

# HEVES

HEMOFİLİ VAKALARLA EĞİTİM SEMPOZYUMU

18 - 20 ŞUBAT 2022

Royal Seginus Hotel - Antalya

BİLDİRİ VE KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

[www.heves2022.com](http://www.heves2022.com)

**8.**  
**HEMOFİLİ VAKALARLA**  
**EĞİTİM SEMPOZYUMU**

**BİLDİRİ VE**  
**KONUŞMA METİNLERİ KİTABI**

**18 - 20 ŞUBAT 2022**

**ROYAL SEGİNUS HOTEL - ANTALYA**

# HEVES 2022 DÜZENLEME KOMİTESİ

BÜLENT ANTMEN – CAN BALKAN - ALPHAN KÜPESİZ - GÜRAY SAYDAM – FAHRİ ŞAHİN

## İÇİNDEKİLER

### SÖZEL BİLDİRİLER

<b>S1-</b> VON WILLEBRAND HASTALARINDA KOLLAJEN-EPİNEFRİN, KOLLAJEN-ADP VE RİTOSETİN KOFAKTÖR DÜZEYİ İLE VON WILLEBRAND FAKTÖR DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ .....	9
<b>S2-</b> ADOLESAN VE ERİŞKİN HEMOFİLİLİ HASTALARDA SÜNNET VE KOMPLİKASYONLAR: ÇUKUROVA DENEYİMİ .....	10
<b>S3-</b> UZATILMIŞ YARI ÖMÜRLÜ RFVIII FÜZYON PROTEİNİNİN (EFMOROCTOCOG ALFA) İNSANİ AMAÇLI ERKEN ERİŞİM PROGRAMI İLE HEMOFİLİ A HASTALARINDA PROFİLAKSİSİ VE KANAMA TEDAVİSİNDE KULLANIMI TÜRKİYE GERÇEK YAŞAM VERİLERİ .....	11
<b>S4-</b> BİR ERGENİN KANAMA HİKAYESİ: FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ VE TEKRARLAYAN İLİOPSOAS KANAMASI .....	12
<b>S5-</b> KALITSAL PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ VAKALARIMIZ: 12 VAKA .....	13
<b>S6-</b> GENÇ HEMOFİLİ HASTALARI VE BAKIM VERENLERİNDE COVID-19 İLE İLİŞKİLİ ZORLUKLAR VE PSİKİYATRİK BELİRTİLER: ÖN SONUÇLAR .....	14
<b>S7-</b> GLANZMAN TROMBASTENİSİ; KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ OLGULARIMIZ .....	15
<b>S8-</b> ERİŞKİN HEMOFİLİK BİREYLERDE KANSER SIKLIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	16
<b>S9-</b> PANDEMİDE HEMOFİLİ HASTALARININ PROFİLAKSİYE UYUMU .....	17
<b>S10-</b> NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ: TEK MERKEZ KLİNİK DENEYİMİ .....	18
<b>S11-</b> İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİLİ HASTALARDA CERRAHİ DENEYİMİMİZ .....	19
<b>S12-</b> HEMOFİLİ A TAŞIYICISI BİR OLGUDA MENSTRÜEL KANAMA YÖNETİMİ .....	20
<b>S13-</b> ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMOFİLİ HASTALARINDA İNTRAKRANİYAL KANAMA: ÇUKUROVA DENEYİMİ .....	21
<b>S14-</b> HEMOFİLİ HASTALARIMIZIN ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	22
<b>S15-</b> GENETİK YÖNTEMLERLE KALITSAL TROMBOSİTOPENİ TANISI KANITLANMIŞ 23 HASTA: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	23
<b>S16-</b> CRISPR-CAS9 TEKNOLOJİSİ İLE İN VİTRO F8 GENİNİN FONKSİYONUNUN BOZULMASININ SAĞLANMASI .....	24
<b>S17-</b> VON WILLEBRAND FAKTÖR EKSİKLİĞİ ve GEBELİK YÖNETİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	25
<b>S18-</b> FAKTÖR X EKSİKLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ DENEYİM SONUÇLARI .....	26
<b>S19-</b> FAKTÖR EKSİKLİĞİ/VWF HASTALARININ GİRİŞİMSSEL İŞLEM YÖNETİMİ, TEK MERKEZ, RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ .....	27
<b>S20-</b> COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE HEMOFİLİ HASTALARININ HASTALIKLARI VE TEDAVİLERİ İLE İLGİLİ DAVRANIŞ VE BEKLENTİLERİ .....	28
<b>S21-</b> ADÖLESAN HEMOFİLİ HASTALARINDA FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİNİN VE YAŞAM KALİTESİNİN ARAŞTIRILMASI .....	29

## POSTER BİLDİRİLER

<b>P1-</b> KOMBİNE FAKTÖR V VE VIII EKSİKLİĞİ OLAN GEBE: OLGU SUNUMU .....	31
<b>P2-</b> BERNARD-SOULIER SENDROMU TANILI HASTADA RFVII KULLANIMI: OLGU SUNUMU .....	32
<b>P3-</b> NADİR BİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ: FAKTÖR XII EKSİKLİĞİ, OPERASYON ÖNCESİNDE VE SIRASINDA YÖNETİMİ .....	33
<b>P4-</b> VON WILLEBRAND HASTALIĞINDA PROFİLAKSİ VAKASI: OLGU SUNUMU .....	34
<b>P5-</b> ANORMAL UTERİN KANAMA KLİNİĞİ İLE BAŞVURAN FAKTÖR V EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU .....	35
<b>P6-</b> F 9 EKSİKLİĞİ TEDAVİ VE PROFLAKSİ YÖNETİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ .....	36
<b>P7-</b> NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİNDE TEDAVİ SEÇİMLERİ VE KLİNİK DENEYİM .....	37
<b>P8-</b> LUPUS ANTİKOAGÜLAN POZİTİFLİĞİ OLAN MORTAL SEYREDEN COVID 19 VAKASI .....	38
<b>P9-</b> TİP 3 VON WİLLEBRAND FAKTÖR EKSİKLİĞİ OLAN GEBE HASTADA COVID 19 ENFEKSİYONU .....	39
<b>P10-</b> KONJENİTAL FAKTÖR 12 EKSİKLİĞİ OLAN PRİMER MYELOFİBROZ OLGUSUNDA EDİNSEL VON WİLLEBRAND HASTALIĞI .....	40
<b>P11-</b> OLAĞAN ŞÜPHELİLER: BİR TROMBOZ ÖYKÜSÜ .....	41
<b>P12-</b> EDİNSEL HEMOFİLİ, NADİR AMA MORTAL BİR VAKA- DİĞER BRANŞLAR İÇİN DE FARKINDALIK ŞART! .....	42
<b>P13-</b> PANHEMOFİLİK KANAMALI BİR MULTİPL MYELOMA OLGUSU .....	43
<b>P14-</b> KOZMETİK DÜNYASINDA HEMOFİLİ HASTALARI .....	44
<b>P15-</b> İNTRAKRANİYAL KANAMA İLE PREZENTE OLAN FAKTÖR 13A1 HOMOZİGOT MİSSENSE MUTASYONLU İKİ OLGU .....	45
<b>P16-</b> ÜROLOJİK OPERASYON SIRASINDA KANAMA İLE PREZENTE OLAN EDİNSEL HEMOFİLİ OLGUSU .....	46
<b>P17-</b> IGG MGUS EŞLİK EDEN VON WİLLEBRAND HASTALIĞI .....	47
<b>P18-</b> PRİMER AMİLOİDOZ VE FAKTÖR X EKSİKLİĞİ .....	48
<b>P19-</b> EDİNSEL KOMBİNE FAKTÖR EKSİKLİĞİNİN EŞLİK ETTİĞİ MULTİPLE MYELOM OLGUSU .....	49
<b>P20-</b> HEMORAJİK DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLOPATİ İLE GELEN PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ .....	50
<b>P21-</b> KOMBİNE FAKTÖR EKSİKLİĞİ OLAN HASTADA KATATER ENFEKSİYONU ve YÖNETİMİ .....	51
<b>P22-</b> REKÜRREN KANAMALARI OLAN KARACİĞER YETMEZLİĞİ OLGUSUNDA FİBRİNOJEN İLE SEKONDER PROFİLAKSİ .....	52
<b>P23-</b> AĞIR HEMOFİLİDE NADİR BİR KOMPLİKASYON; MİYOZİTİS OSSİFİKANS .....	53
<b>P24-</b> İNTRAKRANİYAL KANAMA İLE BAŞVURAN HAFİF HEMOFİLİ A VAKASI:OLGU SUNUMU .....	54

<b>P25- HEMOFİLİ A VE B TANILI HASTALARIN KLİNİK SEYİRLERİ İLE ABO KAN GRUPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ</b> .....	55
<b>P26- İNTRAKRANİYAL KANAMA GEÇİREN HAFİF HEMOFİLİ A VAKASI:OLGU SUNUMU</b> .....	56
<b>P27- HER YÖNÜYLE ZOR BİR VAKA: APCC PROFİLKASISI ALTINDA CİDDİ KANAMALARI OLAN HEMOFİLİ VAKASI</b> .....	57
<b>P28- HEMOFİLİ TANILI OLGULARDA İNTRAMUSKULER ENJEKSİYON SONRASI GELİŞEN GLUTEAL HEMATOMLAR VE YÖNETİMİ</b> .....	58
<b>P29- KANAMA BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA COVID-19 AŞILANMA SIKLIĞININ VE AŞI İLİŞKİLİ KANAMA DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ</b> .....	59
<b>P30- İLERİ YAŞTA HAYATI TEHDİT EDEN TEKRARLAYICI ANJİYODİSPLAZİK GASTROİNTESTİNAL KANAMA İLE TANI ALAN VWF EKSİKLİĞİ OLGUSU</b> .....	60
<b>P31- İNTRAKRANİYAL KANAMA İLE İLERİ YAŞTA TANI ALAN HEMOFİLİ B OLGUSU</b> .....	61
<b>P32- TEK AJAN STEROİD TEDAVİSİNDEN YARAR GÖREN BİR KAZANILMIŞ HEMOFİLİ A OLGUSU</b> .....	62
<b>P33- GEBELİKTE FAKTÖR X EKSİKLİĞİ PROFİLAKTİK TEDAVİ VE YÖNETİMİ</b> .....	63
<b>P34- VON WILLEBRAND HASTALIĞINDA MAJOR OPERASYONA HAZIRLIK VE POSTOP TEDAVİ YAKLAŞIMI</b> .....	64
<b>P35- HEMOFİLİ TANILI HASTADA MALİGNİTE SAPTANMASI VE SONRASINDA TEDAVİ SÜRECİNİN YÖNETİMİ</b> .....	65
<b>P36- ÇOCUK HASTADA HEMOFİLİ TANISI KOYMAK HER ZAMAN ZOR MUDUR? OLGU SUNUMU</b> .....	66
<b>P37- GLANZMANN TROMBASTENİLİ OLGUDA PREOPERATİF TROMBOSİT TRANSFÜZYONU TEDAVİSİ</b> ....	67
<b>P38- AFİBRİNOJENEMİLİ BİR OLGUDA MAJOR CERRAHİ ÖNCESİ VE SONRASI YÖNETİMİ</b> .....	68
<b>P39- RETİNA DEKOLMANI GELİŞEN HAFİF HEMOFİLİ A OLGUSUNUN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASINDA YÖNETİMİ</b> .....	69
<b>P40- İNHİBİTÖR POZİTİF HEMOFİLİ A HASTASINDA MAJOR CERRAHİ SIRASINDA GELİŞEN HEMATÜRİ VE YÖNETİMİ</b> .....	70
<b>P41- GEBELİK SONRASI KANAMANIN NADİR BİR NEDENİ, EDİNSEL HEMOFİLİ A: OLGU SUNUMU</b> .....	71
<b>P42- SPONTAN EPİDURAL HEMATOM GELİŞEN KONJENİTAL AFİBRİNOJENEMİLİ HASTA</b> .....	72
<b>P43- HEMOFİLİ A'DA KANAMA SIKLIĞI VE YERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ</b> .....	73
<b>P44- DİL KÖKÜ HEMATOMUYLA BAŞVURAN, YÜKSEK İNHİBİTÖR DÜZEYİ TAŞIYAN HEMOFİLİ A OLGUSUNDA KANAMA YÖNETİMİ</b> .....	74
<b>P45- HEMOFİLİ KAPSAMLI BAKIM MERKEZİNDE TAKİPLİ HASTALARIN EKLEM SAĞLIĞININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ</b> .....	75
<b>P46- YÜKSEK FAKTÖR DÜZEYİNE RAĞMEN ÜROTRORAJI İLE GELEN BİR HEMOFİLİ B OLGUSU</b> .....	76

