleridir. AT aktivitesinde önemli bir düşüşün, FXa ve trombin oluşumunu arttırdığı ve böylece kanama bozukluğu olan hastalarda hemostazı geliştireceği tahmin edilmektedir. AT'nin üretimini azaltmaya yönelik bir yaklaşım da AT proteininin transkripsiyon sonrası ekspresyonuna müdahale eden küçük interfering RNA(kodlanmayan küçük RNA) kullanımıdır. Fitusiran da AT'nin hepatik sentezini bastırmak için bu teknolojiyi kullanır [95, 96].

Sağlıklı gönüllülerde fitusiranın bir faz I doz-eskalasyon çalışmasının sonuçları yanı sıra, haftalık ve aylık infüzyon programları olarak subkutan olarak uygulanan inhibitörleri olmayan hemofili A ve B hastaları umut verici sonuçlar vermiştir. [88, 97]

2.1.7. Hemofilinin Komplikasyonları

Hemofili hastalığının hemkendisi hem tedaviyle ilişkili durumlar hastalığın morbidite ve mortalitesini yükselten durumlardır. Hastalığın kendisinden kaynaklanan durumlar genellikle kanamalara bağlı sekeller oluşturken ,tedaviyle ilişkili komplikasyonlar ise kan ürünlerine bağlı enfeksiyon riskleri veya tedavi ilişkili inhbitör gelişmesidir.

2.1.7.1. Hemartroz (Eklem Kanaması)

Hemofilinin en sık komplikasyonu kas-iskelet sistemine ait hemartrozdur. Daha çok alt ekstremitelerde görülen hemartroz, ağır hemofili grubundaki hastaların yaklaşık olarak % 90' nında gözlenmektedir. Hemartroz ; hemofili hastasının faktör düzeylerine, eklem tipine, o eklemde tekrarlayan kanama olup olmamasına, hastanın yaşına, faktör inhibitörü gelişip gelişmemesine bağlı olarak gelişir.

Normalde eklem boşluğunda kan bulunmaz, ancak eklem içine herhangi bir sebeple kanamanın olması beraberinde inflamasyondan sorumlu hücre grubunun aktivasyonuna neden olur. Özellikle makrofaj ve monosit kaynaklı IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar mediyatörler bir yandan inflamatuvar süreci başlatırken bir yandan da kemotaktik etki göstererek bu bölgeye diğer inflamatuvar hücrelerin göçüne neden olurlar. Meydana gelen ativasyonlar kontrolsüz bir inflamatuvar süreç olarak yorumlanabilir. Bu süreçlerin sonunda ortaya çıkan süperoksit radikalleri ve parçalanmış hücrelerden açığa çıkan lizozomal enzimler hedef dokularda sinovyumun, kıkırdığın ve kemik dokunun harabiyetine kadar devam edebilecek progresif bir süreci başlatmış olurlar.

Eklem içine olan ve tekrarlayan her kanama bu inflamatuvar sürecin tekara tekrar yaşanmasına sebep olur ve dolayısıyla neovaskülerizasyon, sinoviyal

proliferasyon ve eklem içine uzanan villöz yapılar belirir. Eklemde progresif bir dejenerasyon meydana gelerek hemofilik artropati (hemofilik artrit) görülür.

Hemartozda en sık tutulan eklem diz eklemidir. Bunun nedeni kısaca; üzerine binen yükün çok fazla olması, üç düzlemde de hareket edebilmesi, içsel olarak kemik stabilitelerinin olmayışıdır. Diz tutulumundan sonra sırasıyla dirsek, ayak bilekleri, kalça ve omuz eklemleri tutulmaktadır.

Tekrarlayan eklem kanamaları epifizlerde kanlanma artışına yol açar ve bununla birlikte ossifikasyon hızlanır, kemiklerde hipertrofi olur. Bu değişiklikler ise sonunda kemikler arasında uzunluk farkı oluşmasına, eklemlerde açılanma

gibi yapısal deformitelere yol açar. Bu dönemi 20-30' lu yaşlarda ortaya çıkan eklem hasarının iyice klinik olarak oturduğu, hareketlerin kısıtlandığı kronik hemofilik artropati oluşumu izler.

Hemofilik artropatiye bağlı kemik yapılarda da osteopeni ve osteoporoz gelişir ve bu hastalarda beklenen bir başka kronik komplikasyondur. Bunun nedeni, hemofili hastalarında artropatiye bağlı olarak gelişen hareket kısıtlılığı, beraberinde getirdiği immobilité ve bunun sonucunda da kemik minerele dansitesinde azalmadır. Hemofili hastalarında artropati gelişimini önlemek için en temel amaç tekrarlayan kanamaların önüne geçebilmektir. Bunun yanı sıra düzenli ve kontrollü fizik egzersiz (eklem stabilitesini arttırdığı için) ve obez hemofililer için kilo vermek diğer koruyucu önlemlerdir. Hemofilik artropati geliştikten sonra ise mevcut tedavi seçenekleri sinoviyektomi, artrodez veya eklem replasman tedavisidir [98, 99].

Sinoviyal sıvının alınması (sinoviyektomi) sinovitin kronikleşmesi, kanamaların sık sık tekrarlanması veya kanamaların kontrolünün zorlaşması eklem aralığına kanamanın devam ettiği zamanlarda düşünülmelidir. 3 çeşit sineviyektomiden biri tercih edilebilir. Bunlar radyoizotop (dirsek , ayak bileği ve omuz için radyoizotop Rhenium-186 ya da dizler için Yttrium-90 kullanılabilir) kullanılarak , artroskopi yapılarak veya invaziv girişimdir (cerrahi). Maliyeti az , uygulama zorluğu olmayan , non-invaziv ve hastanede yatış süresi çok kısa olan , gerektiğinde de tekrar uygulanabilen radyoaktif sinoviyektomi, bizimde ülkemizin içinde bulunduğu gelişmekte olan ve faktör kullanımının bazen yeterli olmadığı ülkelerde eklem deformitelerinin önlemede önemli bir tedavi uygulama şeklidir. Uygulamanın ana prensibi, sinovyal aralığa radyoizotop (radyoaktif izotop) verilmesi

ve tekrar tekrar kanamaya meyilli kırılğan ve hipertrofiye uğramış sinoviyal dokunun belli bir süre aralığında fibrozise uğramasıdır. Sinoviyal dokudan ve sıvılardan salgılanmış olan bazı enzimler kırıldak dokusunun yıkımına ve dolayısıyla eklemden hasara sebep olur. Fibrozisle bu olayın önüne geçilebilmektedir. [2, 100].

2.1.7.2. Diğer Kanamalar

Kas veya doku içi kanamalarının klinik izlemine göre, 2-3 gün tedavi gerekebilir. Bazı kanamalar nörovasküler sistemde basıya neden olabilir. İliopsoas kası (femoral sinir felci), soleus kası (posterior tibial sinir; ekin deformitesi) ve önkol kasları (Volkmann iskemik kontraktürü) bunlara örnek olarak verilebilir. Bu bölgelerin kanamalarında acil olarak yüksek dozlarda ve uzun süreli faktör verilmesi gerekir. Faktör tedavisinin yanısıra, etkilenen ekstremitenin elevasyonu ve fizik tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

İliopsoas kas içi kanamaları, diğer kas-doku içi kanamalardan ayrı olarak değerlendirilmelidir. Hastanın hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Bir hafta veya 10 gün süre ile faktör verilmesi ve kesin yatak istirahati sağlanmalıdır.. Hem tanıda hem de izlemde görüntüleme yöntemleri (USG veya BT/MR) kullanılmalıdır. Hastanın ağrısı kaybolana kadar hastanın fiziksel aktivitesi azaltılır. Fizik tedavi bu konuda çok önemli bir basamak oluşturmaktadır. Akut dönem geçtikten sonra ise sekonder profilaksi yapılmalıdır.

Merkezi sinir sistemi kanamalarına hemofilide en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik ve radyolojik değerlendirmeyi beklemeden acil olarak uygun doz ve süre faktör verilmesi şarttır. Hemofili hastalarındaki bütün kafa travmaları veya şiddetli baş ağrısı aksi ispat edilene kadar öncelikle kafa içi kanaması gibi ele alınıp acil olarak tedavi edilmelidir. Faktör VIII düzeyi %80-100 olacak şekilde (50 İÜ/kg) faktör tedavisine hemen başlanmalıdır, sonraki dozlar görüntüleme sonuçlarına (kraniyal BT/ MR) göre ayarlanmalıdır. Kafa travması geçiren olgular, geç dönemde de kanama açısından dikkatle izlenmelidir. Travma olmadan şiddetli baş ağrısı varlığında mutlaka kafa içi kanama akla gelmelidir.

Kafa içi kanamalarda hemofili A hastalarında FVIII aktivitesi, ilk 1-7 gün %80-100 düzeylerinde , sonraki günlerde ise (8-21 gün) %50'lerde tutulmalıdır. Hemofili B'de ise FIX aktivitesi ilk 1-7 gün %60-80, sonraki günlerde (8-21 gün) %30'larda tutulmalıdır. Akut dönem tedavisi (14-21 gün) sonrası, en az 6 ay

profilaktik tedavi verilmelidir. Bu amaçla: FVIII 20-40 İÜ/kg, gün aşırı, FIX 20-50 İÜ/kg, haftada 2 kez uygulanmalıdır

Hemofili hastalarının diş sorunları da azımsanmayacak ölçüde artmıştır. Genellikle rutin diş muayenesi ve temizliğinde faktör vermek gerekmez. Derin temizlik yapılacaksa, yoğun plak mevcutsa, taş temizliğinde ise faktör ve antifibrinolitik tedavi verilmelidir. Sinir blokajı planlanıyor ve hastaya lokal anestezi verilecekse, öncesinde faktör verilmelidir. Hemofilik aile ve hastaların önem vermesi gereken en önemli konulardan biri de ağız içi hijyenin korunmasıdır. Dişler günde en az 2 kez, flor içeren diş macunları ile fırçalanmalıdır. Diş hekimi randevusu ilk dişler çıkmaya başladığı andan itibaren alınmalıdır. Derin enjeksiyonlar, cerrahi girişimler –özellikle kemiği kapsayan (diş çekimi, implant) ya da rejyonal lokal anestetik blok tedavisi uygun faktör düzeyi sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Oral enfeksiyon mevcutsa cerrahi yapılmadan önce antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. On yaşından sonra dişler periyodik olarak mutlaka değerlendirilmelidir. Traneksamik asit topikal olarak,%5’lik solüsyondan 10 ml 2 dakika, günde 4 kez, 7 gün kullanılabilir. Diş çekiminden sonar özellikle soğuk ve sıvı yiyecekler, 5-10 gün süreyle tercih edilmelidir. [2, 101, 102].

2.1.7.3. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Donörün işlem öncesi taranması, viral inaktivasyon gibi tekniklerin kullanılmaya başlanmasından önceki dönemlerde 1970-1980 arasında hemofili hastalarında Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonuna sık rastlanmaktaydı [103].İnsan plazma kaynaklı faktör konsantreleri elde edilirken kullanılmaya başlanan bu önlemler sayesinde enfeksiyöz organizmaların alıcıya geçişi büyük oranda azalmaya başladı.

AIDS, hemofili hastalarında ilk kez 1981 yılında tanımlanmıştır ve 1984 yılına kadar hemofili A hastalarının %90 ’ından fazlası ve ağır hemofili B hastalarının %50 ’si HIV seropozitif olmuştur. HIV virüsü devamlı faktör infüzyonu almak zorunluluğu olan grupta (ağır hemofililer) plazma kaynaklı faktör konsantrelerinin verilmesi sonucu gelişmiştir.