<b>P47- İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ A HASTASINDA HAYATI TEHDİT EDEN KANAMA: İLİOPSOAS KANAMASI ...</b>	<b>77</b>
<b>P48- FXIII EKSİKLİĞİ VE SPONTAN İNTRAKRANİYAL KANAMALI İKİ OLGU .....</b>	<b>78</b>
<b>P49- TİP III VONWILLEBRAND HASTALIĞI; TEDAVİSİ BU KADAR GÜÇ MÜ? .....</b>	<b>79</b>
<b>P50- FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ OLAN BİR ÇOCUK HASTADA MANDİBULA FRAKTÜRÜ .....</b>	<b>80</b>
<b>P51- HEMOFİLİ B TANILI HASTADA GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN COVID 19 ENFEKSİYONU .....</b>	<b>81</b>
<b>P52- FV+FVIII EKSİKLİĞİ, NADİR GÖRÜLEN FAKTÖR EKSİKLİKLİ BİR VAKA .....</b>	<b>82</b>
<b>P53- HEMOFİLİ C: NADİR BİR KANAMA BOZUKLUĞUNUN OLGU SUNUMU .....</b>	<b>83</b>
<b>P54- APENDEKTOMİ SONRASI TRAVMA GEÇİREN HEMOFİLİ B HASTASI VE SUÇLULUK PSİKOLOJİSİ .....</b>	<b>84</b>
<b>P55- ATROPATİ VE EGZERSİZ .....</b>	<b>85</b>
<b>P56- HEMOFİLİ B OLGUSUNDA SAÇ EKİMİ İŞLEM YÖNETİMİ .....</b>	<b>86</b>
<b>P57- MASİF EPİSTAKSİS İLE BAŞVURAN GLANZMAN TROMBASTENİLİ OLGUNUN REKOMBİNANT FAKTÖR VIIa İLE BAŞARILI TEDAVİSİ .....</b>	<b>87</b>
<b>P58- AĞIR HEMOFİLİ A'LI BİR ÇOCUKTA TEKRARLAYAN OMUZ ÇIKIĞI .....</b>	<b>88</b>
<b>P59- TEK MERKEZDEKİ NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE FARKINDALIK OLUŞTURULMASI .....</b>	<b>89</b>
<b>P60- İNHİBİTÖRLÜ BİR HEMOFİLİ HASTASINDA PORT KATETERİ TAKILMASI SONRASI GELİŞEN HEMATORAKS VE YÖNETİMİ .....</b>	<b>90</b>
<b>P61- İNHİBİTÖR POZİTİF HEMOFİLİ A HASTASINDA DEV HEMATOM .....</b>	<b>91</b>
<b>P62- OLGU SUNUMU: PANDEMİ DÖNEMİNDE FAKTÖR 12 EKSİKLİĞİ OLAN HASTANIN COVID-19 AŞI UYGULAMASI .....</b>	<b>92</b>
<b>P63- OLGU SUNUMU: COVID-19 AŞISI (M-RNA) SONRASI TROMBOFLEBİT ATAĞI İLE TROMBOFİLİ TESPİT EDİLEN OLGU .....</b>	<b>93</b>
<b>P64- İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ A TAKİBİ SONRASI İNHİBİTÖRÜN KAYBOLMASIYLA YAPILAN SAÇ EKİMİ ....</b>	<b>94</b>
<b>P65- KONJENİTAL FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ VE GEBELİK .....</b>	<b>95</b>
<b>P66- EDİNİLMİŞ ÇOKLU FAKTÖR EKSİKLİĞİ (VİTAMİN K İLİŞKİLİ FII, FVII, FIX, FX) SAPTANAN HASTADA TEDAVİ YÖNETİMİ .....</b>	<b>96</b>
<b>P67- POSTOPERATİF DURDURULAMAYAN KANAMA İLE TANI ALAN, KALICI EKLEM HASARI GELİŞMİŞ İKİ KARDEŞ HEMOFİLİ A .....</b>	<b>97</b>
<b>P68- TÜRKİYE'NİN KUZEYİNDE AĞIR KALITSAL FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ .....</b>	<b>98</b>

## KONUŞMA METİNLERİ

ANTİ-TFPI MOLEKÜLLER.....	100
HEMOFİLİ VE BİYOBENZERLER .....	104
OLGU SUNUMU: İNHİBİTÖRLÜ OLGUDA CERRAHİ .....	108
KOMBİNE FAKTÖR EKSİKLİĞİ OLAN OLGUDA CERRAHİ .....	111
BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİDE EHL ÜRÜNLER .....	112
OLGU ÜZERİNDEN İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ HASTASINDA KANAMA TEDAVİSİ.....	116
FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ VE CERRAHİ: OLGU SUNUMU .....	118



# SÖZEL BİLDİRİLER

# S1- VON WILLEBRAND HASTALARINDA KOLLAJEN-EPİNEFRİN, KOLLAJEN-ADP VE RİSTOSETİN KOFAKTÖR DÜZEYİ İLE VON WILLEBRAND FAKTÖR DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Elif İşbilen<sup>1</sup>, Aysegül Büyükbeci<sup>1</sup>, Sinan Akbayram<sup>2</sup>, Vahap Okan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep üniversitesi Tıbbi Biyokimya ABD, <sup>2</sup>Gaziantep üniversitesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD, <sup>3</sup>Gaziantep üniversitesi Hematoloji BD

**Amaç :** Von Willebrand hastalığı (vWH) von Willebrand faktörünün (vWF) kantitatif veya kalitatif bozukluğu nedeniyle oluşan ve sık görülen bir kalıtsal kanama bozukluğudur. Laboratuvar sonuçlarına göre genel popülasyonun %1'ni etkiler. Von Willebrand faktörünün (vWF) eksik veya defektif olmasıyla karakterize olup, etkilenmiş bireylerde mukokütanöz kanama gibi hafif ile orta derecede kanama semptomlarına yol açar. VWF için tüm olası anormalliklerin saptanmasını içeren tek bir laboratuvar testi yoktur. Bu nedenle vWH tanısına yardımcı olmak üzere vWF düzeyi, fonksiyonu ve yapısını karakterize eden birçok test vardır. aPTT, kanama zamanı veya kollajen-Epinefrin, kollajen-ADP gibi tarama testleri, bazı vWH hastalarında normal olabilir ve bunların normal olması tanıyı dışlamaz. Tarama testleri anormal olsa da bazı spesifik vWF testleri gerekebilir. Kollajen-Epinefrin ve Kollajen-ADP testleri ile trombosit agregasyonu ölçülerek trombosit yanıtları değerlendirilir. Bu çalışmanın amacı Von Willebrand Hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların mevcut laboratuvar sonuçları değerlendirilip tarama yöntemi olarak kollajen-Epi ve kollajen-ADP testlerinin vWF ve vWF: RCo(RcoF) düzeyleri ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Yöntem:** Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Pediatrik ve Erişkin Hematoloji Kliniğinde Ocak 2019- Aralık 2021 yılları arasında Von Willebrand Hastalığı tanısıyla takipli, yaşları 1-65 arasında değişen 40 hastanın retrospektif olarak mevcut laboratuvar sonuçları incelenmiştir. Bu hastalarda kollajen-Epi( Chrono-Log, Diagnostica Stago, USA), kollajen-ADP( Chrono-Log, Diagnostica Stago, USA), vWF:Ag(immunoturbidimetric assay,Diagnostica Stago, USA) ve vWF:Rco( Chrono-Log, Diagnostica Stago, USA) düzeyi değerlendirildi. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgu:** 40 hastanın 13'ü (%32.5) erkek, 27'si (% 67.5) kadındı. 16 pediatrik hasta grubu için yaş ortalaması 7.4, 24 erişkin hasta grubu için yaş ortalaması 35.3 idi. Hastaların kollajen-Epi, kollajen-ADP, vWF: Ag, vWF: RCo düzeyi değerlendirildi. vWF:Ag düzeyi<30-40 IU/dL(en az 3 ölçüm) ve vWF: RCo düzeyi<30 IU/dL olan hastalar değerlendirildi. Yapılan taramada 40 hastadan 30'unda her iki testte de (kollajen-Epi ve kollajen-ADP) uzama görüldü. Hastalarda kollajen-Epi ile kollajen-ADP arasında, vWH'de her iki testte de uzama olabilmesi nedeniyle beklenen, anlamlı bir pozitif korelasyon( $r = 0.52$ ,  $p = 0.01$ ) bulundu. vWF ile vWF:Rco düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı( $p > 0.05$ ). kollajen-Epi değerleriyle vWF( $r = -0.56$ ,  $p = 0.01$ ) ve vWF:Rco arasında ( $r = -0.32$ ,  $p = 0.05$ ) arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu. Ayrıca kollajen-ADP değerleriyle vWF( $r = -0.55$ ,  $p = 0.01$ ) ve vWF:Rco( $r = -0.36$ ,  $p = 0.05$ ) arasında anlamlı bir negatif korelasyon vardır.

**Sonuç:** Von Willebrand hastalığı tanısı, doğal olarak değişen vWF protein konsantrasyonları ve tek basit bir tanısal testin olmaması nedeni ile zordur. VWF molekülündeki bozukluğun tipine göre farklı özellikler gösterir. kollajen-Epi, kollajen-ADP testleriyle anlamlı biçimde tanı testleri olan vWF ve vWF:RCo ile arasında negatif korelasyon bulunmuştur. kollajen-Epi, kollajen-ADP testleri vWH için tarama testi olarak kullanılabilir. von Willebrand hastalığının mutlak tanısı için spesifik testler (vWF: RCo, vWF: Ag) gerekmektedir. Ek olarak, multimer jel elektroforezi, kollajen bağlanma testi(VWF:CB) ve gen analizi VWH tanısı için ileri tetkiklerdir. Ancak daha fazla hastayı içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## S2- ADOLESAN VE ERİŞKİN HEMOFİLİLİ HASTALARDA SÜNNET VE KOMPLİKASYONLAR: ÇUKUROVA DENEYİMİ

**Utku Aygüneş<sup>1</sup>, Barbaros Şahin Karagün<sup>1</sup>, Hatice İlgen Şaşmaz<sup>1</sup>, Bülent Antmen<sup>1</sup>, Atilla Arıdoğan<sup>2</sup>, Duygu Türksoy<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Acıbadem Adana Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve Kök Hücre Transplantasyon Birimi, <sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

**Amaç :** Sünnet, dini ve geleneksel baskılar nedeniyle diğer İslam ülkelerinde olduğu gibi dünyada ve özellikle Türkiye'de de hemofili hastalarında en eski ve en sık uygulanan cerrahi işlemdir. Dünya sağlık örgütünün adolesan tanımı 10 ile 19 yaş arasındaki bireyleri kapsamaktadır. Ülkemizde adolesan ve erişkin hemofili hastalarında toplumsal baskılar çok güçlüdür. Bu çalışma ile, 1994-2022 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Acıbadem Adana Hastanesi'nde hemofili tanılı toplam 41 adolesan ve erişkin hastada sünnet deneyiminin rapor edilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Sünnet operasyonu geçirmiş 38 inhibitörsüz ve 3 inhibitörlü hemofili hastasının tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. 2000 yılından önce faktör konsantreleri sünnet öncesi ve sonrası 6-7 gün süreyle verilmişti. 2000 yılından sonra fibrin yapıştırıcı kullanımı ile birlikte sadece 3 gün faktör konsantrisi uygulandı. İnhibitörlü hemofili hastalarında sünnet için bypass edici ajanlar kullanıldı.

**Bulgu:** Merkezimizde 41 hemofili hastasından, lokal anestezi uygulanan 3 hasta dışında tamamı genel anestezi altında sünnet edildi. İnhibitör olmayan 38 hemofili hastasının dokuzunda (%24) (6'sında hafif ve 3'ünde orta olmak üzere) kanama komplikasyonu vardı. Yeterli faktör replasmanına rağmen bazı hastalarda ciddi kanama görüldü. İnhibitörlü üç hemofili hastasının ikisinde hafif kanama komplikasyonu oldu.

**Sonuç :** Deneyimlerimiz, hemofili hastalarında sünnetin hemofili merkezlerinde uygun koşullarda cerrahlar ve hematologlar tarafından dikkatli bir şekilde yapılması gerektiğini göstermiştir. Sünnet; kapsamlı hemofili bakım merkezlerinde, deneyimli ekiplerle komplikasyonsuz güvenle yapılabilmektedir.

# S3- UZATILMIŞ YARI ÖMÜRLÜ RFVIII Fc FÜZYON PROTEİNİNİN (EFMOROCTOCOG ALFA) İNSANİ AMAÇLI ERKEN ERİŞİM PROGRAMI İLE HEMOFİLİ A HASTALARINDA PROFİLAKSİSİ VE KANAMA TEDAVİSİNDE KULLANIMI TÜRKİYE GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

**Canan Albayrak<sup>1</sup>, Cem Ar<sup>2</sup>, Selin Aytaç<sup>3</sup>, Tiraje Celkan<sup>2</sup>, Alphan Küpesiz<sup>4</sup>, Fahri Şahin<sup>5</sup>, İlgen Şasmaz<sup>6</sup>, Bülent Zülfikar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, <sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>4</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>5</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>6</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Amaç:** Hemofili A faktör VIII (FVIII) eksikliğinden kaynaklanan hemartroz ve hematoma ile karakterize nadir bir kalıtsal kanama bozukluğudur. Esas tedavi eksik olan, FVIII`in yerine konmasıdır. Uzatılmış yarı ömre sahip faktörlerle daha az infüzyon sayısı ile daha etkili profilaksi sağlanabilir, hastaların profilaksiye uyumu ve yaşam kalitesi artar. Türkiye`de uzatılmış yarıömürlü FVIII preparatları klinik araştırmalar kapsamında kullanılmaktadır, rutin kullanımda yoktur. Ülkemizde uzatılmış yarıömre sahip faktörler ile ilgili daha önce bildirilmiş gerçek yaşam verisi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye`de insani amaçlı erken erişim programı ile kullanılan rekombinant FVIII Fc füzyon proteininin (rFVIII Fc, efmoroctocog alfa) gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Türkiye`de sekiz merkezde etik kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı onayı alınarak insani amaçlı erken erişim programı ile rFVIII Fc kullanılmaktadır. Bir vakanın verileri uyumsuz kullanım nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Diğer yedi hasta iki yılı aşkın süredir bu preparatı kullanmaktadır. Yıllık kanama hızı (ABR), rFVIII Fc tüketimi ve rFVIII Fc tedavisinden önce ve sonra haftalık infüzyonlar değerlendirildi. Hastalara uygulanan Kısa Form 36 Sağlık Anketi (SF-36) puanları kaydedildi.

**Bulgu:** Tüm hastalar erkekti, medyan yaş 11 (5-57) idi. Hastaların hiçbirinde inhibitör gelişme öyküsü yoktu. Başlangıçta medyan FVIII seviyesi %0,10 (0,01-0,40) idi. Beş hastada önemli kanama öyküsü, dördünde ameliyat öyküsü ve dördünde hedef eklem vardı. ABR, rFVIII Fc kullanılan vakaların 5`inde sıfırdı. rFVIII Fc tedavisi, daha öncesine kıyasla ABR, haftalık infüzyonlar ve haftalık faktör tüketiminde önemli bir düşüşe neden olmuştur. SF-36 ile ölçülen yaşam kalitesinin tüm alt boyutlarının rFVIII Fc kullanımından sonra iyi düzeyde olduğu bulundu. Hastalar toplamda 14 hasta yılı izlenmiştir, inhibitör gelişimi olmamıştır.

**Sonuç:** Türkiye`de uzatılmış yarı ömürlü faktörlerle ilgili bu ilk gerçek yaşam verileri değerlendirmesinde; rFVIII Fc`nin kullanımı ile haftalık infüzyon sıklığında önemli azalma, ABR ve FVIII tüketiminde azalma gösterilmiştir. Yaşam kalitesi ölçeğiyle tüm alt boyutlarda iyileşme gösterilmiştir. Bulgularımız, daha büyük hasta gruplarında uzun vadeli takip sonuçlarını inceleyen gelecekteki çalışmalarla desteklenebilir. Açıklama beyanı: Özetimiz, rFVIII Fc için insani amaçlı erken erişim programındaki hemofili A hastalarının gerçek yaşam verileridir ve bu nedenle burada sunulan veriler bu hastalarla sınırlıdır. Faz çalışması verilerini yansıtmaz.

## S4- BİR ERGENİN KANAMA HİKAYESİ: FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ VE TEKRARLAYAN İLİOPSOAS KANAMASI

**Şifa Şahin<sup>1</sup>, Serap Karaman<sup>1</sup>, Ayşegül Ünüvar<sup>1</sup>, Celal Caner Ercan<sup>2</sup>, Gökhan Polat<sup>3</sup>,  
Mustafa Bilici<sup>1</sup>, Deniz Tuğcu<sup>1</sup>, H.Gülşah Tanyıldız<sup>1</sup>, Zeynep Karakaş<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Faktör VII eksikliği, nadir faktör eksikliklerinden dünyada ve ülkemizde en sık görülenidir. Kanama kliniği faktör düzeyinden bağımsızdır ve etkili hemostaz için gerekli düzey, hastadan hastaya değişir. Diğer faktör eksikliklerinde olduğu gibi, faktör VII eksikliğinde de tedavi başarısının en büyük şartı hasta uyumudur. Bu vakada adolesan yaşta erkek hastada tekrarlayan iliopsoas kanaması sunulmuş; tedavi uyumunun önemine ve faktör VII eksikliğinin düzeyden bağımsız kanamalara neden olabileceğine dikkat çekilmek istenmiştir.

**Bulgu:** Vaka: Onaltı yaşındaki erkek hasta; sol kasıkta ağrı şikayeti ile acil servise başvurdu. Öyküsünden 5 gün önce basketbol oynarken bacağına zorladığı ve ağrısı olduğu öğrenildi. Fizik muayenede sol kalçasını koruyarak yürüdüğü, kasık bölgesinde ağrı ve hassasiyet olduğu görüldü. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Özgeçmişinden sünnet sonrası uzun süren kanama ve tekrarlayan burun kanamaları nedeniyle tetkik edildiği ve faktör VII eksikliği tanısı aldığı öğrenildi (F VII düzeyi: %27-53 arası idi). Ayrıca FMF tanısı nedeniyle romatolojiden takipli olup kolşisin ve anakinra kullanıyordu. Soygeçmişinde anne ve baba akraba olup (kuzen), anne meme kanseri nedeniyle takipliydi, babanın FVII düzeyi % 42 iken, annenininki normal bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı normal, INR:1.29, FVII:%27 olarak saptandı. Diğer faktör düzeyleri normal bulundu. Batın USG'de iliopsoas içine kanama olduğu saptandı. Batın tomografisinde de sol iliak fossada, iliopsoas kası komşuluğunda 17 mm kalınlıkta hematoma görüldü. Hastaya rFVIIa (Novoseven) tedavisi başlandı. Toplam 14 gün yatarak tedavi alan hastaya ilk iki gün altı saat arayla 30 µgr/kg, 3-5. günler arasında 12 saatte bir, devamındaki 5 gün boyunca günde bir kez rFVIIa uygulandı. Diğer günler gün aşırı faktör tedavisi ile taburcu edildi. Kontrol USG'de 1 cm'lik organize hematoma mevcuttu. Novoseven, haftada 3 gün olacak şekilde devam edildi. Ancak hasta bir ay sonra tekrar sol bacakta ağrı ile polikliniğimize başvurdu. Sorgulandığında beden eğitimi dersinde koştuğu ve bacağına tekrar zorladığı öğrenildi. Faktörü uygulandıktan sonra çekilen USG'de, aynı yerde yaklaşık 7 cm boyutunda hematoma tekrarladığı görüldü. On gün tekrar yatarak tedavi alan hastanın hematoma 1 cm'e kadar geriledi. Taburcu edilen hasta, haftada üç kez faktör tedavisi almakta ve germe egzersizlerine devam etmektedir.

**Sonuç:** Faktör VII eksikliğinde faktör düzeyinden bağımsız ve heterojen bir kanama kliniği görülür. Düzey >%20 ise, hastaların genellikle asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Hayatı tehdit eden kanamaları olan hastalarda ise düzey, genellikle %2'nin altındadır. İliopsoas kanaması, hayatı tehdit eden bir kanama olup, genellikle ağır hemofili A ve B hastalarında görülür. Literatürde hastamızdaki gibi ılıman faktör düzeyine sahip olup, iliopsoas kanaması olan FVII eksikliği olgusuna rastlanmamıştır. İliopsoas kanamasının, hastanın sistemik hastalığının kontrol altında olmaması, yüksek kanama riskli sporları tercih etmesi ve faktör tedavisini aksatmasına bağlı olabileceğini düşündük. Bu durum, özellikle ergenlik döneminde tedaviye uyumun önemini birkez daha vurgulamaktadır.

## S5- KALITSAL PLAZMİNOJEN EKSİKLİĞİ VAKALARIMIZ: 12 VAKA

Canan Albayrak<sup>1</sup>, Davut Albayrak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, <sup>2</sup>Samsun Medicalpark Hastanesi

**Amaç:** Plazminojen, intravasküler ve ekstrasvasküler fibrinolizin yanı sıra, yara iyileşmesi, hücre göçü, doku oluşumu, anjiyogenez ve embriyogenezde yer alan bir proteindir. Plazminojen esas olarak karaciğerde ve ayrıca korneada sentezlenir. Vücudun tüm membran yüzeyi, fibrinolitik aktiviteyi fibrinden türeten plazminojen tarafından temizlenir ve nemlendirilir. Plazminojen eksikliği, mukoza zarlarında fibrin açısından zengin yalancı membranların gelişimi ile karakterize çok nadir görülen bir çoklu- sistem bozukluğudur. Otozomal resesif kalıtım göstermektedir. Vücuttaki düşük plazminojen seviyesi nedeniyle fibrin ve fibrinogen temizliğinde ve yara iyileşmesinde bozulma, iltihaplanmanın tetiklendiği bir kısır döngü ile sonuçlanır ve zarların giderek kalınlaşmasına neden olur. Görme bozukluğuna veya görme kaybına neden olabilen lignöz konjonktivit, bildirilen en sık semptomdur. Etkilenen sistemler; solunum yolu, orofarinks, diş eti, orta kulak, kadın üreme sistemi, böbrek toplama sistemi, cilt ve merkezi sinir sistemidir. Tedavi edilmeyen plazminojen eksikliği, potansiyel yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla birlikte yaşam kalitesinde önemli düşüşe neden olabilir.

**Yöntem:** Bu çalışmada kliniğimizde tanı ve tedavi gören plazminojen eksikliği vakalarımız geriye dönük olarak değerlendirildi. Hasta dosyaları ve elektronik kayıt sisteminden bilgiler alındı.

**Bulgu:** Kliniğimizde tanı alan 12 vaka vardı. Hastaneye başvuru yaşları 1 ay -4 yaş arasında değişiyordu. Tanı yaşları ise 1 yaş- 7 yaş arasında idi. Sıklıkla odunsu konjunktivit tanısı alarak göz kliniğinden bölümümüze gönderilmişlerdi. Bir aylık bir hasta nöbet ile gelmiş hidrosefali nedeniyle acilen şant operasyonu geçirmiştir. Diş etlerinde odunsu gingivitis bulguları olan iki hastamız vardır. Bir kız hastamız adölesan yaşta imperfore hiyemen nedeniyle opere edilmiştir. Hepsinde solunum şikayetleri ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları mevcuttu. Bir hastamız ağır akciğer enfeksiyonu ile kaybedilmiştir. Tedavi olarak sistematik ve lokal taze dondurulmuş plazma, lokal heparin tedavileri ve cerrahi işlemler uygulanmıştır. Genetik mutasyon çalışması yapılan bir hastamızda plazminojen geninde polimorfizm tespit edildi.