1982 yılı; yılda 100 hastadan 22 sine HIV tanısı konulması ile HIV enfeksiyonunun pik yaptığı bir dönem olmuştur. Tüm hemofili hastalarının yaklaşık yarısında HIV pozitifliği görülürken pek çok hastada HCV ile birlikte HIV enfeksiyonuna rastlanmıştır [104].

1984 yılında faktör VIII konsantrelerinin üretim süreçlerine viral seyreltme için yüksek ısıda kurutma ve pastörizasyon teknikleri devreye sokulmuştur. Bundan kısa bir süre sonra solvent deterjanla muamele geliştirilmiştir. Tüm bu işlemler 1980'li yılların sonlarında faktör IX konsantrelerinin üretimine de eklenmiştir.

Bu viral seyreltme yöntemleri sadece HIV, HCV ve hepatit B virüsü (HBV) gibi lipid zarflı virüslere karşı etkiliyken parvovirüs B19, hepatit A virüsü (HAV) veya Creutzfeld-Jakob prionlarına karşı etkili değildir.

Hepatit virüslerinin hemofililerdeki seyrine bakacak olursak; 1980 ve öncesindeki yıllarda plazma kökenli faktör konsantreleriyle tedavi edilen özellikle ağır hemofili hastalarının %90 'ından fazlasında HCV pozitif bulunuyordu. Hepatit B aşısının bulunmasından önce ise hepatit B ağır hemofili hastalarının %70-90 kadarında pozitif saptanmaktaydı. Hemofilili hastalar, doğuştan veya tanı konulduğunda HBV ve HAV'a karşı seronegatiflerse iki yaşında veya daha sonraki yaşlarda mutlaka aşılmalıdırlar. HIV ve HCV koenfeksiyonunun morbiditesi hemofilili hastalarda da yüksek olup siroz, hepatoselüler karsinom ve karaciğer yetersizliği riskini arttırmaktadır. Hemofili hastalarında en sık görülen HCV genotipleri genotip 1 ve genotip 3 tür. Viral seyreltme işlemlerinin pıhtılaşma faktörü üretimine eklendiği 1985 'ten bu yana plazma kökenli faktör VIII konsantreleri ve 1987 'den bu yana faktör IX konsantreleri ile dökümente edilen HIV geçişi bulunmamaktadır. Bu dönemlerde sporadik HCV olguları bildirilmiş olsa da bu durum normal popülasyondan farklı değildir.

Hemofili hastalarında parvovirüs B19 seropozitifliği yaklaşık olarak %80'dir ve bu oran yaş ve sosyoekonomik durum bakımından benzer normal popülasyondan çok daha yüksektir. Lipid zarflı olmayan bu virüs, hepatit A gibi plazma kökenli pıhtılaşma faktörü konsantrelerinden halen kullanılan viral seyreltme teknikleriyle temizlenemez. Parvovirüs B19 enfeksiyonu kan ürünleriyle alındığında genelde hastalar akut dönemde asemptomatiktir ancak bu ajanlar nadiren ve özellikle HIV varlığında aplastik anemiye veya saf eritrosit aplazisine neden olabilir.

Parvovirüsün hamile kadınlarda bebeğe dikey geçişi hidrops fetalis durumuna yol açabilir. Bu durum özellikle edimsel kanama veya doğum vs. için yerine koyma tedavisi gerektiren hemofili A veya B taşıyıcısı olan hamile kadınlar açısından önemlidir. Rekombinant ürünlerle Parvovirus B19 geçmesi gibi bir sorun yoktur.

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD), sponjiform ensefalopati olarak tanımlanan merkezi sinir sisteminin nadir, tedavisi olmayan ölümcül ve dejeneratif bir hastalıktır ve CJD nedeni, hastalığı bulaştıran bir prion proteinine bağlanmıştır.

CJD en sık olarak enfekte bireylerden dura mater implantlarıyla, enfekte kadavraların hipofiz bezlerinden elde edilmiş büyüme hormonu uygulanmasıyla ve enfekte donörlerden organ nakli sonrasında direkt inokülasyonla ilişkilidir. Büyükbaş hayvanlarda bir CJD varyantı tanımlanmış ("deli dana hastalığı" [bovin sponjiform ensefalopati, veya BSE]) ve insanlara kontamine et yenmesiyle geçmiştir.

Her ne kadar bulaşma riski olduğu belirtilse de sadece İngiltere’ de kan transfüzyonu sonrası yeni tip Creutzfeldt-Jacob Hastalığı bildirilmiş olup, faktör konsantresi uygulaması sonrası prion bulaşına takiplerde ve otopsi serilerinde rastlanmamıştır . İnkübasyon süresinin otuzbeş yıla kadar uzayabilmesi nedeniyle insandan insana kan transfüzyonları ile geçme potansiyeli kolayca belirlenemez ve bu nedenle uzun süreli izlem gereklidir. [105-108].

2.1.7.4. İnhibitör Geişimi ve Tedavisi

Hemofililerde koagülasyon faktörü konsantreleri ile tedaviden sonra görülen temel komplikasyon faktör VIII ve faktör IX ’a karşı gelişen alloantikorlardır. Bu durum hemofili A hastalarının % 15-% 35’inde ve ağır hemofili B hastalarının % 1-% 4’ünde saptanır . İnhibitörlü hastalarda tedavi maliyetinin beş kat arttığı literatürde bildirilmektedir. Bu hastalarda, kanama esnasında hemostazın sağlanması zor ve yetersiz olduğundan kanamalar önemli ve hayati bir tehlike içerebilir. Aynı zamanda bu hasta grubunda eklem morbiditesi ve sakatlık gelişme oranı belirgin derecede yüksektir. Hastalarda inhibitör gelişmesinden sonra, kanama sıklığının artmamasına rağmen "hedef eklem" gelişme riski yüksektir. Bunun nedeni yeterli tedavi imkanının bulunmamasıdır [109, 110]. İnhibitör gelişmesi açısından en riskli dönem hayatın ilk 5 yaşı olup, ilk 20-50 faktör uygulama gün sayısı en riskli süreç olarak tanımlanır.

Buna rağmen, ileri yaşlarda da inhibitör gelişme riskinin sürdüğü göz ardı edilmemelidir.

Hastanın % 100 olan FVIII aktivitesini %50 azaltan yani var olan FVIII aktivitesini yarı yarıya inaktive eden inhibitör aktivitesi "1 Bethesda Unitesi/mL" olarak tanımlanır. İnhibitör tanısı, sadece inhibitör tarama testi yapılarak saptanabilir. İnhibitörün düzeyi ise Bethesda Testi ile ölçülür. Bethesda testi ile elde edilen değerin normal kabul edilen üst sınırı ("cut-off" değeri) 0.6 BU/mL olup bu düzeyin üzerindeki ölçümler inhibitör yönünden pozitif olarak kabul edilir. İzlem sürecinde inhibitör düzeyi 5 BU/mL' yi aşmıyorsa "düşük titrajlı inhibitör" olarak adlandırılır. FVIII tedavisine karşın titraj bu düzeyi aşmıyorsa, LR tipte inhibitör (düşük yanıtlı inhibitör) olarak tanımlanır. Takip sürecinde inhibitör titrajı düşük olan hastaların yaklaşık % 50 'sinde izlem inhibitör kaybolabilir (geçici inhibitör). İnhibitör titrajı FVIII uygulaması ile >5 BU/mL oluyorsa HR (yüksek yanıtlı inhibitör) adı verilir. Yüksek yanıtlı inhibitör grubundaki hastalar en fazla klinik sorun yaratan hasta grubudur. Geçici inhibitör olma olasılığı bu hastalarda çok nadirdir. Tüm inhibitörlü hastaların yaklaşık % 50 'sini yüksek yanıtlı inhibitör grubundaki hastalar oluşturmaktadır. Son yıllarda kullanılan "Nijmegen-Bethesda Testi" ile, Bethesda testinde 0.6-2.0 BU/ mL düzeyinde saptanan yalancı pozitif sonuçlar da önlenebilmektedir [111-113].

Faktör VIII ya da Faktör IX tedavisi kullanan tüm hemofili hastalarında yılda en az bir kez "inhibitör tarama testi" yapılması gerekir. Bebeklik döneminde ağır hemofili A hastalarında daha yüksek risk olduğundan her beş FVIII kullanım günü sonrası inhibitör tarama testi yapılması uygundur. İlk 20 kullanım günü tamamlandıktan sonra 10 kullanım günü sonrası inhibitör taraması önerilmektedir. İlk 50 kullanım günü tamamlandıktan sonra bu risk azalmaktadır. Bunu izleyen dönemlerde inhibitör düzeyine her 6 ayda bir bakılması yeterlidir. İlk 150 kullanım gününden sonra ise inhibitör gelişmesi oldukça nadirdir. Genel olarak bütün cerrahi girişimlerden (diş çekimi ve sünneti kapsayan) önce inhibitör tarama testi yapılması zorunludur [113, 114]. Yeterli FVIII tedavi uygulamasına rağmen, aPTT testinde düzelme olmaması, tedavi sonu FVIII aktivitesinin hedeflenen düzeye ulaşamaması veya % 1'den daha az olması inhibitörden şüphelendirmelidir.

İnhibitörlü hastalarda tedavi: İnhibitörlü hastalarda kanamayı durduran yani hemostazı sağlayabilecek temel tedavi yaklaşımı, koagülasyon kaskadında aşma özelliği gösteren ajanları (by-pass) kullanmaktır. Bu ilaçlar, FVIII veya FIX 'dan bağımsız olarak FXa aktivitesi oluşturdıklarından, koagülasyon kaskadının ana yolunu aktive ederek fibrin pıhtısının oluşmasını sağlarlar. Bu nedenle inhibitörlü hastalardaki kanamaların durdurulmasında etkin rol oynamaktadırlar [115-117] . **Eğer inhibitörlü hastanın inhibitör titrağı bilinmiyorsa;** by-pass yapıcı ajanlardan (rFVIIa veya aPCC) birinin tercih edilmesi önerilmektedir.

Düşük yanıtlı inhibitörü olan hastalarda; tedavide FVIII seçilebilir. Fakat inhibitörsüz dönemde kullanılan FVIII dozunun en az 2 kat daha yüksek kullanılması gerekebilir. Kanamanın durması için, genelde 50-100 IU/kg FVIII 'in her 8-12 saatte bir uygulanabilir. Kanamalar FVIII tedavisi ile durdurulabiliyorsa ve inhibitör titrağı <5 BU/ml'nin altına indirilebiliyorsa, FVIII kullanılmaya devam edilebilir. Bu tedavinin en önemli bir avantajı tedavi sürecinde FVIII ölçümleri ile hastanın takip edilmesidir.

Yüksek yanıtlı inhibitörü olan hastalarda; mutlaka by-pass yapıcı ajanlarından biri (rFVIIa veya aPCC) tercih edilmelidir [45].

Aktifleşmiş protrombin kompleks konsantreleri (aPCC); içinde FII, FVII, FIX, FX bulundurur. FII ve FXa trombin artışı yaparak pıhtılaşma zamanını kısaltırlar. Bunlar aracılığı ile protrombinaz kompleks oluşumu tetiklenerek, trombin üretimi artar ve pıhtı oluşumu sağlanır. İlaç 50-100 U/kg dozlarında 8 ila 12 saat aralıklarla kullanılır ve inhibitörlü olguların yaklaşık %85-95 'inde hemostaz sağlar . Diğer seçenek olan rFVIIa hemostazı ya; FVII ve doku faktörü kompleksinin trombin oluşumunu artırması bunun da FX 'u aktiflemesi ile, ya da; trombositlerin yüzeyinde bulunan FX 'u doğrudan aktifleştirerek ve FVa ile birleşerek trombin artışı yaparak sağlar. İlaç 90 µg/kg dozunda 2 saatlik aralıklarla 1-3 doz kullanılarak % 90 etkili olur. Şiddetli ve kontrol altına alınamayan kanamalarda her 2 ilacın ardışık veya kombine kullanımı da önerilmektedir [118-120].