**Sonuç:** Plazminojen eksikliği olan hastalar çok farklı klinik bulgularla başvurabilir, bir çok sisteme ait şikayetleri olabilir. Çok nadir bir hastalık olarak tanımlanmakta ancak akraba evlilikleri nedeni ülkemizde fazla sayıda hasta olduğunu tahmin ediyoruz. Etkili ve küratif bir tedavisi olmaması nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatışlar, enfeksiyon tedavileri ve cerrahi işlemler nedeniyle yaşam kaliteleri oldukça düşüktür.

## S6- GENÇ HEMOFİLİ HASTALARI VE BAKIM VERENLERİNDE COVID-19 İLE İLİŞKİLİ ZORLUKLAR VE PSİKİYATRİK BELİRTİLER: ÖN SONUÇLAR

Ecem Selin Akbaş Aliyev<sup>1</sup>, Tuna Çak Esen<sup>1</sup>, Selin Aytaç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, <sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji Ünitesi

**Amaç:** Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) pandemisi sadece fiziksel sağlık üzerinde olumsuz etkilere sahip olmakla kalmayıp olumsuz psikososyal sonuçlarla da hepimizi etkilemiştir. Sosyal mesafe ve izolasyonun etkisiyle tıp merkezlerine ve ilaçlara erişimin kısıtlanması ile birlikte pandemi döneminde özellikle kronik hastalığı olan gruplarda psikiyatrik belirtilerin daha sık görüldüğü kaydedilmiştir. Genç hemofili hastaları ve onların bakım verenleri, faktör tedavisine ve hastane bakımına erişimde sorunlar yaşayabilmekte ve olumsuz psikososyal sonuçlar ve ruh sağlığı sorunları açısından bir risk grubu olarak değerlendirilebilmektedir. Bu çalışma ile hemofili genç hastalarda ve ebeveynlerinde COVID-19 ile ilişkili psikososyal güçlükleri ve psikiyatrik semptomları araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmaya 7-21 yaşları arasında Hemofili A, Hemofili B, Von Willebrand Hastalığı (VWD) ve Faktör X Eksikliği olan 21 hasta (19 erkek, 2 kız) ve ebeveynleri dahil edildi. Çalışmaya katılan çocuklardan/ergenlerden Çocuklar için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri ve Güçler ve Güçlükler Anketini doldurmaları istendi. Yetişkinler tarafından doldurulan ölçekler arasında Güçler ve Güçlükler Anketi-Ebeveyn formu, Beck Depresyon Envanteri, Beck Anksiyete Envanteri, Koronavirüs Anksiyete Ölçeği ve araştırmacılar tarafından geliştirilen COVID-19 ve sağlıkla ilgili zorlukları değerlendiren bir anket yer aldı.

**Bulgu:** On altı katılımcı düzenli faktör tedavisi alıyordu ve bu tedavileri pandemi sırasında da devam etti. 21 hastadan üçü COVID ile ilgili zorluk yaşadığını bildirdi (zorlukların tanımı: ailede/hastada COVID enfeksiyonu öyküsü, hemofili tedavisine erişimde zorluk, sağlık hizmetlerine erişimde zorluk) ve bu 3 hastada da eklem içi kanama vardı. Tüm örneklemede, pandemi sırasında eklem içi kanaması olan yedi hasta bulunmaktaydı ve bu hastaların anksiyete seviyeleri ( $p= 0.030$   $z= -2.170$ ), emosyonel güçlük ( $p= 0.039$   $z= -2.065$ ) ve genel psikiyatrik semptom düzeyleri daha yüksekti ( $p= 0.035$   $z= -2.104$ ). Ek olarak hem annelerin hem de babaların anksiyete ve depresyon puanları ile çocukların/ergenlerin psikiyatrik belirtileri birbiriyle ilişkiliydi ( $p: < 0,001-0,008$ ;  $r:0,677-0,798$ ).

**Sonuç:** COVID-19 pandemisinin kanama bozukluklarının takibi ve yönetimi üzerinde çeşitli olumsuz etkileri bulunmaktadır. Diğer kronik hastalıkları olan kişiler gibi bu hastalar da COVID-19 ile ilişkili endişe yaşamaktadır. Çalışmamızın bu ön sonuçları, pandemi sürecinde bazı güçlükler yaşayan hastaların psikolojik desteğe ve değerlendirmeye ihtiyaç duyabilecekleri konusunda bize bir ipucu vermektedir.

## S7- GLANZMAN TROMBASTENİSİ; KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ OLGULARIMIZ

**Haşım Atakan Erol<sup>1</sup>, Hayrunisa Albayrak<sup>1</sup>, Emel Merve Yenihayat<sup>1</sup>, Merve Gökçen Polat<sup>1</sup>, Kemal Aygün<sup>1</sup>, Ayfer Gedük<sup>1</sup>, Özgür Mehtap<sup>1</sup>, Pınar Tarkun<sup>1</sup>, Abdullah Hacıhanefioğlu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Glanzman Trombastenisi (GT), trombosit membranındaki glikoprotein (GP) IIb-IIIa kompleksinin eksikliği veya azalmış fonksiyonu nedeniyle oluşan, otozomal resesif kalıtılan bir kalitatif trombosit hastalığıdır. Akım sitometri incelemesinde CD 41 ve CD61 monoklonal antikoları kullanılarak belirlenen GPIIb-IIIa düzeylerine göre hastalık tip I, II ve III olmak üzere üç alt tiptir. GP düzeyi normalin %5'inden az olan olgular tip I, % 5-20 arasında olan olgular tip II olarak sınıflandırılırken; Tip III varyantında ise GP düzeyleri normal/ normale yakın olmakla beraber disfonksiyonel reseptör varlığı mevcuttur. Ağır kanamalarda trombosit transfüzyonları ile kontrol sağlanabilir. Ancak alloantikolar gelişerek trombosit transfüzyonlarına karşı direnç oluşturabilir. Bu nedenle, trombosit transfüzyonu konusunda hassas davranılmalı ve HLA uygun trombosit kullanımına özen gösterilmelidir. Fibrinolizi engelleyen ilaçlar ve lokal uygulamalar da (trombin veya bası gibi) kanama kontrolünde yardımcı olabilir. Rekombinant faktör VIIa GT'li hastaların kanama atakları ve operasyonlarında kullanılacak alternatif bir tedavidir.

**Yöntem:** 2013-2021 yılları arasında retrospektif dosya taraması yapıldığında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı'na kayıtlı Glanzman Trombastenisi tanılı 7 hasta saptandı. Yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, akraba evliliği varlığı, aile öyküsü, demir replasman ihtiyaçları, kanama durumlarında uygulanan tedaviler kayıtlardan elde edildi.

**Bulgu:** Glanzman Trombastenili 7 hastanın en küçüğü 23 en büyüğü 57 yaşındaydı. Hastaların tanı yaşlarına bakıldığında ise en küçüğü 1 yaşında en büyüğü 42 yaşında tanı almıştı. 4 hasta erkek 3 hasta kadındı. Akraba evliliği öyküsü olan hasta sayısı 1 iken; aile öyküsüne sahip hasta sayısı ise 4 idi. 1 olgu sünnet, 1 olgu doğum sırasında tanı almışken; tüm olgular arasında en sık kanama nedeni başvuru şikayeti burun kanamasıydı; ayrıca 3 hasta ise preoperatif tetkikler sırasında anormal test sonuçlarıyla yönlendirilmişti. Bu 7 hastadan düzenli takiplerine devam hasta sayısı 3 olup; 1 tanesinin 3 ayda 1 ortalama 2-3 kez olan diş eti kanaması veya 1-2 kez olan burun kanaması şikayeti mevcut olup düzenli antifibronolitik ve oral/iv demir tedavisi almasına rağmen bunun yanında yılda 2-3 kez de rekombinant faktör VIIa ihtiyacı olmuştur. Bir kez de Hb <5 altına düşmesi nedeni ES ve TS replasman ihtiyacı olmuştur. 2. Hastada ise ortalama 3-4 ayda 1 burun kanaması şikayeti olup düzenli antifibronolitik tedavisine ihtiyaç duymamıştır; ancak demir tedavisini düzenli kullanmaktadır. Hiç rekombinant faktör VIIa ihtiyacı olmamıştır. Düzenli takiplere devam eden 3. hastamızda ise özellikle diş eti kanaması şikayeti mevcutken sıklığı ise 2-3 ayda 3-4 kez olan ve kendiliğinden genelde duran kanamalar şeklinde olup arada antifibronolitik ihtiyacı olmuştur. Yine bu hastamız da düzenli demir tedavisi almaktadır. 1 kez diş çekimi öncesi 1 kez de kalça operasyonu öncesi olmak üzere 2 kez rekombinant faktör VIIa preoperatif uygulanmıştır.

**Sonuç:** Glanzman trombastenili olgularda hasta-hasta yakını-hekimin dikkat ve deneyimleri ile ciddi kanamalar önlenir; ayrıca hastalara uygulanan destek tedavileri ile de kanama kontrolü sağlanabilir. Böylece hastaların normal ve sürdürülebilir bir yaşam tarzına kavuşması mümkün kılınabilir. Takipli hasta sayısı azlığı nedeniyle deneyimler kısıtlı olup hem hastane içi konsültasyon ile iletişim hem de hastaneler arası koordinasyon ile bunun üstesinden gelinir.



## S8- ERİŞKİN HEMOFİLİK BİREYLERDE KANSER SIKLIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>,Zuhal Demirci<sup>1</sup>,Nur Soyer<sup>1</sup>,Güray Saydam<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, İzmir, Türkiye

**Amaç:** Günümüzde tedavi ve bakım hizmetlerindeki gelişmelerle birlikte hemofili A ve B hastaları da hemofili olmayan toplum bireyleri ile benzer şekilde yaşlanmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte hemofili hastaları kalıtsal kanama bozukluğuna bağlı görülen artropati, hepatit gibi morbiditelerin dışında yaş ile doğrudan ilişkili olan kardiyovasküler hastalıklar, kanser gibi çeşitli kronik hastalıklarla da karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu çalışmada kliniğimizde takipli olan kanserli hemofili olguları sunulmuştur.

**Yöntem:** Ege erişkin hemofili ve tromboz merkezinde takip edilmekte olan hemofili a ve b hastaları değerlendirilmiş olup kanser tanısı olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Kanser tanısı olan 13 hastanın geriye dönük olarak dosyaları incelenerek sosyodemografik durumları, hemofili tipi, faktör düzeyleri, faktör replasman durumları, komorbiditeleri, aldıkları kanser tanı ve tipi, verilen tedaviler ve son kontrol tarihleri kaydedilmiştir.

**Bulgu:** Yaş aralığı 42-70 yıl olan kanser tanılı 3 hemofili B ve 10 hemofili A hastasının verileri (tablo-1) değerlendirilmiştir. Hastaların hiçbirinde inhibitör saptanmamıştır. Gastrointestinal sistem kanserleri (kolon, mide, pankreas) en sık rastlanan kanserler olup 5 hastada (%38.4) izlenmiştir. Bu hastalardan 3'ünde kolon kanseri olup her 3'ü de başarılı cerrahi sonrası kemoterapi ile izlemde olup halen hayattadır. Hastalardan 2' sinde akciğer kanseri; 2' sinde nazofarinks karsinomu; 2' sinde de hepatit C enfeksiyonuna bağlı hepatosellüler kanser saptanmıştır. Bir hastada (70 yaş, olgu-10) prostat kanseri saptanırken faktör replasmanı ile başarılı cerrahi sonrası kür elde edilmiştir. Yalnızca bir hastada hematolojik malignite görülmüş olup akut myeloid lösemiye yönelik remisyon indüksiyon ve konsolidasyon rejimleri sonrasında remisyonda takip edilmektedir. Kaybedilen hastalardan biri hepatit C' ye bağlı karaciğer sirozu ile takipte olup ağır hemofili a tanılıydı (olgu-4) ve Child-c karaciğer sirozu olan bu olgu hepatic yetmezlik ve sepsis nedeni ile kaybedildi. Diğer olgu ise kanadıkça tedavi alan hemofili a hastası olup kranial kitle ile başvurdu. Kranial kitlenin rezeksiyon materyali küçük hücreli akciğer kanser metastazı olarak değerlendirildi. Kraniotomi sonrası genel durumu toparlamayan hasta kemoterapi alamadan hayatını kaybetti.

**Sonuç:** Çağımızda giderek artan sıklıkta görülen kanser yaşlanan hemofili hastalarında da daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanı için gerekli olan tetkikler esnasında, cerrahi sürecinde veya tedavi için gerekli olan kemoradyoterapi sürecinde bu hastalarda kanama sıklığı artmaktadır. Hemofili tanılı kanser hastalarının yönetimi mutlaka multidisipliner olarak deneyimli merkezlerde titizlikle yürütülmelidir.

## S9- PANDEMİDE HEMOFİLİ HASTALARININ PROFİLAKSİYE UYUMU

**Zühal Demirci<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>, Lale Aydın Kaynar<sup>3</sup>, Aydan Akdeniz<sup>4</sup>, Özgür Mehtap<sup>5</sup>,  
Sinan Mersin<sup>5</sup>, Mehmet Sönmez<sup>6</sup>, Merve Kestane<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, <sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, <sup>4</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, <sup>5</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, <sup>6</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D

**Amaç:** Profilaktik tedaviye uyum, hemofili hastalarında kanama oranlarının azalmasını sağlar. Covid 19 pandemisi sırasında sağlık sistemine ulaşmak ve yönetmek tüm dünya için zorlu bir süreç oldu. Bu günler hemofili hastaları için daha zor görünüyor. Sağlık politikası, hastalar için kesinlikle gerekli değilse yüze iletişimden kaçınılması gerektiğini önermektedir. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi hemofili hastalarının da kanama durumlarında polikliniklere ve acil servislere kabulü zorlaşmıştır. Pandemide profilaktik tedavi altında takip edilen erişkin hemofili hastalarında profilaksi uyumunu değerlendirmek.

**Yöntem:** Bu kesitsel çalışma, Türkiye'deki beş merkezde profilaksi olarak faktör replasman tedavisi alan 104 yetişkin, ağır/orta hemofili hastası ile yapılmıştır. VERITAS-Pro ölçeği 5'li likert tipi bir ölçektir. Hastaların tedavi inançlarını, uyumunu değerlendirmek için uygulanmaktadır. VERITAS-Pro anketi, her biri dört maddeden oluşan toplam altı alt ölçek (Zaman, Doz, Planlama, Hatırlama, Atlama ve İletişim) içerir. Düşük puanlar daha yüksek uyumu yansıtır. Ayrıca yıllık kanama sayısı, yaş, tanı, hedef eklem gibi veriler hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Kendi kendine algılanan uyum, VERITAS-Pro anketi sonuçları ile karşılaştırıldı. Uyum oranı ile tedavi, klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki araştırıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 yazılım programından yararlanılmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgu:** Çalışmaya medyan yaşı 38 (min:18- max:69) olan 104 erişkin hemofili hastası katılmıştır. Hastaların %72,5'i ağır ve % 27,5'i orta hemofiliydi. Hastaların % 22,8'inde son üç ayda 3'ün üzerinde kanaması olduğu ve % 83,2 sinin en az bir hedef eklemi olduğu saptanmıştı. Hastaların %87,2 sinde hemofilik artropati vardı. VERITAS-Pro toplam puan ortalaması 38,16±12,06 (min: 22 - maks: 98) olup, bu da katılımcıların %92'sinin tedaviye uyumunun olduğunu göstermekteydi. Hastalara kendi uyumlarını nasıl algıladıkları soruldu. Tedavilerine düzenli uyum sağladığını söyleyen hastalar %62,1 oranında, genellikle uyum sağladım diyen hastalar %34 olarak saptanmıştı. Kendi kendine algılanan uyum ile VERITAS-Pro puanı arasında düşük, anlamlı ve negatif korelasyon vardı (Rho:-0,391 p<0,01). Hastaların %43'ü profilaksi dozlarını ne zaman uygunsalar o anda yaptıklarını ifade etmişlerdi. Hastaların %43,7'si ise faktör konsantresini doğru zamanda, yani güne başlarken uyguladıkları saptandı.

**Sonuç:** VERITAS-Pro, farklı ülkelerden farklı verilerle doğrulanmış geçerli ve güvenilir bir ankettir. Daha önce Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini yapmış olduğumuz VERITAS-Pro tedavi uyumu değerlendirme ölçeği, bu çok merkezli çalışmamızda da Covid-19 pandemisi sırasında uygun olduğunu göstermiştir. Teşekkür: Katkılarından dolayı SOBI ilaç firmasına teşekkür ederiz.

# S10- NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİ: TEK MERKEZ KLİNİK DENEYİMİ

**Yeter Düzenli Kar<sup>1</sup>, Nilgün Eroğlu<sup>1</sup>, Hilal Susam Şen<sup>1</sup>, Tülay Köken<sup>2</sup>, İbrahim Eker<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, <sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

**Amaç:** Nadir faktör eksiklikleri; otozomal resesif kalıtılan, 500 binde bir ile, 2 milyonda bir arasındaki sıklıkta görülebilen pıhtılaşma faktörü eksiklikleridir. En sık görülen kalıtsal kanama bozuklukları olan von Willebrand Hastalığı (vWH), hemofili A ve hemofili B olguları bütün kalıtsal koagülopatilerin %95-97'sini oluştururlarken, nadir faktör eksiklikleri olarak adlandırılan Fibrinojen, FII (faktör II), FV, FV+FVIII, FVII, FX, FXI ve FXIII eksiklikleri ise tüm kalıtsal faktör eksikliklerinin % 3-5'ini oluşturmaktadırlar (1,2). Hastalar, asemptomatik olabileceği gibi şiddetli kanama kliniği ile de başvurabilirler. Özellikle ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde, nadir faktör eksikliklerinin erken tanınması, etkin tedavi ve profilaksi yaklaşımı açısından önemli olup, morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır (2). Çalışmamızda; nadir faktör eksiklikleri tanısı alan hastaların klinik özelliklerini ve kanama karakterlerini değerlendirerek, konu ile ilgili farkındalık oluşturmak istedik.

**Yöntem:** 2016-2022 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi kliniğimizde takip ve tedavi edilen 26 hasta, retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 16'sı kız (%61,6), 10'u erkekti(%38,4). Hastaların yaşları 3-22 yaş arasındaydı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru yaşları, kanama özellikleri ve operasyon yapılması durumunda uygulanan yaklaşımlar kaydedildi. Hastaların kanama klinikleri, klinik bulgu ve ciddiyetine göre dört kategoride sınıflandırıldı(3).

**Bulgu:** Yirmi altı hastanın; 10'unda FVII eksikliği (%38,4) saptanmış olup, en sık gözlenen faktör eksikliği idi. Dört hastada FXI, dört hastada FV, üç hastada FXIII, bir hastada FV+FVIII eksikliği birlikteliği, beş hastada FXII eksikliği saptandı. Nadir faktör eksikliği tanısı alan asemptomatik hastaların beşi FXII eksikliği, altısı FVII eksikliği tanısı almıştı. Semptomatik hastaların 11'inde grade II (%42,3) , dördünde grade III (%15,4) kanama semptomları görüldü. FXIII eksikliği tespit edilen hastalarımızdan ikisi kardeş idi, kardeşlerden ikisi de tekrarlayan hemartroz nedenli profilaksiye alındı, ancak bir tanesi profilaksisini düzenli almadığı bir dönemde santral sinir sistemi kanaması geçirdi. FXIII eksikliği tespit edilen üçüncü olgu ise yine tekrarlayan hemartroz nedenli kriopresipitat ve/veya FXIII konsantresi ile profilaksi altında takip edilmektedir(Tablo 1). FXIII eksikliği olan üç hastamız da FXIII konsantresi ile birer kez operasyon geçirdi, Faktör VII eksikliği olan iki erkek hastanın birisi Taze Donmuş Plazma ile birisi FVII konsantresi (rFVIIa ) ile sünnet operasyonu geçirdi, herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Hastaların saptanan faktör eksikliğine göre kanama klinikleri Tablo 2'de verilmiştir. FV, FV+VIII, FVII, FXI eksikliği tespit edilen hastalarımızın literatür ile uyumlu olarak daha sıklıkta cilt ve mukozal kanamalar ile başvurduğu görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda da görüldüğü gibi, nadir faktör eksiklikleri de diğer sık görülen kanama diyatezleri gibi ağır kanama kliniği ile prezente olabildiğinden bu hastaların erken tanı alması etkin tedavi ve profilaksi yaklaşımı açısından önem kazanmaktadır. Kalıtsal faktör eksikliklerinin erken tanısı ile başlanan erken tedavi hastaların hayat kalitelerini arttırmaktadır. (1,3). Faktör aktivite düzeyleri %30-35'in altına düşmedikçe genellikle aPTT ve PT değerlerinde uzama saptanmayabilir. Diğer faktörlerin aksine FVII eksikliğinde kanamanın şiddeti faktör düzeyi ile doğru orantılı olmayabilir (1,4). FVII aktivitesi %5 ve altında olan bir kişide hiç kanama semptomu görülmezken faktör aktivitesi normale yakın düzeylerde olsa bile ağır kanama kliniği görülebilir. Bu nedenle hastanın aPTT-PT değerleri normal saptansa bile bilinen bir neden olmaksızın spontan cilt, mukozal, yumuşak doku ve eklem kanaması veya travma-cerrahi sonrası anormal kanama durumlarında kalıtsal kanama hastalıkları akla getirilmeli, bunlara yönelik ileri testler planlanmalıdır.

## S11- İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİLİ HASTALARDA CERRAHİ DENEYİMİMİZ

Utku Aygüneş<sup>1</sup>, Barbaros Şahin Karagün<sup>1</sup>, Hatice İlgen Şaşmaz<sup>1</sup>, Bülent Antmen<sup>1</sup>,  
Atilla Arıdoğan<sup>2</sup>, Cem Doğan<sup>3</sup>, Duygu Türksöy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Adana Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve Kök Hücre Transplantasyon Birimi, <sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

**Amaç:** Faktör VIII veya faktör IX inhibitör gelişimi, hemofili tedavisindeki en ciddi komplikasyonlardan biridir. İnhibitörlü hemofili hastalarında kanama sıklığı artmazken, ciddi kanama olduğunda kontrolü zor olup sonuçlarını tahmin etmek güçtür. Ayrıca cerrahi işlemlerden sonra kanama komplikasyonları riski de artar. Bu çalışmada inhibitörlü 16 hemofili hastasında cerrahi deneyimimizi sunuyoruz.

**Yöntem:** Minör ve majör cerrahi gerektiren inhibitörlü 16 hemofili hastasının tıbbi kayıtlarını geriye dönük olarak inceledik. Aktive edilmiş prothombin kompleksi konsantrlerine (aPCC) 75 U/kg'lık bir yükleme dozu ve ardından her 12 saatte bir ikiye bölünmüş dozlarda 150 U/kg/gün verildi. Rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) ameliyattan önce ve sonra her 2 saatte bir 90 mcg/kg verildi.

**Bulgu:** Bu süre içinde, yaşları 5 ay ile 23 yaş arasında değişen (ortalama 9,7 yıl) 16 inhibitörlü hemofili tanılı hastaya 24 cerrahi işlem uygulandı. Aktive prothombin kompleks konsantrleri (aPCC) kullanılarak; kanal tedavisi, total ağız protez tedavisi ve diş çekimi olmak üzere 3 dental tedavi, iki venöz port kateter yerleştirme (CVAD replasmanı), 1 sünnnet, 1 kasık fitiği ameliyatı ve sünnneti, 1 perkütan nefrolitotomi, 1 çekiç parmak için açık fleksör tenotomi uygulandı. Rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) kullanılarak; bir intraserebral ve subdural hematoma drenajı, 5 sünnnet, 1 katarakt ekstraksiyonu, iki venöz port kateter takılması (CVAD replasmanı), 1 tonsil koterizasyonu ve bronkoskopi ile pıhtı aspirasyonu, 1 diş çekimi ve 4 radyoizotop sinovektomi yapıldı. Bir hasta intrakraniyal kanama ile postoperatif dönemde kaybedildi. Tromboembolik komplikasyon olmadı. 3 hastaya kan transfüzyonu yapıldı.

**Sonuç:** İnhibitörlü hemofili hastalarında cerrahi prosedürler, artan kanama komplikasyonu riski ve ameliyat sırasında veya sonrasında kanamayı kontrol etmedeki potansiyel zorluk nedeniyle bir zorluk teşkil edebilir. Dolayısıyla bu hastaların kapsamlı hemofili tedavi merkezlerine ihtiyacı vardır. İdeal olarak, cerrahi geçiren bu hastalar için operasyon öncesi, sırası ve sonrasında bir dizi spesifik tedbir alınması gerekmektedir.