İnhibitörü yok etme:

"İmmün Tolerans Tedavisi"

Alternatif bir strateji, inhibitörün ortadan kaldırılması ve farmakokinetik parametrelerin normalleştirilmesi, böylece hastaların daha sonra insan FVIII konsantreleri ile tedavi edilebilmesidir. Bu, immün tolerans indüksiyonu (ITI) yoluyla gerçekleştirilir; bu, tipik olarak, kullanılan protokole bağlı olarak, immünosupresif ajanların ve diğer prosedürlerin kullanılmasının yanı sıra, aylar ve yıllar boyunca büyük dozlarda FVIII'in günlük infüzyonunu içerir. Tedavinin yapıldığı hastanın özelliklerine büyük ölçüde bağlı olan ITI'nin etkinlik oranı, çoğu seride % 63 ile % 83 arasında değişmektedir.

İmmün tolerans tedavinin (İTT) denemesi öncelikle yüksek yanıtlı inhibitörü olan hastalarda önerilmektedir. Bu tedavinin temel mantığı, belirli aralarla ve düzenli olarak FVIII uygulayarak hastanın immün açıdan uyum sağlar veya "tolere" hale getirilme çabasıdır. Normalde FVIII ile inhibitör geliştirmeyen hastalarda (% 70 olguda) doğal bir uyum sağlandığı düşünülebilir [121-123].

"İmmunosupresif tedavi"

Prednizolon : Birinci basamak tedavisi tipik olarak, genellikle yaklaşık % 30'unda inhibitörü ortadan kaldırabilen, günde 1 mg / kg prednizolon olan steroidleri içerir. Steroidler, tek başına veya yanıt oranını anlamlı olarak arttırdığı gösterilen siklofosfamid ile kombinasyon halinde kullanılabilir .

Siklofosfamid : Alkilleyici bir ajan olarak, siklofosfamid miyelosupresyon, infertilite, alopesi ve sekonder malignite riski ile sonuçlanabilir. Bu nedenle hamile veya postpartum bir hastada uygun değildir ve yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Siklofosfamid steroide eklenecekse, ağızdan 1-2 mg/kg dozda verilmelidir. Yaklaşık olarak toplamda 6 hafta kullanılmalıdır.

Ritüksimab : Ritüksimab, pre-B hücreleri ve bellek B lenfositleri tarafından ifade edilen yüzey molekülü CD20'ye karşı yönlendirilmiş bir monoklonal antikordur. Dört hafta boyunca haftalık aralıklarla 375mg / m²'lik bir dozda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Rituximab tabanlı rejimler tam inhibitör eradikasyonu ve FVIII normalize etmek için diğer ajanlara göre daha uzun zaman

alırlar . Mevcut konsensüs, birinci basamak tedaviye dirençli hastalarda Rituximab'ın düşünülmesi gerektirir.

Vinkristin: Siklofosfamid ve prednizolon (CVP) ile kombinasyon halinde vinkristin de kullanılabilir [124-129].

Plazmaferez : Hayatı tehlikeye sokan durumlarda plazmaferez yöntemi ile inhibitör uzaklaştırma işlemi denenebilir. İnhibitörü uzaklaştırma amacıyla yüksek doz immunoglobulin tedavisi önerilmez.

Tedaviye yanıt verme kriterleri olarak klinik değerlendirme, FVIII düzeyinde artma ve inhibitör düzeyinde azalma kabul edilmektedir. Üç hafta sonra belirtilen ölçütlerde beklenen düzelme olmaz ise ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. Remisyona girme süresi kortikosteroid ile yaklaşık 5 haftadır. İzlemler haftalık yapılmalı ve bu sırada aPTT, FVIII aktivitesi ve inhibitör düzeyi tespit edilmelidir. Tedaviye yanıt veren olgularda izlem 15 günde bir yapılmalıdır.

İnhibitörün tam olarak yok edilmesi, immunosupresif tedavi sonrası inhibitör titresinin < 0.6 BU/ml ve FVIII aktivitesinin % 50 'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. İmmunosupresif tedavi kesildikten sonra nüks oranı % 20 dolaylarında olup, yaklaşık 7-9 ayda (1 hafta-14 ay) görülmektedir. Tablo 7 'de tedaviye tam yanıt alınan hastaların nüksünü saptayabilmek için izlem göstergeleri ve kontrol aralıkları gösterilmiştir .[2]

Tablo 8. Remisyonda olan edinsel hemofili A olgusunda immunosupresif tedavi kesilmesi sonrası izlem

Remisyon sonrası	aPTZ	FVIII Aktivitesi (%)
<6 ay	Aylık	Aylık
6-12 ay	Her 2-3 ay	Her 2-3 ay
>12 ay	Her 6 ay	Her 6 ay

2.1.8. Hemofili Taşıyıcılığı

Kalıtım özelliğinden dolayı hemofili A ve hemofili B çoğunlukla erkekleri etkilerken, kadınlar da taşıyıcı olurlar. Kadınlar tek etkilenmiş kromozoma sahip olduklarından dolayı taşıyıcılarda beklenen faktör seviyesi genelde normalin % 50'sidir.

Bununla birlikte bu kısımda lyonizasyon adlı süreçten de bahsetmek gerekmektedir. Lyonizasyon denen olayda bir kadının vücudundaki her hücrede, iki X kromozomundan biri kapatılır veya "bastırılır". Bu süreç, ilk kez onu açıklayan Mary Lyon'dan sonra "lyonizasyon" olarak adlandırılmaktadır. Lyonizasyon, tam olarak anlaşılmamış rastlantısal bir süreçtir. Bu olayda kapatılan kromozom değiştirilmiş gene sahipse, bu hücre sağlam olan genler sayesinde pıhtılaşma faktörü üretebilecektir. Sağlam geni olan kromozom kapatılırsa, bu hücre pıhtılaşma faktörü üretemez veya pıhtılaşma faktörü düzgün çalışamaz. Bunun sonucunda da bu hastalardaki faktör seviyeleri geniş bir aralıkta (22-116 IU/dL) değişkenlik göstermektedir.

Faktör seviyesi hafifçe azalmış olan hemofili taşıyıcıları (40-60 IU/dL) özellikle girişimsel işlemler sonrası artmış kanama riskine sahiptir. Faktör seviyesi 40 IU/dL altında olan taşıyıcı kadınlar menorajiye daha yatkın olurlar. Tekrarlayan kanamalar neticesinde gelişen demir eksikliği anemisi de hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu sebeplerden dolayı genç zorunlu taşıyıcılarda pıhtılaşma faktör seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir [7, 130-132].

2.1.8.1. Genetik Danışmanlık ve Taşıyıcıların Belirlenmesi

İki tip taşıyıcı vardır:

- 1- Zorunlu taşıyıcılar; bunlar etkilenmiş X kromozomu mutlaka taşırlar.
- 2- Olası taşıyıcılar

Zorunlu taşıyıcılar

- Hemofilili erkeklerin bütün kızları

- Hemofilili bir erkek çocuğu olan ve en az bir başka aile ferdinde hemofilili bulunan anneler(erkek kardeş , anne tarafından büyük baba, dayı, erkek yeğen veya kuzen)
- Hemofilili iki veya daha fazla erkek çocuk anneleri
- Hemofilili bir erkek çocuğu olan ve hemofilili geni taşıyan bir başka aile ferdine sahip olan anneler (anne, kız kardeş, annecanne, teyze, kız yeğen , kuzen)

Olası taşıyıcılar

- Taşıyıcıların bütün kızları
- Taşıyıcıların kız kardeşleri, anneleri, teyzeleri, kız yeğenleri ve bayan kuzenleri
- Hemofilili bir erkek çocuğu olan ve ailesinde başka hemofili taşıyıcısı veya hemofilili birey olmayan anneler [7]

Taşıyıcılık tanısında ilk basamak soy ağacının tespiti ve pedigredir. Hemofilili erkek hastanın kızı zorunlu taşıyıcıdır ve kızının kız çocukları % 50 oranında taşıyıcı olma, erkek çocukları da % 50 oranında hemofilili olma riski taşımaktadırlar. Bir aile içerisinde hemofilili bir hasta tanımlandığında ailedeki kadınların çoğu taşıyıcı olma riski taşımaktadır. Bununla birlikte birçok lokasyonda yeni tanı almış hastaların % 50 'si sporadik gelişmektedir. Sporadik hemofilili bir hastanın annesi muhtemelen normal ve mutasyonlu hücrelerden oluşan mozaizme sahiptir. Annede taşıyıcılık durumunun belirlenmesi gebelik ve prenatal değerlendirme öncesi önemlidir.

Genetik danışmanlık bu bağlamda önemli rol üstlenmektedir. Bu danışmanlığın amacı potansiyel taşıyıcıya, ebeveyn ve partnerine taşıyıcılık testi ve prenatal tanı konusunda karara varmak için doğru bilgiyi sağlamak ve süreç boyunca da destek sağlamaktır [133, 134].

2.1.8.2. Prenatal Tanı

Günümüz teknolojileri ve tıbbi gelişmeler göz önüne alındığında prenatal tanı mümkün görülmektedir. Genetik ve moleküler analiz konusundaki gelişmeler ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) teknolojisi sonucu günümüzde prenatal olarak hemofili tanısı konulabilmektedir. Gebeliğin 8-10. haftasında koryon villüs DNA

analizleriyle kesin tanıya varılabilmekte ya da 18-20 haftalıkken fetüs kanında taşıyıcılık saptanabilmektedir. Bu işlemler gerek anne gerekse fetüs açısından riskler de taşır. Ailesinde hemofili olguları bulunan kadınların evlilik öncesi eşleriyle beraber taşıyıcılık açısından incelenmeleri, genetik çalışma yapılarak ailenin yeni nesilleri için bilgi edinilmesi muhtemel hasta doğumları önleyebileceğinden oldukça önemlidir.

Bunun yanında;

1. Babası veya bir erkek kardeşi hemofili olan kadınlar,
2. Bir veya birden fazla oğlu hemofili olan anneler,
3. Kızları hemofilili çocuk doğuran anneler,
4. Ailenin kadın tarafında önceden hemofili hastası olduğu kesinleşmiş çocukları olan kadınların hamileliklerinde, taşıyıcılık şansı yüksek olduğu için prenatal tanı gerekmektedir. Son yıllarda gelişen Preimplantasyon Genetik Tanı hem taşıyıcıların saptanmasını, hem de sağlıklı çocuk sahibi olma şansı vermesi açısından yüz güldürücü olarak görülmektedir. Faktör 8 ve 9 düzeyinin düşük olması taşıyıcılık tanısını ön gördüren parametrelerdendir [135-138].

2.1.8.3. Hasta Takibi ve Değerlendirme

Hemofili hastaları rutin olarak yılda 1 veya 2 kez değerlendirmeden geçmelidir. Takibinin önemli olduğu iskelet sistemi (kas ve iskelet) oluşturulmuş kliniğe dayalı skorlar ile senelik, radyoloji skorları ise endikasyon oluştuğunda kullanılmalıdır. Faktörlerin düzgün kullanılıp kullanılmadığı, inhibitörlerin gelişip gelişmediği, transfüzyon kaynaklı virüsler (örnek: HIV, Hepatit B ve C), karaciğerin fonksiyonunu gösteren testler ve hastanın sağlığıyla ilintili hayat kalitesi değerlendirilmelidir. Hemofili hastlarında en iyi egzersizin ve sporun yüzme ve yürüyüş olduğu kabul görmektedir [2].

3. MATERİYAL ve METOD

3.1.Hasta Seçimi

Bu tez çalışmamıza uygun olarak Ocak 2011 – Nisan 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Erişkin Hematoloji Polikliniğine başvuran ve hemofili tanısı almış 64 erişkin erkek hasta dahil edildi. Hastalarımızın hepsi 17 yaşından gün alan veya daha büyük hastalardı. Daha küçük hastalar ise çalışmamıza dahil edilmedi. Hastalarımız faktör 8 veya faktör 9 eksikliğine göre hemofili A ve hemofili B olarak sınıflandırıldı. Daha sonra eksik olan faktörün düzeyine göre hastalarımız hafif hemofili, orta hemofili ve ağır hemofili olarak alt sınıflara ayrıldı. Bu sınıflamada faktör seviyesi normalin %5'i ve üzerinde olanlar hafif hemofili, normalin %5'i - $\geq$ %1'i arasında olanlar orta hemofili, faktör seviyesi normalin %1'inden az olanlar ise ağır hemofili olarak adlandırıldı.

Hastalarımızın %100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya azaltan yani var olan FVIII aktivitesini %50 inaktive eden inhibitör aktivitesi "1Bethesda Ünitesi/mL" olarak tanımlandı. İnhibitör gelişimi içinse cut off değeri 0,2 BU/mL olarak belirlendi. <5 BU / mL'lik bir inhibitör titresi düşük titre olarak kabul edildi. İnhibitör gelişmiş olarak sınıflandırılan hasta grubu için, takiplerinin herhangi bir zamanında bu cut off değerini aşmış olmaları gerekli kılındı.

Yine hastane sisteminden hastalarımızın çalışılmış olan tetkiklerine bakılarak faktör düzeyleriyle birlikte inhibitör düzeylerine, tam kan tetkiklerine, bazı biyokimyasal tetkiklere, bazı elektrolitlere, kısmi hormon paneline, D vitamin düzeylerine, koagülasyon parametrelerine bakıldı.

Klinik değerlendirme olarak yine hastanemizin görüntüleme alt yapısında kullanılan infinit sisteminden hastalarımızın görüntülemelerine ve varsa raporlarına (geçirilmiş İKK olup olmadığı) bakıldı. Hastanın hastaneye başvurusunda sisteme yazılan anamnezlerde eklem veya başka kanamalardan bahsedilen hastalar da kanayan hasta grubuna alındı.

3.2.Laboratuvar Testleri

Retrospektif (vaka-kontrol) olarak dizayn edilen bu tez çalışmasında, hastaların başvuru esnasında çalışılmış olan parametreler değerlendirildi. Hastaların geçmiş tetkikleri hastane sisteminden taranarak hastaların faktör düzeylerine, inhibitör düzeylerine, koagülasyon parametrelerine, tam kan sonuçlarına, çalışılmış hastalarda böbrek fonksiyon testlerine, karaciğer fonksiyon testlerine, lipit panellerine, ca, p, ürik asit değerlerine, D vitamin ve ferritin düzeylerine, demir ve demir bağlama kapasitelerine ulaşıldı. Bazı parametreleri çalışılmamış hastalar içinse istatistiksel olarak uygun olması için herhangi bir değer kaydedilmedi.

Dicle Üniversitesi hematoloji laboratuvarı ve biyokimya laboratuvarlarının güncel testler için referans aralıkları belirlendi. Faktör ve inhibitör düzeylerinin referans aralıkları hasta özellikleri bölümünde anlatılmıştı. Diğer bazı tetkikler için referans aralıkları aşağıdaki gibiydi;

Üre: 10-45 mg/dL Kreatin: 0,5-1,4 mg/dL Ürik Asit: 2,6-7,2 mg/dL
Ca: 8,4-10,2 mg/dL Trigliserit:50-150 mg/dL P:2,5-4,5 mg/dL
ALT: 0-35 U/L AST:0-30 U/L
Fe:30-157 µl/dl Fe Bağlama Kapasitesi: 150-450 µl/dl
Ferritin: 13-150 ng/ml B12 Vitamini : 197-71 ng/dl
PT:10,8-15,5 sn apTT: 30-40 sn
WBC: 4,6-10,2 10³/ul Trombosit: 142-424 10³/ul INR:0,8-1,2
Hemoglobin: 13-16,5 gr/dl (Türk hematoloji derneği kılavuz referansı)
D vitamini :
>30 µg/L normal (Referans kaynak no : [139])

3.3.Etik Kurul Formu

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

3.4.İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®, Chicago, IL, USA) istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli

değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir



4. BULGULAR

Tez çalışmamız tek grup olarak dizayn edilmiş olup, hastalarımızın tamamı erişkin yaş grubunda bulunmakta idi. Çalışmamıza toplam 64 hasta alındı. Hastalarımız yaş ortalamaları $26,4 \pm 8,9$ yıl (17-60 yıl) olarak hesaplandı. Hastalarımızın hepsi hastalığın genetiği gereği erkeklerdi. Hastalarımız eksik olan faktör düzeylerine göre Hemofili A ve B olmak üzere tanımlandı. Çalışmamızdaki hastalarımızın % 85,9'u (n=55) hemofili A, geri kalan % 14,1 ise (n=9) hemofili B olarak gruplandırıldı (Tablo -9).

Tablo 9-Hastaların tipler arasındaki dağılımı ve yaş ortalaması

Veriler / Tipler	Hemofili A	Hemofili B
Hasta sayısı (n=64)	%85,9 (n=55)	%14,1 (n=9)
Yaş ortalaması (min-max)	$26,4 \pm 8,9$ yıl (17-60 yıl)	

Çalışmamızın dizaynı esas alınarak hastalarımız faktör düzeylerine göre ağır hemofili, orta hemofili ve ağır hemofili olmak üzere 3 klinik sınıfa ayrıldı. Dünya Hemofili Federasyonu'na göre, normal faktör aktivitesi %50 ve %150 arasındadır (0.50-1.5 IU / ml). Hafif hemofilili bir hastanın kanındaki pıhtılaşma faktörü seviyesi % 5 ile % 40 arasındadır (0.05-0.40 IU / ml). Bu durumlarda, kanama tipik olarak ameliyat veya büyük yaralanma gibi bir travmadan sonra meydana gelir. Aksi halde, hastalar nadiren kanar ya da asla kanama problemi yaşamazlar. Hemofili hastalarının yaklaşık %25-35'i hastalığın hafif formuna sahiptir.

Orta hemofili olan hastalarda kanlarında % 1 ile % 5 arasında (0.01-0.05 IU / ml) pıhtılaşma faktörü aktivitesi vardır. Çok seyrek kanama anamnezine sahiptirler (belki ayda bir kez). Uzun süreli kanama, örneğin küçük cerrahi veya yaralanma ve diş tedavisi gibi travma sonrası ortaya çıkma eğilimindedir. Spontan kanama atakları, nadir de olsa, bu tip hemofili hastalarında ortaya çıkabilir. Hemofili hastalarının yaklaşık % 10-15'i hastalığın ılımlı formuna sahiptir.

Ağır hemofili hastalarının kanlarındaki faktör aktivitesi % 1'den azdır (0.01IU/ml). Hastalar tipik olarak sık sık kanarlar (bazen haftada bir veya iki

kez). Kanama daha çok eklem aralıklarına ve kas içine spontan olur. Uzun süreli kanama hikayesi travma, yaralanma ya da ameliyattan sonra ortaya çıkar, fakat açık bir sebep olmaksızın kendiliğinden de ortaya çıkabilir.

Hastaların % 53.1'i ağır hemofili (n=34), % 35.9'u orta hemofili (n=23) ve % 10.9'u (n=7) hafif hemofili olarak sınıflandırıldı. Klinik sınıflandırma ve hemofili tipleri arasındaki dağılımda aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi oluştu.

Tablo 10- Hastalarımızın klinik sınıflamaları ve hemofili tipleri arasındaki dağılımı

	Ağır Hemofili	Orta Hemofili	Hafif Hemofili
Hasta sayıları (n=64)	%53.1 (n=34)	%35.9 (n=23)	%10.9 (n=7)
Hemofili A	%46.4 (n=31)	%28.09 (n=18)	%9.34 (n=6)
Hemofili B	%6.6 (n=3)	%7.8 (n=5)	%1.55 (n=1)

Hastalarımızın % 100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya azaltan yani var olan FVIII aktivitesini % 50 inaktive eden inhibitör aktivitesi "1Bethesda Unitesi/mL" olarak tanımlandı. İnhibitör gelişimi içinse cut off değerimizi 0,2 BU/mL olarak belirledik. Bu değerın üzerindeki seviyeler inhibitör gelişmiş olarak tanımlandı. Buna göre hastalarımızın % 85.9'unda (n=55) inhibitör düzeyi negatif olarak geldi. İnhibitör gelişmiş olarak kabul edilen hastalarımızın oranı ise % 14,1 idi (n=9). İnhibitör gelişen hastaların klinik olarak sınıflandırılmış hemofili gruplarında dağılımı ise şu şekilde oldu;

Tablo 11- İnhibitör gelişen hastaların klinik hemofili sınıfları arasındaki dağılımı

	Ağır Hemofili	Orta Hemofili	Hafif Hemofili
İnhibitör + (n=9)	% 77.7 (n=7)	%22.2 (n=2)	% 0 (n=0)
İnhibitör - (n=55)	%49 (n=27)	%38.18 (n=21)	%12.72 (n=7)

Hastalarımızın koagülasyon parametreleri ve tam kan değerleri çalışılıp aPTT, INR, hemoglobin ve trombosit sayıları dökümanete edildi. Koagülasyon

parametreleri çalışılan 63 hastamızın %88,8'inde (n=56) INR normal sınırlarda bulunmuşken, %11.2'sinde (n=7) INR 1.2'nin üstünde bulunmuştur.

Yine aynı sayıda apTT testi çalışılan hastalarımızın ise %93.7'sinde (n=59) apTT referans aralığımızın üzerinde bulunmuşken, %6,3'ünde (n=4) ise normal sınırlarda saptanmıştır. Hastalarımızın koagülasyon parametrelerindeki anormallikler ve tam kan tetkiklerindeki bulgular aşağıdaki tabloda yer almıştır (Tablo 12) .

Tablo 12-Hastalarımızın koagülasyon ve tam kan tetkiklerindeki bulgular

Sonuç/Tetkikler	apTT n(%)	INR n(%)
Yüksek değerler apTT >40sn INR>1,2	59 (%93.7)	7 (%11.2)
Normal Değerler (apTT 30-40 sn) (INR 0,8-1,2)	4 (%6.3)	56 (%88.8)

Hemofili hastalarında kanamanın baskın olan semptom ve bulgu olmasından ötürü bu hastalarda kanamaya sekonder demir eksikliği anemi, reaktif trombositoz görülmesi sık rastlanmasa da olasıdır. Bu çalışmada da hastaların demir eksikliği parametreleri olan hemoglobin, demir, demir bağlama, ferritin düzeylerinin istatistiksel çalışması yapıldı. Hemoglobin çalışılan 63 hastanın %30.2'sinde (n=19) hemoglobin türk hematoloji derneğinin kılavuzunda belirtilen referans aralığından (13gr/dl) düşük saptanmış olup, %69.8'sinde ise (n=44) bu normal değerler arasında bulunmuştur. Demir düzeyi hastalarımızın %15.4'ünde (n=6) referans aralığımızın altında saptanırken, % 84.6 'sında (n= 33) normal aralıkta saptandı. Demir bağlama kapasitesi çalışılan hastalarımızın %97.4'ünde (n= 38) normal sınırlarda tespit edildi. Sadece %2.6 hastada ise (n= 1) artmış olarak bulundu.