## S12- HEMOFİLİ A TAŞIYICISI BİR OLGUDA MENSTRÜEL KANAMA YÖNETİMİ

**Betül Kübra Tüzün<sup>1</sup>, Tural Pashayev<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>1</sup>, Fahri Şahin<sup>1</sup>, Can Balkan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Hemofili A, faktör VIII kan düzeyinin düşüklüğü ile seyreden X'e bağlı resesif geçişli bir kanama bozukluğu olup yaklaşık 5.000-10.000 erkek doğumunda bir olarak görülmektedir. Kanama bulgularının ağırlığı faktör VIII'in eksiklik derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Faktör aktivitesi <%1 olan hastalar "ağır hemofili" kliniği gösterirken, %1-5 arasında olanlar "orta hemofili" ve >%5 olanlar "hafif hemofili" kliniği gösterirler. Oğlu ağır hemofili A hastası olan ,taşıyıcı olmasına rağmen uzun süren kanama ve sık transfüzyon öyküsü bulunan hemofili A taşıyıcısı olgumuzu sunmak istedik.

**Bulgu:** 39 yaş kadın hastada 6 yıl önce hemofili A taşıyıcılığı saptanmış olup kanama diyatezi nedeni ile tarafımıza yönlendirildi. Rinoplasti sonrası 20 güne kadar süren kanama ve travma sonucu gelişen kafada geniş cilt altı hematomu öyküsü mevcut. Ayrıca her menstrüasyon periyodunda aşırı kanama nedeni ile sık sık anemi gelişmekte ve aralıklı demir tedavisi almakta olduğu öğrenildi. 9 kez 2000 ünite/gün faktör 8 kullanım öyküsü olduğu öğrenildi, progesteron ve menstrüasyon dönemlerinde traneksamik asit kullanımı mevcut idi. Tetkiklerinde APTZ uzun(36.3 sn) ve faktör VIII aktivitesi düşük bulundu( %4,5 ve %11,4).Son bakılan hemogramında ferritin:8.5 mg/L, hemoglobin:10,6 g/Dl idi. Oğlunun genetik incelemesi sonucunda X kromozomunda iki ayrı hemizigot mutasyon varlığı tespit edildi.(1.hemizigot,missense,c.6977 G>T,Patojenik 2.hemizigot,missense,c.4921 A>G ,VUS). Ağır mens kanamaları ve sık gelişen anemi tablosu nedeni ile hastaya her ay 3-4 gün süreyle kullanılmak üzere 2.000 ünite/gün Faktör VIII tedavisi başlandı. Hasta mevcut tedavi ile sorunsuz izlenmektedir.

**Sonuç:** Hemofili A sıklıkla eklem içi ve kas içi kanamalarla kendini göstermekte iken, semptomatik Hemofili A taşıyıcılarında menoraji, dismenore, postpartum hemoraji ,perimenopozal kanama ve travma veya cerrahi girişim sonrası anormal kanama daha sık gözlenmektedir. Artmış ve uzun süren menstrüel kanaması olan taşıyıcılarda östrojen, progesteron, progestrin içeren tedaviler ve traneksamik asit gibi oral antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir. Düşük faktör 8 veya faktör 9 aktivitesine sahip taşıyıcıların , erkek hemofili hastaları gibi tedavi edilmesi önerilmektedir. Hemofili A taşıyıcılarının tanı aldıktan sonra faktör aktivitesi/düzeyinden bağımsız olarak Hemofili tedavi merkezine yönlendirilmesi; yaşam kalitelerinin artması ve kanama sürecinin yönetiminde oldukça önemlidir.

# S13- ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMOFİLİ HASTALARINDA İNTRAKRANİAL KANAMA: ÇUKUROVA DENEYİMİ

**Defne Ay Tuncel<sup>1</sup>, H. İlgen Şaşmaz<sup>2</sup>, A. Bülent Antmen<sup>3</sup>, Utku Aygüneş<sup>3</sup>,  
Barbaros Şahin Karagün<sup>3</sup>, Duygu Türksoy<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi, Acıbadem Adana Hastanesi, <sup>3</sup>Acıbadem Adana Hastanesi

**Amaç:** Hemofili, faktör VIII veya faktör IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğudur. Hemofili A'da Faktör VIII eksikliği, Hemofili B de ise faktör IX eksikliği sorumludur. Emekleme , yürüme döneminde kanamalar başlamaktadır. Sıklıkla ekimozlar, eklem içi ve kas içi kanamalar görülmektedir. Hemofilinin nadir ve en önemli komplikasyonlarından biri intrakranial kanamalardır. Mortalite ve morbidite riski bu grupta oldukça yüksektir. Bu retrospektif çalışmada nadir görülen ve hemofilinin en önemli komplikasyonlarından biri olan intrakranial kanamaları çok merkezli bir çalışma ile deneyimlerimizi paylaşmayı planladık.

**Yöntem:** Retrospektif olan bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı ve Acıbadem Adana Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesinde takip edilen intrakranial kanaması olan hemofili hastaları dahil edildi. 1995'ten 2022'ye kadar intrakranial kanama tanısı konulan 32 hemofili hastasının kanama atakları, fizik muayene, BT veya MRG bulguları ve cerrahi müdahaleleri içeren tedavi stratejileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgu:** İntrakranial kanaması olan 1 gün ve 24 yaş arası 29 Hemofili A ve 3 Hemofili B hastası çalışmaya dahil edildi. Üç hasta yenidoğan dönemindeydi. Ağır Hemofili A'lı hastaların beşinde yüksek titreli inhibitör mevcuttu. Hastaların 21'inde yakın dönemde travma öyküsü saptandı. Beş Hemofili A hastasında rekürren intrakranial kanama atağı görüldü. Tekrarlayan kanaması olan bu hastaların dördünde yüksek titreli inhibitör mevcuttu. Subdural ve intraserebral hematoma daha sık görüldü. En sık görülen semptomlar konvülsiyon ve bilinç kaybıydı. Dört hastada hematoma cerrahi olarak boşaltıldı. Beş hemofili A hastası intrakranial kanama nedeni ile ölüm görüldü. Ölen hastaların ikisinde inhibitör mevcuttu. İki hastada geç dönemde sekel görüldü.

**Sonuç:** İntrakranial kanama çocukluk çağında kalıtsal kanama bozukluklarının en ciddi komplikasyonudur. Kanamalar sonrası çocukların yaşamında davranışsal sorunlar, hemipleji/parezi, epilepsi gibi komplikasyonlar ile karşılaşabilmektedir. Acil olarak tanı konulması ve faktör replasmanı yapılarak tedaviye hızlı bir şekilde başlanması zorunludur. Ancak bu hasta grubunda hızlı tedaviye rağmen ölüm ve geç sekel görülebilmektedir.

# S14- HEMOFİLİ HASTALARIMIZIN ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Müzeyyen Aslaner AK<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilm Dalı

**Amaç:** Hemofili, faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalarla kendini gösteren bir grup hastalıktır. Faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak adlandırılır. Hemofili A yaklaşık 5.000-10.000 erkek doğumunda bir olarak görülürken, sıklığı Hemofili B'ye göre 5-6 kat daha fazladır. Hastaların uygun takip ve tedavisi yaşam kalitesi açısından büyük önem taşır.

**Yöntem:** Retrospektif çalışmamızda 38 hemofili hastamızın 2011-2021 yılları arasındaki kayıtlarını inceledik ve hastaların demografik verilerini, faktör ve inhibitör düzeylerini ve aldıkları tedavileri değerlendirdik.

**Bulgu:** Hastalarımızın ortalama yaşı 32±11.8 idi. Hastaların 34'ü (% 89.5) Hemofili A, 4'i Hemofili B (% 10.5) hastasıydı. Hemofili A hastalarının 13'ü (%34.3) ağır, 5'i (% 13.1) orta ve 20'si (%52.6) hafif hemofili olarak değerlendirildi. Ağır hemofili hastalarının hepsi, orta hemofili hastalarının ise 2 tanesi profilaksi tedavi alırken, hafif hemofili hastalarının ise hiçbirisi profilaksi tedavi almadığı görüldü. 2 tanesi ağır, 1'i orta olmak üzere Hemofili A hastaların 3'ünde inhibitör pozitifliği saptandı. Hemofili B hastalarımızın hiçbirinde inhibitör gelişmediği görüldü. Ülkemizde Kavaklı ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışma ile toplulumuzda hemofili hastalarında inhibitör gelişme prevalansını araştırmışlardır. Toplam 1226 hastada inhibitör taraması yaparak hemofili A'da %11.2, ağır Hemofili A'da %15.8 inhibitör gelişimini saptarken, Hemofili B hastalarında ise %1.9 saptamışlardır. Çalışmamızda olgu sayımız az olmasına rağmen benzer sonuçlar görülmüştür.

**Sonuç:** Hemofili hastalarında, kanama sırasında yapılan faktör tedavisi, sadece kanamayı durdurmakta ve dokuda meydana gelen hasarı önlememektedir. Doku hasarını önlemenin tek yolu, hastanın plazmasında sürekli olarak faktör düzeylerinin yüksek olması ve böylece hastanın kanamamasıdır. Profilaktik tedavi bu yüzden giderek önem kazanmaktadır. Her yaşta uygulanan profilaksi eklem kanamalarının miktarını ve sıklığını azaltarak hastaların fiziksel ve psikolojik olarak rahatlamasını sağlar, ağır hemofiliklerin yaşamlarını köklü bir şekilde değiştirir ve yaşam kalitesini artırır. Kaynaklar: 1-Kaan Kavaklı, Gülten Aktuğlu, Sabri Kemahlı, Zafer Başlar, Mehmet Ertem, Can Balkan, Cem Ar, Deniz Yılmaz Karapınar, Basri Bilenoğlu, Muhterem Gülseven, Ceyda Gürman. Inhibitor screening for patients with hemophilia in Turkey. 2006; 23(1): 25-32 2- Erişkin Hemofiliklerde Kanamadan Koruma Tedavi Kılavuzu. M. Cem Ar, Muzaffer Demir ve THD Hemofili Çalışma Grubu-2012

## S15- GENETİK YÖNTEMLERLE KALITSAL TROMBOSİTOPENİ TANISI KANITLANMIŞ 23 HASTA: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Veysel Gök<sup>1</sup>, Firdevs Aydın<sup>1</sup>, Alper Özcan<sup>1</sup>, Ebru Yılmaz<sup>1</sup>, Atıl Bişgin<sup>2</sup>, Musa Karakükçü<sup>1</sup>,  
Ekrem Ünal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, <sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**Amaç:** Kalıtsal trombositopeniler (KT), trombosit sayısındaki azalmaya ve trombosit fonksiyonunda değişiklik olup olmadığına bağlı olarak her türlü şiddette kanama ile ilişkilidir. Tanısal zorluklar nedeniyle KT sıklığı muhtemelen beklenenden daha düşük saptanmaktadır. Semptomlardaki benzerlik, immün ve kalıtsal trombositopeniyi ayırt etmeyi zorlaştırır. Bu sebeple, kronik trombositopeni ile takip edilen klasik yöntemler ile tanısı konulamayan hastalarda genetik çalışma zaruri bir test haline gelmiştir. Bu çalışmada, kalıtsal trombositopeni farkındalığını arttırmak, ayırıcı tanıda genetik çalışmanın önemini vurgulamak ve yeni tespit ettiğimiz varyantları literatüre sunmayı hedefledik.

**Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Çocuk Hematoloji kliniğinde kronik trombositopeni ile takip ettiğimiz 23 hastaya farklı genetik merkezlerde tüm ekzom dizileme yapıldı.