Trombosit düzeyleri araştırıldığında ise istatistiksel hesaplamada hastalarımızın büyük çoğunluğunun, %93.7' sinin (n= 59) trombosit sayıları normal saptandı. %1.6 hastamızın (n=1) trombositopenisi mevcutken, %4.8 oranında (n=3) hastamızda trombositoz saptandı.

Hemofili hastalığının primer açığa çıkım noktaları iskelet ve kas sistemi olduğundan, hastalar hareket kısıtlılığına bağlı komplikasyonlarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu da laboratuvar parametreleri olarak kalsiyum, fosfor, D vitamini düzeylerini etkilemektedir. Bu parametrelerin çalışıldığı hastaların %96.4 (n= 53) oranında kalsiyum düzeyleri normal olarak bulundu. %3.6'sında ise (n= 2) kalsiyum düzeyleri artmış olarak görüldü. Hiçbir hastada laboratuvar olarak kalsiyum düşüklüğü saptanmadı. Fosfor düzeylerinde de kalsiyum gibi hastalarımızın çoğunda normal değerler saptandı. Toplam 26 hastanın sadece %3.8'inde (n=1) düşük fosfor düzeyleri tespit edilirken, %76.9'unda (n=20) normal değerler bulundu. %19.2 hastada ise (n=5) fosfor düzeyleri referans aralığının üstünde saptandı.

Kas iskelet sisteminin işlevinde önemli role sahip olan ve son yıllarda birçok hastalıkla ilişkilendirilmeye başlanan D vitamini, en çok güneş ışığı sayesinde deriden sentez edilmektedir. Hastalarımızın az bir kısmında düzeyi çalışılmış olsa da dağılım yapıldığında ve referans cut off değeri 30 µg/L alındığında hastalarımızın hemen hemen hepsinde ki yüzde %90.9'ında (n=10) vitamin D, yetmezlik, eksiklik veya ağır yetmezlik düzeylerinde tespit edildi. Sadece %9.09 hastada (n=1) düzeyi yeterli olarak tespit edildi.

Hastaların çalışılan diğer biyokimyasal parametrelerindeki ortalama değerleri ve anormallikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (tablo 13).

Tablo 13- Hastalarımızın bazı biyokimyasal ve tam kan parametreleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Ca	55	8,9	10,4	9,5	±0,34
P	26	2,2	6,2	3,8	±0,89
Demir					
Düzeyi	39	9	185	74,8	±40,9
Demir					
Bağlama	37	141	536	245,1	±68,3
Plt	63	133	594	296	±86,4

Hemofilik hastalarda tanıda ve ilk kanama odağında eklem kanamaları önemli yer tutmaktadır. Bu kanama odakları hastalığın doğal seyrinin yanı sıra hastaların fiziksel yaşamlarını, dolayısıyla sosyal hayatlarını da etkilemektedir. Hastaların geçmişlerine bakılarak ve hastane görüntüleme altyapısında kullanılan sistem kullanılarak bakılan kayıtlarda hastaların %47.6'sında (n=30) eklem kanaması görüntüleme olarak saptanmamış olup, geri kalan %52.4'nde ise (n=33) herhangi bir eklemden kanama saptanmıştır.

Mortalitesi yüksek olan santral sinir sistemi kanamalarında ise kanama oranları çok düşük saptanmış olup kanayan hasta oranı %3.2 (n=2), kranial kanama saptanmamış hasta oranı ise % 96.8 olarak (n=61) olarak tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Hemofili A ve B, koagülasyon faktörü VIII (FVIII) veya faktör IX (FIX)'un eksikliği ile karakterize nadir görülen cinsiyet bağımlı resesif olarak kalıtılan kanama bozukluklarıdır. Her ne kadar nadir kalıtsal bozukluklar arasında olsa da, diğer nadir görülen hastalıklara nazaran en sık görülen kalıtsal geçiş gösteren hastalıktır. Bunun yanı sıra hemofilin haya boyu süren kanama bozukluğu ve tedavi için yurtdışından getirilen pahalı kan ürünleri, hemofili hastalığını hem hastaları hem de ülkemizin genel sağlık sigortası harcamalarını etkilediğinden giderek önem kazanmaktadır.

Hemofilinin geçmişi MS 2. yüzyıla kadar uzanırken, hemofilinin modern bir tanımı sadece 19. yüzyılın başında ortaya çıkmıştır. 20. yüzyılın ortalarında “antihemofilik globülin” keşfi, kriyopresipitat ve daha sonra FVIII ve FIX konsantrelerinin üretimine yol açtı. 1970'lerde ve 1980'lerde nonvirus inaktive edilmiş faktör konsantreleri ile kan yoluyla taşınan virüslerin bulaşmasının hemofili toplumu üzerindeki trajik sonuçlarını engellendikten sonra, plazma türevli ilk ve rekombinant ürünler daha sonra ev tedavisi ve profilaksi rejimlerinin yaygın olarak benimsenmesi yoluyla hemofili tedavisini değiştirdi. Son on yılda hemofili hastalarının yaşam kalitesini ve yaşam beklentilerini önemli ölçüde geliştirdi [140].

Genel literatür bilgisi olarak tüm hemofililerin %85 kadarını hemofili A oluştururken, geri kalan yaklaşık %15 kadarı da hemofili B'dir. Hastalığın görülme yüzdesi ve tipleri bölgesel fark oluşturmamakla birlikte hastalık ırk veya etnik köken farkı da gözetmemektedir[2]. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın % 85.9'u (n=55) hemofili A, geri kalan %14.1 ise (n=9) hemofili B olarak saptanmıştı. Bu yönüyle literatürle uyuşmakla birlikte, etnik ve coğrafi bölge farkı içermemesi de bir çok il ve etnik kökenden hastanın başvurduğu bölge hastanemizin oranlarının, literatürle uyduğu bir diğer önemli nokta olmaktadır.

Hemofili hastalarında eskiden sıkça görülen transfüzyon ilişkili komplikasyonlar 1984 yılında faktör VIII konsantrelerinin üretim süreçlerine viral seyreltme için yüksek ısıda kurutma ve pastörizasyon teknikleri devreye sokulmasıyla ve bundan kısa bir süre sonra solvent deterjanla muamele geliştirilmesinden sonra iyice azalmaya başlamıştır. Bu komplikasyonlar yerini

tedaviyle ilişkili komplikasyonlara bırakmıştır. İnhibitör gelişimi de günümüzde en sık rastlanan ve en ciddi tedavi komplikasyonu olarak değerlendirilmektedir[141] [142].

İnhibitör sıklığı ağır hemofili A olgularının %25-30'unda, orta şiddetteki hastaların ise yaklaşık %5-15'inde pozitif olarak saptanmaktadır[141]. Kavaklı ve ark.[143] 2006 yılında tüm Türkiye genelinde yapmış oldukları ve bir çok merkezi kapsayan çalışmalarında yaklaşık 1057 hemofili A hastası taranmış,geçici inhibitör saptanan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştı. Yapılan çalışmada tüm hemofililerin %11.2'sinde inhibitör geliştiği, bu oranın ağır hemofili A grubunda ise %15.8 olduğu görülmüştür.

Karaman ve ark.[144] çocuklarda yaptığı tek merkezli çalışmada ise değerlendirilen 83 hemofili hastasının, ağır derecede hemofili A olan 8 tanesinde inhibitör geliştiği saptanmıştır. Bu oran yaklaşık olarak %9.6 civarındadır. gelişimi için en riskli dönem çocukluk çağı olduğundan çocuklardaki inhibitör gelişimi ile yapılmış çalışmalara da çalışmamızda değiniyoruz. Bizim tez çalışmamızda ise hastalarımızın %53.1'i yani 34 hastamız ağır hemofili grubunda, %35.9'u ise yani 23 tanesi orta hemofili grubundan yer alıyordu. Toplamda %14.1 oranında hastamızda inhibitör saptanmıştı. Ağır hemofilili olgularımızın %20.5'inde, orta hemofilili olgularımızın ise %8.6'sında inhibitör pozitif olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki inhibitör sıklığının genel literatür verilerinden fazla olmasının nedenini, hastanemizin hizmet ettiği bölgelerdeki sosyo-ekonomik düzeyin düşük olması, kırsal kesimde yaşayan çocukların ve erişkinlerin hastaneye ulaşımının, ki her ne kadar günümüzdeki sosyal politikalarla kolaylaştırılmış olsa da, zor olması, tedavilerinin ve faktör kullanımlarının düzenli olmasını sağlayacak hastalık bilincinin oluşmaması ile açıklamak mantıklı olacaktır.

Hemofili hastalığında vücudun herhangi bir yerinde kanama olabilir. Ortak kanayan alanlar eklemler, kaslar ve gastrointestinal sistemlerdir. Kanamaların yaklaşık %80'i eklemlerde görülür. Çocuklarda genellikle ayak bilekleri etkilenmekle birlikte hareket şeklinin değiştiği ergenlerde ve yetişkinlerde ise daha çok dizler, dirsekler ve ayak bilekleri kanama noktaları olmaktadır. Spontan hemartrozlar ağır hemofili hastalarının karakteristiğidir. Kanama paterni üzerine tartışılan hastalıklarda demir eksikliği ve aneminin önemi de artmıştır. Demir eksikliği, hemofili

hastalarında morbiditeye katkıda bulunabilir. Demir eksikliği, idrar ve dışkıda gizli kan kaybının veya tekrarlayan kanama atakları sırasında sinovyal membrandaki demirin birikmesine bağlı olabilir. Ayrıca hastalarda eşzamanlı olarak görülebilen parazitik enfeksiyonlar da demir eksikliğin katkıda bulunan diğer bir etmen olabilir [145]. Hemofili hastalarında demir eksikliğini tanımlamak ve bu hastalarda tedavi etmek yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir. Demir eksikliği, serum ferritin düzeyini belirlemek gibi basit kan tetkikleri yapılarak değerlendirilebilir. Ferritin, demiri toksik olmayan bir formda depolayan ve gerekli olduğu alanlara taşıyan hücre içi bir proteindir. Anemilerin araştırılmasında düşük ferritin düzeyi, demir eksikliği açısından en spesifik laboratuvar testidir [146, 147] .

Paranthaman Poongavanam ve ark. [148] dünyadaki hemofili yükünü ikinci sırada çeken Hindistan'da yaklaşık altı ay süreli yaptıkları araştırmada toplamda 50 hemofili A veya B hastasını takip etmiş ve hastalardaki anemi ve demir eksikliği parametrelerini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmadaki hastaların %92'si hemofili A ve yaklaşık %8'i hemofili B hastası idi. Hemogloblin sınırını anemi için 13gr/dl olarak aldıkları istatistikte, hemogloblin düzeyi 13 gr/dl'nin altında olan hasta sayısı 36 (%72), hemogloblin>13gr/dl olan hasta sayısı ise 12 (%28) olarak hesaplanmıştır.

Aynı çalışmada hastaların aynı zamanda periferik yaymalarına bakılmış olup hastaların %68 'inin periferik yaymasında hipokrom mikrositer görünüm, %32'sinde ise normal periferik yayma bulguları saptamıştır. Hastalık şiddetine bakılmaksızın ferritin değerleri açısından incelenen çalışmada toplam 28 hastanın (%56) ferritin düzeyleri, referans olarak alınan 50ng/ml nin altında hesaplanmıştır. Alt grup incelemesinde ise tekrarlayan kanama sıklığına bağlı olarak ağır hemofililerde ferritin düzey düşüklüğü sıklığı artmıştır.

Bizim tez çalışmamızda ise hastalarımızın anemi parametrelerinden hemogloblin, demir, demir bağlama ve ferritin düzeylerine bakıldı. Hemogloblin düzeylerinde Paranthaman Poongavanam ve ark.[148] yaptığı çalışmanın aksine hastalarımızın sadece %30.2'sinde (n=19) hemogloblin anemi sınırlarında olup, %69.8' sinde (n=44) 13gr/dl 'nin üzerinde saptanmıştır.

Demir düzeylerine bakılan toplamda 39 hastanın, demir için alt sınır 30µl/dl alındığında 6' sının (%15.4) demir düzeylerinin düşük, geri kalan 33 hastanın

ise (%84.6) demir düzeylerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Bu değerler de hemoglobin düzeyleriyle örtüşüyordu.

Demir bağlama kapasitelerine bakacak olursak, yine toplamda 39 hastamızda düzeylerini inceledik. Laboratuvarımızın referans aralıklarını 150-450µl/dl olarak belirledik. Bu düzeylere göre, hastalarımızın 38 'inin (%97.4) demir bağlama kapasitesi normal aralıkta iken, sadece 1 hastamızın (%2.6) demir bağlama kapasitesi demir eksikliğiyle uyumlu olarak artmış olarak tespit edildi.

Demir eksikliğindeki en önemli laboratuvar testi olan ferritin düzeylerinde ise, ferritin çalışılmış olan 21 hastanın %28.57'sinde (n=6) ferritin düzeyi 50ng/ml'nin altında görülmüştür. Geri kalan % 71.43'ünde ise (n=15) ferritin normal aralıkta saptandı. Hastalarımızın ferritin düzeylerindeki ortalamaları aşağıdaki tabloda verilmiştir

.Tablo 14- Ferritin düzeyleri ve hastalarımız arasındaki ilişki

	Ferritin<50 ng/ml	Ferritin>50 ng/ml
Hasta sayısı	6 (%28.57)	15 (%71.43)
Minimum düzey	16 ng/ml	
Maksimum düzey	159 ng/ml	
Standart sapma	70 ± 37.9 ng/ml	

Hastalarımızın demir eksikliği sıklığı bakımından literatürdeki verilerden hem hemoglobin düşüklüğü, hem de ferritin düşüklüğü bakımından iyi değerlere sahip olmalarının olası açıklaması, akut faz reaktanlarının bir parçası olarak, hemofilideki süreçlerin ferritini yükseltmesinin yanı sıra altta yatan bir enfeksiyon odağının da olmasıdır. Bölgemize spesifik olarak değerlendirildiğinde ise, tekrarlayan kanama riskini arttıran fiziksel aktivitelerin, hastalarımızdaki sıklığı açısından diğer toplum ve bölgelere göre daha geride olmaları, bölgesel beslenme alışkanlıklarında hayvansal tüketiminin önemli yer tutması, ki demir ihtiyacının karşılanması bakımından hayvansal beslenme önemli yer tutmaktadır, gibi etmenler olabileceğini düşünüyoruz. Yine de bölgemizdeki veya bu coğrafyadaki hemofili hastalarının, demir eksikliğiyle aralarındaki ilişkiyi daha net ortaya koymak için ileri testler veya daha çok çalışma gerekmektedir. Zira hastaların da bunun farkına

varması, bu sorunu çözmesinde, gerek yaşam kalitesi ve sosyal hayatı gerekse de buna bağlı morbiditelerin önüne geçmesinde önemli rol oynayabilir.

Hemofili hastalarında, bazı predispozan faktörlere bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda azalmayla ilgili çalışmalar son bir kaç onyıda giderek artmaktadır. Bu çalışmaların artmasının önemli bir sebebinin de son dekatlarda osteoporozdan tutun da depresyona kadar bir çok hastalık için predispozan olarak görülmeye başlanan D vitamini hakkındaki çalışmalar olduğunu düşünüyoruz. Biz de gerek eklem kanamalarına sekonder gelişen eklem hareket kısıtlılığına, gerekse de sosyal nedenlerden dolayı yeterli fiziksel aktivite yapamayan hemofili hastalarımızda birçok parametreden bağımsız, retrospektif olarak vitamin D düzeylerini inceledik.

Kiper Unal H. ve ark. ([149] yaptığı kesitsel çalışmada, 20-60 yaş arasında olan, orta ve ağır hemofilili, 49 hasta incelenmiş ve çalışma 2014-2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Hastalarının 39 tanesi hemofili A, 10 tanesi de hemofili B olarak saptanmış. D vitamini eksikliği için referans sınır 50nmol/L ve yetmezliği içinse 50-75 nmol/L arası alınmıştır. Sonuç olarak hastalarında % 77.5 oranında (n=38) D vitamini eksikliği saptanırken, D vitamini yetmezliği olanların oranı ise %18.4 (n=9) olarak görülmüştür. Sadece %4 hastada (n=2) normal aralıklarda D vitamini düzeyi saptanmıştır.

Dagli M. Ve ark. ([150] Konya merkezli diğer bir çalışmada ise 2016 yılı içinde takip edilmiş 35 ağır hemofili hastasının 29 tanesi hemofili A ve geri kalan 6 tanesi hemofili B olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda 35 sağlam kişinin ortalama vitamin D düzeyleri 26µg/L olarak bulunmuşken, hemofili grubunda ise bu ortalama değer 12µg/L' de kalmıştır. Bunun nedeninin ise hemofili hastalarındaki hareketsizlik sonucu güneş ışığına maruziyetin yeterli olmadığı ve buna bağlı D vitaminin yeteri kadar sentez edilemediği olarak açıklanmıştır.

Paschou, S. A. ve ark. ([151] yaptıkları ve birçok elektronik veritabanı incelenerek elde edilmiş metaanalizde ise her ne kadar sekonder osteoporoz nedenleri arasında gösterilmese de, çocukluk çağından başlayarak hemofili hastalığı ve kemik mineral yoğunluğunda azalma arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.

Khawaji M. ve ark. ([152]) 38 hemofili hastası üzerindeki çalışmada ise küçük hastalarda güçlü fiziksel aktivitenin yoğunluğunun ve süresinin kemik kitle gelişimi ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yetişkinlik döneminde küçük olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda ise D vitamini düzeyi bakılan hastalarımızın, alt sınır olarak 50 µg/L alındığında % 100 'ünün (n=11) bu değerin altında olduğunu yani D vitamini eksikliği bulunduğunu, alt sınırı kendi laboratuvar referansımız olan 20 µg/L olarak aldığımızda ise %72.7'sinin (n=8) D vitamini eksikliğinin olduğu, %9'unun (n=1) D vitamini yetmezliği olduğunu ve sadece 1 hastamızın da (%9) normal D vitamini düzeylerinde olduğunu göstermiş olduk. Bu anlamda literatürle uyuşan hasta oranlarımız olmakla birlikte, özellikle çalışmalarda belirtilen ergenlik öncesi sosyal aktivitenin ve güneş ışığına maruz kalmanın önemi daha da artmaktadır. D vitamini sadece kemikleri değil, vücudun hemen hemen bütün sistemlerini etkilediğinden düzeylerini 50µg/L den yüksekte tutmanın morbiditelerin azalmasına katkıda bulunacağına inanıyoruz. Hele de güneş ışığı alma süresi fazla olan ve yılın yarısında günlük güneşlenme süresinin 10 saati aştığı bölgemizde [153] sosyal projelerle ya da hastalık bilincinin artırılmasıyla bu anlamda aşama kaydedeceğimize ve hastalarımıza ergenlik çağına gelmeden sağlıklı kas iskelet sistemine sahip olmaları konusunda yardımcı olacağımıza inanıyoruz.

Kronik artropati, hemofilili hastalarla birlikte gelişen ve yaşlanan ana morbiditedir. Yaşla ilişkili ortopedik komorbiditeler arasında dejeneratif eklem değişiklikleri, osteoporoz, kas atrofisi veya sarkopeni (kas erimesi), kas güçsüzlüğü ve yürüyüş-denge bozukluğu yer alır. [154]. Bunların da kaynağı hastalığın kimliği konumundaki eklem kanamalarıdır. Bu hastalarda en çok korkulan kanama yeri kafa içi olup, major ölüm nedenidir. Sıklığı çok olmamakla birlikte tanının atlanması veya hemofili hastalarında travma anında veya daha sonrasında da kanama bulgularının olması nedeniyle tanının gecikmesi, mortalitesini arttırmaktadır.

Karaman ve ark. ([142]) takip ettikleri 83 hastanın sadece 1 tanesinde travma sonrası kafa içi kanaması görüldüğünü belirtmişlerdir. Yine Özgönenel B. , Zia A. ve ark. ([155]) Amerika'daki bir çocuk hastanesinde takip ettikleri 84 hemofili hastasında, 5 yıl süre sonunda sadece 5'inde kafa içi kanama görüldüğünü

bildirmişlerdir. Bizim tez çalışmamızda da toplamda 63 hastamızın görüntüleme sistemlerindeki geçmişi taranarak, sadece 2'sinin (%3.2) intrakranial kanama geçirdiğini saptamış bulunmaktayız. Bu anlamda literatürle uyuşan oranlarımız bulunmaktadır.

Marilyn J. Manco-Johnson ve ark. [156] Birleşik Devletler'de 1999-2010 arasında yaptıkları sürveyansta 134 hemofili hastası izlem ve yıllık takiplerle kayıt altına alınmıştır. Hastaların ilk kayıtlarında yaşları 2-69 yıl arasında değişmektedir. Profilaksi tedavisinin yaygınlaşmasından sonra, profilaksi alan hasta sayısı artmış ve bu da morbidite ve mortalitenin azalmasına neden olmuştur. Çalışmada herhangi bir eklem, toplam eklem kanamaları, ve hedef eklem kanamaları sırasıyla %33, %41, %27 olarak hesaplanmıştır. Yine O'Hara J. Ve ark ([157]) 515 hasta üzerindeki geniş çalışmalarının sonucunda hastalardan toplamda 714 hedef eklem tespit edilmiştir. %69.5 hastaya (n=358) bir ya da daha fazla hedef eklem mevcudiyeti tanısı konmuştur. Bu hastaların çoğunda da (%79) bir veya iki eklem hedef eklem konumundaydı. Çalışmanın sonucunda tekrarlayan kronik sinovitin, yetişkinler için sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde (HRQOL) olumsuz etkilerinin olduğu kanısına varılmıştır. Bizim bu tez çalışmamızda, eklem kanama varlığı açısından hastalarımızın görüntülemelerine, varsa anamnezlerine bakıldığında 63 hastamızdan 33'ünün (%52.4) eklem kanaması geçirdiğinin ve bunun görüntüleme veya anamnezlerle ortaya konduğunun, 30 hastamızın ise (%47.6) kanamaya ait verilerinin olmadığını tespit ettik. Bu konuda daha çok kırsal kesime hitap eden bölge hastanesi olmamız sebebiyle, hastalarımızın hafif kanamalarda hastaneye başvurmadığını, veya en yakın hastanede palyatif çözümler sonucunda tedaviyi geçiştirdiğini düşünüyoruz. Hayat kalitesini etkileyen ve hastayla birlikte yaşanan eklem kanamaları konusunda, hastalarımızın daha çok bilgi sahibi olmasının, onları sosyal yaşama katacak sorumluluk ve farkındalık projelerinin sayıca arttırılmasının ve en nihayetinde bu konuda daha çok literatür çalışmasına ihtiyacımız olduğu kanısındayız.