**Bulgu:** Tüm ekzom dizileme sonucunda kalıtsal trombositopeni ilişkili on iki gen tespit edildi. Bunlar; ABCG5, ETV6, FYB1, MYH9, GP1BA, ITGB3, NBEAL2, WAS, VWF, GNE, CDC42, IKZF1 genleridir. En sık Wiskott Aldrich sendromu (WAS) geninde biri yeni (c.655G>T) olmakla beraber sekiz varyant tespit edildi. WAS mutasyonuna sahip on hastadan sadece biri kız olup X inaktivasyonu nedeniyle klasik WAS semptomları sergiliyordu. ABCG5 (sitosterolemi hastalığı) geninde c.904+5G>C, ETV6'da (trombositopeni 5 hastalığı) c.1229A>G, FYB1'de (trombositopeni 3 hastalığı) c.1515+6G>A, GP1BA'da (Bernard soulier hastalığı) c.1591dupC, ITGB3'te (Glanzman trombastenisi 2) c.1394C>G, NBEAL2'de (gri platelet sendromu) c.3795dupC varyantları literatürde daha önce tanımlanmamış olup yeni tespit edildi. WAS tanılı yedi hastaya allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası sadece bir hasta nakil öncesi mevcut enfeksiyonundan dolayı kaybedildi. Sitosterolemi tanılı hastanın ezetimibe tedavisi sonrası trombositleri normalleşti. IKZF1 gen mutasyonuna sahip hastanın pansitopeni ve immün yetmezlik kliniği de gelişince allojenik nakil yapıldı, nakil sonrası enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Tüm hasta ailelerine genetik danışmanlık verildi.

**Sonuç:** Kalıtsal trombositopeniler, başvuru şikayetleri, klinik özellikleri ve moleküler etiyolojileri bakımından farklılık gösterir. Bireylere uygun tedavinin yanı sıra aile üyelerine danışmanlık sağlamak için doğru bir teşhis gereklidir. Tüm ekzom dizilimi, kalıtsal trombositopeni şüphesinde ilk teşhis aracı olabilir.



# S16- CRISPR-CAS9 TEKNOLOJİSİ İLE İN VİTRO F8 GENİNİN FONKSİYONUNUN BOZULMASININ SAĞLANMASI

Mahdi Shekari<sup>1</sup>,Cumhur Gündüz<sup>2</sup>,Tahir Atik<sup>3</sup>,Sunde Yılmaz Süslüer<sup>2</sup>,Şerif Şentürk<sup>4</sup>,  
Esra Işık<sup>3</sup>,Ferda Özkınay<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Biyoteknoloji Bölümü, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, <sup>4</sup>İzmir uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü Genom Bilimleri ve Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** F8 geni yaklaşık 186 kbp uzunluğunda bir bölgedir ve 26 ekzondan oluşmaktadır. Bu genin kodlanan dizisinin toplam uzunluğu 9 kbp'dir. F8 geninin ekspresyonu, dokuya özgüdür ve çoğunlukla karaciğer hücrelerinde görülür. Bu çalışmada CRISPR-Cas9 ile erkek THLE-2 epitelyal karaciğer hücre hattında F8 geninin belirlediğimiz bölgesinden çift sarmallı DNA'yı kesip F8 proteinin yapımını engellemeyi ve ilgili geni knock-out etmeyi amaçlamaktayız. Bu amaçla çalışmamızda Streptococcus pyogenes (SpCas9)'dan elde edilen ve yaygın olarak kullanılan bir endonükleaz olan SpCas9 kullanıldı. Bu çalışma sonucunda Hemofili A'lı insan karaciğer hücre hattı elde edilmiş oldu

**Yöntem:** İlk aşamada dört farklı gRNA'lar tasarlandı ve sgRNA üretimi için 56-58 nükleotidlik DNA şablonu tasarlandı. Onbeş dakikalık bir inkübasyon sonrasında rekombinant Cas9 ve oluşturulan sgRNA'ları birbirine bağlanarak CRISPR Cas9 sistemi oluşturuldu. THLE-2 karaciğer hücrelerinden izole edilen DNA'da PCR kullanılarak F8 geninden hedef amplikonlar oluşturuldu. Hedef diziler hazırlanmış olan CRISPR Cas9 sistemiyle kesildi ve agaroz jel üzerinde incelendi. Kesim gösterildikten sonra ikinci aşama olan transfeksiyon ve klonlama aşamasına geçildi. sgRNA'ların klonlama aşamasında mutasyon geçirmediği ve kusursuz bir şekilde vektörlere bağlandıkları Sanger metoduyla DNA sekansı yapılarak tespit edildi. Ardından sgRNA, Cas9 ve kırmızı florsan protein kodlayan plazmid vektörler HEK293 hücrelerine transfekte edildi. Gerçekleşen ekspresyon sonucunda oluşturulan CRISPR-Cas9 nanovezikülleri hücre ortamına salındı. Oluşturulan CRISPR-Cas9 sistemi THLE-2 hücrelerine transfekte edilmeden önce, bu hücrelerin F8 gen ekspresyonunun ve protein sentezinin varlığı gösterildi. Elde edilen nanoveziküller THLE-2 hücrelerine transfekte edildi. Transfeksiyonun gerçekleştirildiği gösterildikten sonra, aynı hücrelerde F8 ekspresyon ve protein sentezinin değiştiği gösterildi.

**Sonuç:** Bu çalışma ile literatürde ilk kez CRISPR-Cas9 sistemi kullanılarak erkek karaciğer hücresinde Hemofili A hücre hattı oluşturularak, hücre hatlarında araştırma yapabilmek ve çeşitli tedavi yöntemlerini denemek için Hemofili A karaciğer hücre modeli gerçekleştirildi.

# S17- VON WILLEBRAND FAKTÖR EKSİKLİĞİ ve GEBELİK YÖNETİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>,Zuhal Demirci<sup>1</sup>,Güray Saydam<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, İzmir, Türkiye

**Amaç:** Von Willebrand hastalığı (VWH) von Willebrand faktörün (vWF) kantitatif veya kalitatif bozukluğu nedeniyle oluşan, otozomal geçiş gösteren kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Eksik veya defektif vWF, karakteristik olarak etkilenmiş bireylerde mukokütanöz kanama gibi hafif ve orta derecede kanama semptomlarına neden olur. Ancak tip 3 vWH hastalarında eklem kanamaları, hayati tehdit edici kanamalar ve majör cerrahi operasyonlarda komplikasyonlar gözlenebilmektedir. VWH olan bireylerde gebelik ve postpartum dönemde hayati tehdit eden kanamalar olabileceği gibi gebelik ile ilişkili olarak hiperkoagülasyonun da artması nedeni ile tedavi yönetimi zorlaşmaktadır. Bazı çalışmalarda vWH olan gebelerde yaklaşık 10 kat artmış kanama riski gösterilirken, uterin kanama sıklığının normal popülasyon ile benzer olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.

**Yöntem:** Çalışmamızda Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezinde VWH nedeni ile takip edilen ve 2019-2021 yılları arasında gebe kalmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların gebeliğin başlangıcındaki ve gebelik süresince vWF Antigen (vWF Ag), vWF Ristosetin kofaktör (Ricof), Faktör VIII (FVIII) ve FVIII inhibitör düzeyleri retrospektif olarak kaydedilmiştir. Gebelik süresince ve doğum sırasındaki kanama sıklığı ve miktarı değerlendirilmiş olup faktör replasmanı verilen hastalarda tedavi sıklığı ve dozu analiz edilmiştir.

**Bulgu:** Gebelik ve peripartum takibi yapılan ve ortanca yaşları 30 yıl (26-37) olan 8 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tamamı kadın ve merkezimize başvurmadan önce tanı almış olan hastalardı. Hastalardan 3' ü tip 1; 2' si tip 2, 3' ü tip 3 VWH tanılı idi. Hastaların tamamına gebelik başlangıcında ve gebeliğin 32. haftasında vWF ag, vWF ricof ve FVIII düzeyi bakıldı. Yalnızca bir hasta (tip 3 VWH tanılı) gebelik süresince profilaktik Faktör VIII+vWF içeren preparatlar ile haftada 3 gün profilaksi tedavisi aldı. Hastaların 4'ünde gebelik süresince kanama bulgusu izlenmez iken 4'ünde minör kanama bulguları (epistaksis, hafif vajinal kanama) izlendi. Hiçbir hastada kanama nedeni ile hastane yatışı gereksinimi olmadı ve kanamalar traneksamik asit ile kontrol altına alındı. Tip 3 VWH olanlarda gebeliğin 32. haftasında bakılan faktör düzeyleri değişmez iken tip 1 ve tip 2 VWH olan hastalarda vWF Ag düzeyleri ve F VIII düzeyleri sırasıyla en az 1.8 kat ve 1.9 kat artış göstermiştir. Hastaların tamamında sezaryen ile planlı doğum eylemi gerçekleştirilmiş olup yalnızca 1 hastada doğum sonrası uterin atoni nedeni ile uzamış kanama izlenmiştir.

**Sonuç:** Tip 3 vWH olanlarda gebelikte FVIII, vWF düzeyi artışı beklenmez. Çoğunlukla vajinal kanama nedeni ile gebelik süresince faktör replasmanı gereksinimi olur. Önceden profilaksi alan hastalarda profilaksiye devam edilmesi ve doğum sonrası 5-7 gün Hedef FVIII ve vWF düzeyi >50% olacak şekilde faktör replasmanı yapılması önerilir. Üçüncü trimester süresince en az bir kez F VIII ve vWF düzeyi ölçümü önerilir. vWH olanlarda peripartum hemoraji %20-51 iken normal popülasyon %19 olarak bildirilmiştir. Faktör düzeyi <%30-60 olanlarda profilaksi tedavisi verilmeli ve bazal FVIII, vWF düzeyi>%30 olanlarda gebelik sırasında faktör düzeyinde artış izlendiği için gebelik boyunca vWF düzeyi ve klinik bulguları takip edilmelidir. Ayrıca doğum esnasında neonatal kanama sıklığında artış olabileceği için vWH olan bireylerde doğum eylemi multidisipliner bir yaklaşım ile planlanmalıdır.

## S18- FAKTÖR X EKSİKLİĞİ: ÇOK MERKEZLİ DENEYİM SONUÇLARI

**Defne Ay Tuncel<sup>1</sup>,Aydan Akdeniz<sup>2</sup>,Ekrem Ünal<sup>3</sup>,Tekin Güney<sup>4</sup>,Nihal Özdemir<sup>5</sup>,Yılmaz Ay<sup>6</sup>,  
Fatma Keklik<sup>7</sup>,İlgen Şaşmaz<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, <sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, <sup>4</sup>SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, <sup>5</sup>Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, <sup>6</sup>Pamukkale Üniversitesi Çocuk Hematoloji Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, <sup>7</sup>Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, <sup>8</sup>Çukurova Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Faktör X eksikliği, otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir kanama bozukluğu hastalığıdır. İnsidansı 1/ milyonda görülmektedir. Ortak yolun ilk enzimidir. Faktör X geni 13 kromozomdadır. Hemostazda intrensek ve ekstrensek yollardaki ortak bir proteaz olan Faktör X, klinikte asemptomatik olarak görülebildiği mukokutanöz kanamalar halinde epistaksis, hematüri olarak; hedef eklem hastalığı hemartrozlar ile de klinikte görülmektedir. Hayatı tehdit eden ciddi umbilikal kanama, intrakranial kanamalar, gastrointestinal kanamalar da görülebilmektedir.Bu çalışmada Faktör X eksikliği olan hastalarımızın çok merkezli verilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Faktör X eksikliği olan Türkiye'nin farklı hematoloji merkezlerinde takip edilen toplam 19 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı yaşları, ailede FX eksikliği olması ve yakınlık dereceleri ;faktör X düzeyleri; tanı anında hasta semptomatik bulguları, kanama yeri, tanı anında aPTT, INR değerleri ;yıllık kanama sayıları, ciddi kanamalar(İntrakranial, GİS, hematoma, hemartroz, umbilikal kord kanaması gibi), yıllık mukokutanöz kanama sayısı, kanama tedavisinde kullanılan tedavi stratejileri (TDP, Kriospitat, Kofact), hospitalize edilden kanamalar cerrahi veya doğum müdahaleleri ,cerrahi profilaksi tedavisi verilmesi, perioperatif kanama, takip edilen hastaların takip süreleri ve son durumları(yaşıyor/ex) hakkında değerlendirmeler yapıldı.