Bütün bu veriler ve bilgiler ışığında hemofiliyi, bir hemofili hastasının internet bloğunda yazdıkları özetlemekte ve bu konuya hastaların tarafından bakarak biz sağlık çalışanlarına gelişimleri için belki de yol göstermektedir;

“Hemofili bir yaşam tarzıdır. Bizim yaşamımız bize özgü özelliklerle doludur. Bazılarımız sizin gibi koşup futbol oynayamayız, ama her zaman yaşamdan nasıl tat alınır sorusunun cevabını bulur, hayattan tat alırız. Sosyal yaşamdan kopmak mı? Hayır, bizler hiçbir zaman sosyal yaşamdan kopmayız. Yaşam tarzımız bizleri birleştirir, ister farklı şehirlerde olalım, ister farklı ülkelerde. Ve bizim yaşam tarzımız krallardan gelir.”

Sonuç olarak tez çalışmamız ışığında, hemofilinin günümüzde mortaliteden çok morbiditelerinin ön plana çıktığını, özellikle inhibitör gelişimi açısından bölgemizin sosyokültürel yapısından kaynaklı literatürden daha geride olduğunu, ve düzenli faktör kullanımı ya da inhibitör testlerinin düzenli yapılması konusunda hastaların daha yakın takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Eklem kanamalarının hastaların fiziksel ve sosyal durumlarını fazlasıyla etkilediğini, bunun da sosyal farkındalık ya da geniş hasta katılımlı projelerle çözümlenebileceği kanaatindeyiz. Hastaların fiziksel kapasitelerinin azalmasına bağlı olarak D vitamini sentezinde toplumdan geride olduklarını, bunun içinde yeterli güneş ışığı maruziyetinin sağlanması ya da osteoporozdan korunmak için gerekirse replasman almalarının yararlı olacağını düşünüyoruz.

6. KAYNAKÇA

1. Srivastava, A., et al., Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 2013. 19(1).
2. Derneği, T.H., Hemofili Tanısı. Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2011: p. 3.
3. Derneği, A.H. Hemofilinin Tarihçesi. 2017.
4. Goldman, L. and A.I. Schafer, Kalıtsal Koagölasyon Bozuklukları, Kanama ve Trombozlu Hastaya Yaklaşım. 24th Edition ed. Goldman's Cecil Medicine, ed. W. P. Arend and J. O. Armitage. Vol. 1. 2015. 1121-1122, 1137.
5. Ivaškevičius, V., et al., Combined coagulation factor VIII and factor IX deficiency (CDF8F9) in a patient from Lithuania. Hämostaseologie, 2016. 36.
6. Veltkamp, J., E. Drion, and E. Loeliger, Detection of the carrier state in hereditary coagulation disorders. II. Thrombosis et diathesis haemorrhagica, 1968. 19(3): p. 403-422.
7. Rizza, C., et al., Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. British journal of haematology, 1975. 30(4): p. 447-456.
8. Wahlberg, T., M. Blombäck, and U. Brodin, Carriers and noncarriers of haemophilia A: I. Multivariate analysis of pedigree data, screening blood coagulation tests and factor VIII variables. Thrombosis research, 1982. 25(5): p. 401-414.
9. Mauser, E.B., et al., Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. Thrombosis and haemostasis, 1988. 59(3): p. 349-352.
10. Kadir, R., et al., The obstetric experience of carriers of haemophilia. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1997. 104(7): p. 803-810.
11. Bajaj, S.P. and J.H. Joist. New insights into how blood clots: implications for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy. in Seminars in thrombosis and hemostasis. 1999. Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
12. Nurden, A. and P. Nurden, Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. J Thromb Haemost, 2011. 9 Suppl 1: p. 76-91.

13. Wiiger, M.T. and H. Prydz, The changing faces of tissue factor biology. *Thrombosis and haemostasis*, 2007. 97(01): p. 38-42.
14. Mackman, N., Alternatively spliced tissue factor-one cut too many? *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*-, 2007. 97(1): p. 5.
15. Mann, K.G., *Biochemistry and physiology of blood coagulation*. *Thrombosis and haemostasis*, 1999. 82(2): p. 165-174.
16. Muszbek, L., R. Ariens, and A. Ichinose, Factor XIII: recommended terms and abbreviations. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007. 5(1): p. 181-183.
17. Lord, S.T., Molecular mechanisms affecting fibrin structure and stability. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2011. 31(3): p. 494-499.
18. Tsurupa, G., et al., Structure, stability, and interaction of fibrin α C-domain polymers. *Biochemistry*, 2011. 50(37): p. 8028-8037.
19. Gebbink, M., Tissue-type plasminogen activator-mediated plasminogen activation and contact activation, implications in and beyond haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011. 9(s1): p. 174-181.
20. Morrissey, J.H., Tissue factor: a key molecule in hemostatic and nonhemostatic systems. *Int J Hematol*, 2004. 79(2): p. 103-8.
21. Adam, S.S., N.S. Key, and C.S. Greenberg, D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 2009. 113(13): p. 2878-2887.
22. Kumar, V., et al., *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. 2014.
23. Kern, W.F. *PDQ Haematology*. 2005, Hamilton, London: BC Decker Inc.,.
24. Atalan, N., Hemostaz. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 2013. 2013(3): p. 109-112.
25. Espana, F. and O.D. Ratnoff, The role of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen in the contact activation of Hageman factor (factor XII) by sulfatides and other agents. *J Lab Clin Med*, 1983. 102(4): p. 487-99.
26. Zülfikar, B., Hemofili. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*, 2005. 1(3): p. 53-68.

27. Tarhan, P.D.Ö.R. Hemostaz. Koagülasyon Faktörleri 2018; Available from: <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/hemostaz-kan-urunleri-transfuzyonu/hemostaz/#hemostaz-testleri>.
28. Linden, M.D., Platelet physiology. *Methods Mol Biol*, 2013. 992: p. 13-30.
29. Colman, R., et al., Overview of homeostasis, in *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice*. 2001, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia. p. 3-16.
30. Hall, G.a., Hemostasis and Blood Coagulation. *Textbook of Medical Physiology*. 1996, Philadelphia: W.D. Saunders Company.
31. Hathcock, J., Vascular biology-the role of tissue factor. *Semin Hematol*, 2004. 41(1 Suppl 1): p. 30-4.
32. Adams, G.L., et al., The balance of thrombosis and hemorrhage in surgery. *Hematology/Oncology Clinics*, 2007. 21(1): p. 13-24.
33. Diethorn, M.L. and L.M. Weld, Physiologic mechanisms of hemostasis and fibrinolysis. *The Journal of cardiovascular nursing*, 1989. 4(1): p. 1-10.
34. Chan, A.K. and N. Paredes, The coagulation system in humans, in *Haemostasis*. 2013, Springer. p. 3-12.
35. Hoffman, M., Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis*, 2003. 16(1-2): p. 17-20.
36. Griesshammer, M., Risk factors for thrombosis and bleeding and their influence on therapeutic decisions in patients with essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*, 2006. 32(4 Pt 2): p. 372-80.
37. Tomura, S., et al., Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1996. 27(6): p. 848-54.
38. Abaoğlu, A., Semptomdan Teşhise 9.Baskı. Hemopoetik sistem semptomları - Hemorajik Diyatez. 1985.
39. Campbell P.N, S.A.D., Haemopoetic system. second edition ed. *Biochemistry Illustrated*. 1988, Churchill Livingstone,Edinburgh.
40. Arthur C. Guyton, Hemostaz ve kan

- pıhtılaşması (Çeviren: Nuran Gökhan, Hayrunisa Çavuşoğlu). 7.baskı ed. Textbook of Medical Physiology. 1989.
41. İfran, A., Koagülasyon Testleri ve Klinik Kullanımı, in Temel Hemostaz Tromboz Kursu. 2007: Zonguldak. p. 17.
 42. Nurden, P. and A.T. Nurden, Congenital disorders associated with platelet dysfunction. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-, 2008. 99(2): p. 253.
 43. Nurden, A.T., Inherited abnormalities of platelets. Thrombosis and haemostasis, 1999. 82(02): p. 468-480.
 44. Kamal, A.H., A. Tefferi, and R.K. Pruthi. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. in Mayo Clinic Proceedings. 2007. Elsevier.
 45. Dr., S.G., Koagülasyon Testlerinin Klinikte Kullanımı. HematoLog, 2012. 2(2): p. 17.
 46. PARILDAR, Z., C. GÜLTER, and S. HABİF, Protrombin Zamanı/INR Sonuçlarını Etkileyen Faktörler. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2002. 22(6): p. 597-601.
 47. Wahl, M.J., Dental surgery in anticoagulated patients. Archives of internal medicine, 1998. 158(15): p. 1610-1616.
 48. D'Angelo, A., et al., Effect of clot-detection methods and reagents on activated partial thromboplastin time (APTT): implications in heparin monitoring by APTT. American journal of clinical pathology, 1990. 94(3): p. 297-306.
 49. Hirsh, J. and L. Poller, The international normalized ratio. Arch Intern Med, 1994. 154: p. 282-288.
 50. Lossing, T.S., C.K. Kasper, and D.I. Feinstein, Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. Blood, 1977. 49(5): p. 793-797.
 51. KOMİTESİ, T.H.B.A., Hemofili Tanı Kılavuzu Taslağı. Hemofili Tanısı Ulusal Kılavuz. 2011. 5.

52. Lundblad, R.L., et al., Issues with the assay of factor VIII activity in plasma and factor VIII concentrates. *Thrombosis and haemostasis*, 2000. 83(06): p. 942-948.
53. Pipe, S., J.M. Saint-Remy, and C. Walsh, New high-technology products for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*, 2004. 10(s4): p. 55-63.
54. Montgomery, R. and J. Scott, Hemostasis: Diseases of the fluid phase. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993: p. 1605-1650.
55. Gürçay, E., E. Ekşioğlu, and A. Çakıcı, Hemofilik artropati ve rehabilitasyon. *Artroplasti Artroskopik Cerrahi*, 2003. 14: p. 188-93.
56. Wintrobe, M., et al., The hereditary coagulation disorders. *Clinical Hematology*, Philadelphia: Lea & Febiger, 1981: p. 1158-205.
57. Hilgartner, M.W. and C. Pochedly, Hemophilia in the Child and Adult. 1989: Raven Press.
58. Schramm, W., Towards the best use of safe clotting factor concentrates. *Hämostaseologie*, 1996. 16: p. 269-273.
59. K., K., Hemofili Rehberi İzmir 2014 Temmuz.
60. National Hemophilia Foundation. History of Bleeding Disorders 2018; Available from: <https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders>.
61. Mathews, V., et al. Surgery for hemophilia in developing countries. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
62. Martinowitz, U., et al., Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *British journal of haematology*, 1992. 82(4): p. 729-734.
63. Björkman, S. and E. Berntorp, Pharmacokinetics of coagulation factors. *Clinical pharmacokinetics*, 2001. 40(11): p. 815-832.
64. Poon, M.-C., et al., Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thrombosis and haemostasis*, 2002. 87(03): p. 431-435.

65. ÇELEBİ, H., PLASMA PRODUCTS AND TRANSFUSION INDICATIONS. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Hematology-Oncology*, 2007. 3(36): p. 62.
66. Chin, S., et al., Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood*, 1995. 86(11): p. 4331-4336.
67. Budde, U. and E. Drewke, Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitrage zur Infusionstherapie und Transfusionsmedizin= Contributions to infusion therapy and transfusion medicine*, 1994. 32: p. 408-414.
68. Kasper, C.K. Products for clotting factor replacement in developing countries. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2005. Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
69. de la FUENTE, B., et al., Response of patients with mild and moderate hemophilia A and von Willebrand's disease to treatment with desmopressin. *Annals of internal medicine*, 1985. 103(1): p. 6-14.
70. Rose, E.H. and L.M. Aledort, Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Annals of internal medicine*, 1991. 114(7): p. 563-568.
71. Khair, K., et al., Intranasal desmopressin (Octim™): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*, 2007. 13(5): p. 548-551.
72. Mannucci, P.M., Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*, 2005. 105(8): p. 3382-3382.
73. Leissinger, C., et al., 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 haemophilia A. *Haemophilia*, 2001. 7(3): p. 258-266.
74. Franchini, M., E. Favaloro, and G. Lippi, Mild hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. 8(3): p. 421-432.

75. Mannucci, P.M., Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*, 1997. 90(7): p. 2515-2521.
76. Giangrande, P., et al., Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven®] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*, 2009. 15(2): p. 501-508.
77. Luu, H. and B. Ewenstein, FEIBA® safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*, 2004. 10(s2): p. 10-16.
78. HVAS, A.M., et al., Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007. 5(12): p. 2408-2414.
79. Mannucci, P.M., Hemostatic drugs. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(4): p. 245-253.
80. Rakocz, M., et al., Dental extractions in patients with bleeding disorders: the use of fibrin glue. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1993. 75(3): p. 280-282.
81. Reich, W., et al., Bleeding complications after oral surgery in outpatients with compromised haemostasis: incidence and management. *Oral and maxillofacial surgery*, 2009. 13(2): p. 73-77.
82. Ohmori, T., et al., New approaches to gene and cell therapy for hemophilia. *J Thromb Haemost*, 2015. 13 Suppl 1: p. S133-42.
83. Mingozzi, F. and K.A. High, Therapeutic in vivo gene transfer for genetic disease using AAV: progress and challenges. *Nature reviews genetics*, 2011. 12(5): p. 341.
84. Miesbach, W. and E.K. Sawyer, Practical Implications of Factor IX Gene Transfer for Individuals with Hemophilia B: A Clinical Perspective. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2018.
85. Fay, P.J., Factor VIII structure and function. *International journal of hematology*, 2006. 83(2): p. 103.
86. Kavaklı, K. 2018 Yılına Girerken Hemofilide Son Gelişmeler. 2018; Available from: <http://hedef-tr.org/2018-yilina-girerken-hemofilide-son-gelismeler/>.

87. Franchini, M. and P.M. Mannucci, Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus*, 2018: p. 1-5.
88. Balkaransingh, P. and G. Young, Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol*, 2018. 9(2): p. 49-61.
89. Uchida, N., et al., A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*, 2016. 127(13): p. 1633-41.
90. Shima, M., et al., Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*, 2016. 374(21): p. 2044-53.
91. Mancuso, M.E. and E. Santagostino, Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. *J Clin Med*, 2017. 6(4).
92. Peyvandi, F., I. Garagiola, and E. Biguzzi, Advances in the treatment of bleeding disorders. *J Thromb Haemost*, 2016. 14(11): p. 2095-2106.
93. Petersen, L.C., Hemostatic properties of a TFPI antibody. *Thromb Res*, 2012. 129 Suppl 2: p. S44-5.
94. Chowdary, P., et al., Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*, 2015. 13(5): p. 743-54.
95. Sehgal, A., et al., An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med*, 2015. 21(5): p. 492-7.
96. Ragni, M.V., Targeting Antithrombin to Treat Hemophilia. *N Engl J Med*, 2015. 373(4): p. 389-91.
97. Monahan, P.E., Emerging genetic and pharmacologic therapies for controlling hemostasis: beyond recombinant clotting factors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015. 2015: p. 33-40.
98. Dharnidharka, V.R., et al., Membranous glomerulonephritis and nephrosis post factor IX infusions in hemophilia B. *Pediatric Nephrology*, 1998. 12(8): p. 654-657.

99. Collins, P.W., et al., Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009. 7(5): p. 787-794.
100. Kavakli, K., et al., Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia*, 2006. 12(1): p. 28-35.
101. Hermans, C., et al., Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*, 2009. 15(3): p. 639-658.
102. Hermans, C., et al., Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*, 2011. 17(3): p. 383-392.
103. Horowitz, B., et al., Viral safety of solvent/detergent treated blood products. *COLLOQUES-INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE COLLOQUES ET SEMINAIRES*, 1993: p. 237-237.
104. Soucie, J.M., et al., Risk factors for infection with HBV and HCV in a large cohort of hemophiliac males. *Transfusion*, 2001. 41(3): p. 338-343.
105. Lederman, M.M., Haemophilia, human immunodeficiency virus and human immunodeficiency virus pathogenesis. *Thrombosis and haemostasis*, 2010. 104(05): p. 911-914.
106. Millar, C., et al., Risk reduction strategies for variant Creutzfeldt–Jakob disease transmission by UK plasma products and their impact on patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 2010. 16(2): p. 305-315.
107. Peden, A., et al., Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia*, 2010. 16(2): p. 296-304.
108. Pablos-Méndez, A., R. Defendini, and E. Netto, Infectious prions or cytotoxic metabolites? *The Lancet*, 1993. 341(8838): p. 159-161.
109. Oldenburg, J., et al. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development 1. in *Seminars in hematology*. 2004. Elsevier.

110. Gringeri, A., et al., Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*, 2003. 102(7): p. 2358-2363.
111. Verbruggen, H., et al., The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. 1995.
112. Kavaklı, K., hemoF< l< hastalarında FaKtÖr VIII ve IX< nh< b< tÖrler<.
113. Aledort, L., Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. *American journal of hematology*, 1994. 47(3): p. 208-217.
114. Astermark, J., E. Santagostino, and W. Keith Hoots, Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*, 2010. 16(s5): p. 54-60.
115. Key, N.S., et al., Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thrombosis and haemostasis*, 1998. 79(06): p. 912-918.
116. Kavaklı, K., et al., Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. *Thrombosis and haemostasis*, 2006. 95(04): p. 600-605.
117. Negrier, C., et al., Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thrombosis and haemostasis*, 1997. 77(6): p. 1113-1119.
118. Schneiderman, J., D. Nugent, and G. Young, Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, 2004. 10(4): p. 347-351.
119. Monroe, D., et al., A possible mechanism of action of activated factor VII independent of tissue factor. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 1998. 9: p. S15-20.
120. White, G., Seventeen years' experience with Autoplex®/Autoplex^ 8T: evaluation of inpatients with severe haemophilia A and factor VIII inhibitors at a major haemophilia centre. *HAEMOPHILIA-OXFORD-*, 2000. 6: p. 508-512.

121. Lee, C., et al., Immune tolerance: a synopsis of the international experience. *Haemophilia*, 1998. 4(4): p. 568-573.
122. Ghirardini, A., et al., The international registry of immune tolerance: 1994 update. *Vox sanguinis*, 1996. 70: p. 42-46.
123. Mariani, G., A. Ghirardini, and R. Bellocco, Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thrombosis and haemostasis*, 1994. 72(1): p. 155-158.
124. Spero, J.A., J.H. Lewis, and U. Hasiba, Corticosteroid therapy for acquired F VIII:C inhibitors. *Br J Haematol*, 1981. 48(4): p. 635-42.
125. Shaffer, L.G. and M.D. Phillips, Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med*, 1997. 127(3): p. 206-9.
126. Lian, E.C., et al., Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol*, 2002. 69(4): p. 294-5.
127. Green, D., A.W. Rademaker, and E. Briet, A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost*, 1993. 70(5): p. 753-7.
128. Green, D. and K. Lechner, A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost*, 1981. 45(3): p. 200-3.
129. Collins, P., et al., Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*, 2012. 120(1): p. 47-55.
130. Ludlam, C.A., et al., A framework for genetic service provision for haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 2005. 11(2): p. 145-163.
131. Plug, I., et al., Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*, 2006. 108(1): p. 52-56.
132. Lyon, M.F., Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *American journal of human genetics*, 1962. 14(2): p. 135.

133. Miller, R., Genetic counselling for haemophilia. WFH treatment monograph, 2002(25).
134. Ljung, R., P. Petrini, and I.M. Nilsson, Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and BA survey of 140 cases. *Acta paediatrica*, 1990. 79(2): p. 196-200.
135. Lee, C., et al., Carrier testing and prenatal diagnosis of haemophilia—utilisation and psychological consequences. *Haemophilia*, 1998. 4(4): p. 365-369.
136. Broecker-Vriends, A., et al., The contribution of DNA analysis to carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia A and B. *Annals of hematology*, 1992. 64(1): p. 2-11.
137. Peake, I., et al., Report of a joint WHO/WFH meeting on the control of haemophilia: carrier detection and prenatal diagnosis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 1993. 4(2): p. 313-344.
138. Gitschier, J., et al., Antenatal diagnosis and carrier detection of haemophilia A using factor VIII gene probe. *The Lancet*, 1985. 325(8437): p. 1093-1094.
139. Holick, M.F., et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(7): p. 1911-1930.
140. Franchini, M. and P.M. Mannucci. The history of hemophilia. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2014. Thieme Medical Publishers.
141. Lacroix-Desmazes, S., et al., The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(9): p. 662-667.
142. Karaman, K., et al., Hemofili A tanılı hastalarımızın değerlendirilmesi: 17 yıllık deneyim. 2015.
143. Kavakli, K., G. Aktuğlu, and S. Kemahlı, Inhibitor screening for patients with hemophilia in Turkey. *Turk J Hematol*, 2006. 23(1): p. 25-32.
144. Karaman, K., et al., Diagnostic evaluation of our patients with hemophilia A: 17-year experience. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 2015. 50(2): p. 96.

145. Lottenberg, R., et al., Iron studies in hemophilia. Archives of pathology & laboratory medicine, 1981. 105(12): p. 655-658.
146. Seckback, J., Ferreting out the secrets of plant ferritin-a review. Journal of Plant Nutrition, 1982. 5(4-7): p. 369-394.
147. Ibrahim, U.A., et al., Impact of intestinal helminths on the risks of gastrointestinal haemorrhage and iron deficiency among haemophilia patients in northern Nigeria. The Journal of Haemophilia Practice, 2017. 4(1): p. 58-64.
148. Poongavanam, P., et al., The Frequency of Iron Deficiency among Patients with Hemophilia. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS), 2017. 16(6): p. 04-09.
149. Unal, H.D.K., et al., Evaluation of bone mineral density and related parameters in patients with haemophilia: a single center cross-sectional study. American journal of blood research, 2017. 7(5): p. 59.
150. Dagli, M., et al., Evaluation of bone mineral density (BMD) and indicators of bone turnover in patients with hemophilia. Bosnian journal of basic medical sciences, 2017.
151. Paschou, S.A., et al., Bone mineral density in men and children with haemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int, 2014. 25(10): p. 2399-407.
152. Khawaji, M., et al., Physical activity for prevention of osteoporosis in patients with severe haemophilia on long-term prophylaxis. Haemophilia, 2010. 16(3): p. 495-501.
153. Müdürlüğü, M.G. İllere ait mevsim normalleri. 2018; Available from: <https://www.mgm.gov.tr/veridegerlendirme/il-ve-ilceler-istatistik.aspx?m=DIYARBAKIR>.
154. Stephensen, D. and E.C. Rodriguez-Merchan, Orthopaedic co-morbidities in the elderly haemophilia population: a review. Haemophilia, 2013. 19(2): p. 166-73.
155. Özgönenel, B., et al., Emergency department visits in children with hemophilia. Pediatric blood & cancer, 2013. 60(7): p. 1188-1191.

156. Manco-Johnson, M.J., et al., Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*, 2017. 129(17): p. 2368-2374.
157. O'Hara, J., et al., The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*, 2018. 16(1): p. 84.