**Bulgu:** Hastaların tanı yaşları 4 gün ve 21 yaş arasında idi. Anne baba arası akrabalık 12 hasta akraba iken 7 hastada akrabalık yoktu. Akraba evliliği olan hastaların kardeşlerinde de Faktör X eksikliği tespit edildi. Faktör X düzeyleri 17 hastada ağır ,1 hastada orta ,1 hastada hafif idi.Tanı anında hastaların semptomatik bulguları 2 hasta burun kanaması,2 hasta umblikus,3 hasta beyin kanaması,1 hastada histerektomi,3 hastada mukozal, 1 hastada ayak bileği kanaması,3 hastada intrakranial kanama odakları idi. Tanı anında tüm hastaların a PTT, INR değerleri uzun bulundu. Mukokutanöz kanama geçiren hastalar 17 hastada görüldü. Kanama tedavilerinde 15 hastada TDP,1 hastada kriyospitat,11 hastada cofact kullanımı mevcuttu. Hastanede yatırılan hastalar ciddi kanama ve cerrahi işlemlerden dolayı yatırıldı. Cerrahi olan 4 hasta; doğum yapan 1 hasta , Cerrahi öncesinde 5 hasta cofact ,2 hasta TDP profilaksi tedavisi aldı perioperatif dönemde kanama 12 hastada kanama görülmedi.İntrakranial kanama geçiren 4 hasta cofact profilaksi tedavisi altında yaşamlarını devam ettirmektedir.Herhangi bir sekel bulguları yoktur.Takip edilen 19 hastanın hepsi yaşamakta olup, hiç ex hasta yoktur.

**Sonuç:** Faktör X eksikliği çok nadir görülen bir koagülasyon faktör bozukluğu olması nedeni ile özellikle de mukokutanöz kanamalar ile kendini belirten olgularda teşhis gözden kaçmaktadır. Hayatı etkileyen ciddi kanamalarda ve tekrarlayan kanama atağı geçiren kişilerin, hematoloji bölümüne konsülte edilmesi ile genellikle teşhis konmaktadır. Bu tarz kanama öyküsü olan hastalara tanı araştırması sırasında, Faktör X eksikliğinin de düşünülmesi gerekmektedir. Tedavide TDP veya protrombin kompleks konsantresi kullanılmaktadır.Özellikle hayatı tehdit eden kanama geçirmiş hastalarda primer profilaksi haftada bir veya iki gün protrombin konsantre kullanımı tekrar kanama geçirmelerini önlemektedir Hastaların düzenli takip altında olmaları ve akut kanamalarda hızlı, etkili tedavi edilmeleri ile kaliteli yaşamlarına devam etmeleri sağlanmaktadır. KAYNAKLAR 1.Nadir Faktör Eksiklikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu , Türk Hematoloji Derneği 2013 2.Uprichard J, Perry DJ, Factor X deficiency.Blood Rev. 2002; 16:97-110. 3.Fışgın T, Balkan C, Tiraje T, et al. Rare coagulation disorders: A retrospective analysis of 156 patients in Turkey. Turk J Hematol 2012; 48-54.

## S19- FAKTÖR EKSİKLİĞİ/VWF HASTALARININ GİRİŞİMSSEL İŞLEM YÖNETİMİ, TEK MERKEZ, RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

**Ferda Can<sup>1</sup>,Tekin Güney<sup>2</sup>,Sema Akıncı<sup>1</sup>,İmdat Dilek<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>TC Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, <sup>2</sup>SBÜ TC Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, <sup>3</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi TC Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

**Amaç:** Hemofili A,B ve diğer faktör eksiklikleri ile daha sık görülen VWF eksikliği hastalarında cerrahi-girişimsel prosedürler kanama riski nedeniyle dikkatli ve multidisipliner bakım gerektiren süreçlerdir. Çalışmada nadir görülen bu hastalık grubu için yönetimi zor olan bu süreçler hakkında bilgi sunulması hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Çalışmada merkezimizde cerrahi prosedür uygulanmış faktör/VWF eksikliği olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgu:** Merkezimizde girişim uygulanan ve girişim önce ve sonrası tedavileri tarafımızca düzenlenen 10 hasta değerlendirildi. 4 hastanın FVII eksikliği, 2 hastanın FXI eksikliği, 2 hastanın hemofili A tanısı, 1 hastanın FX eksikliği, 1 hastanın VWF hastalığı mevcuttu. Hastaların 6' sı erkek, 4' ü kadın idi. Hastaların ortanca yaşı 44 idi (20-84). Hastaların faktör düzeyleri %1-18 arasında idi. Sadece ağır hemofili A hastası profilaktik tedavi alıyordu. Hastaların cerrahi girişim öncesi ve sonrasında 3 hastada transamin kullanıldı. Hastaların 4' üne ürolojik işlem, 1' ine appendektomi, 1' ine gastrektomi, 1' ine retina cerrahisi, 1' ine ise sezaryan ile doğum, 1' ine rinoplasti ve 1' ine ortopedik girişim uygulandı. Girişim öncesi 4 hastaya eptacog alfa, 2 hastaya TDP, 2 hastaya faktör VIII kontrantresi, 1 hastaya faktör VIII+VWF konsantresi, 1 hastaya protrombin kompleksi verildi. Hastaların demografik bilgileri, cerrahi öncesi koagülasyon testleri, bazal faktör düzeyleri, girişim önce ve sonrası kullanılan ürün ve doz bilgileri Tablo 1' de gösterilmiştir. Girişim sonrası 5 hastada replasman tedavisi devam edildi. İşlemler sonucunda sadece 1 hastada operasyon yerinde kanama devam etti. Bu hasta ağır hemofili A hastası idi ve operasyon öncesi bakılan inhibitör negatif olmasına rağmen ve uygun dozda faktör tedavisine rağmen kanaması olması üzerine tekrarlanan inhibitör testi pozitif gelmesi üzerine bypass edici ajan tedavisine geçildi. Bu tedavi ile kanama devam etmedi.

**Sonuç:** Tedavi ve tıbbi tanı-bakım süreçlerindeki ilerlemelerle birlikte eskiden kısa süreli sağkalıma sahip olan kanama bozukluklu hastalar günümüzde erken tanı ve tedavi ile kendi yaşlılarıyla aynı hayat sürelerine sahip olmaktadır. Bu nedenle cerrahi girişim ihtiyaçları, kronik hastalarında artış ile birlikte cerrahi öncesi -sonrası yönetim, kronik hastalıklardan özellikle antiaggregan-antikoagülan kullanım zorunluluğu durumlarında bu hastaların kanama açısından yakın ve uygun takipleri gerekmektedir. Uygun multidisipliner yaklaşımlar ile bu hastalarda kanama riski oldukça düşüktür. Nitekim bizim hasta grubumuzda da uygun tedavi yaklaşımlarıyla postoperatif beklenmeyen kanama görülmemiştir.

# S20- COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE HEMOFİLİ HASTALARININ HASTALIKLARI VE TEDAVİLERİ İLE İLGİLİ DAVRANIŞ VE BEKLENTİLERİ

Gamze Aksu<sup>1</sup>,Kamuran Karaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Hematoloji Kliniği, Van, Türkiye

**Amaç:** SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu küresel pandemi tüm dünyada sağlık sistemi üzerinde büyük bir yük oluşturmuştur. Virüsün yayılmasını önlemek için alınan mesafe ve kapatma gibi önlemler diğer kronik hastalıklara sahip tüm hastalar gibi hemofili hastaları için de hastaneye/doktora ulaşımında güçlükler ve rutin kontrollerinin aksaması dahil birçok sorunu birlikte getirmiştir. Bu çalışmada hemofili hastalarının pandemi döneminde sağlık hizmetlerine ulaşmada yaşadıkları güçlükler, pandeminin tedavi uyumu üzerine olan etkileri ve hastaların pandemi sonrası sağlık sistemi ile ilgili beklentilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu tek merkezli kesitsel anket çalışma Nisan 2021-Ekim 2021 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Hematoloji Kliniği'nde takip edilen hemofili hastaları ile gerçekleştirildi. Araştırmacılar tarafından yapılandırılmış anket polikliniğe başvuran hastalara yüz yüze uygulanmıştır, hastalar soruları kendileri cevaplamıştır. İstatistiksel analiz için PASW 18.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sunuldu.

**Bulgu:** Çalışmaya toplam 33 hasta dahil edildi. Hastaların 24'ünde (%72,7) Hemofili A, 9'unda (%27,3) Hemofili B hastalığı olduğu tespit edildi. Anket sonuçlarına göre 23 (%69,7) hasta profilaktik tedavi almaktaydı; 8 (%40) hastada profilaktik tedavi süresi 3 yıldan fazlaydı. Profilaktik tedavi alan 23 hastanın, 22'si profilaksi amacıyla uygulanan haftalık infüzyon sıklığını bildirmiş olup hastaların yaklaşık yarısı (n=10; %45,5) haftada 2 uygulama yapıldığını belirtmiştir. Profilaksi amacıyla uygulanan haftalık infüzyon sıklığı Hemofili A (n=19) ve Hemofili B (n=3) hastası olanlarda incelendiğinde, haftada 2 uygulama yapılan hastaların tümünün (n=10) Hemofili A hastası olduğu görülmüştür. Hemofili B hastası olan 3 hastanın haftada 1 kez infüzyon aldığı görülmüştür. Takip amacıyla bir sağlık kuruluşuna/hekime başvuru sıklığını "1-3 ayda bir" olarak belirten hasta oranı (n=20; %62,5) yüksekti. Hastaların yarısından fazlası (n=20, %60,6) son 3-4 ay içerisinde tedavilerinde aksama olmadığını belirtti. Tedavisini aksatan 13 hastanın %46,2'si COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaneye gidemediğini (pandemi nedeniyle hastaneye gitmek istememek ve hastaneye erişimde problem yaşamak) ve %15,4'ü ise ekonomik nedenlerle tedavisini aksattığını bildirdi. Hastaların büyük çoğunluğu bu süreçte ilaç temini (%69,7) veya uygulanmasında (87,9%) bir sorun yaşamadıklarını belirtti. İlaç temini veya uygulanmasında yaşanan sorunların en sık nedeni pandemi nedeniyle korktukları için hastaneye gidememeleri olarak belirlendi. Yirmi yedi (%84,4) hasta tedavi açısından takip altında olduğunu, 20 hasta bu takibin doktorları tarafından yapıldığını bildirdi. Hastaların tamamına yakını (%90,9) hasta derneği tarafından da takip edilmek istediklerini belirtti. Toplamda 28 (%84,8) hasta "Tedaviyi gerçekleştirmek amacıyla deneyimli bir sağlık personelinin evinize gelerek uygulama yapmasını ister miydiniz?" sorusuna "evet" olarak yanıt verdi.

**Sonuç:** COVID-19 pandemisi doğrudan etkisinden çok dolaylı etkileri nedeniyle hemofili hastalarında tedavinin aksamasına neden olabilir. Hastaların çoğu pandemi döneminde tedavisini aksatmamış olmakla birlikte, tedavi uyumsuzluğunun en önemli nedeni pandemi sürecinde yaşanan korku nedeniyle hastane başvurularında azalma gibi görünmektedir. Hastaların pandemi ve korunma ile ilgili bilgilendirilmelerinin ve pandemi döneminde kronik hastalıkları ile ilgili tedavi ve kontrolleri nasıl sürdürecekları konusunda danışmanlık verilmesinin bu sorunu büyük ölçüde gidereceğini düşünmekteyiz.

## S21- ADÖLESAN HEMOFİLİ HASTALARINDA FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİNİN VE YAŞAM KALİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Volkan Deniz<sup>1</sup>,Nevin A. Güzel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi

**Amaç:** Bu çalışmada; birincil amaç, adölesan hemofili hastalarıyla sağlıklı adölesanlar arasında fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesi arasındaki farkların belirlenmesidir. İkincil amaç ise adölesan hemofili hastalarında eklem sağlığının fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

**Yöntem :** Çalışma kontrollü ve kesitsel olarak tasarlandı. Çalışmada yer alan bireyler Hemofili Grubu (HG) ve Kontrol Grubuna (KG) ayrıldı. Veri toplama araçları olarak; Uluslararası Fiziksel Aktivite Skoru- kısa formu (IPAQ), Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği-ergen ve ebeveyn formu (PedsQol) ve Hemofilide Eklem Sağlığı Skoru (HJHS) kullanıldı.

**Bulgu:** Çalışmaya yaş ortalaması  $16.5 \pm 2.3$  olan 40 birey (HG=20, KG=20) dahil edildi. Sosyodemografik verilerde iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). HG'de yer alan bireylerin HJHS puanları  $3.9 \pm 4.3$  olarak tespit edildi. Şiddetli fiziksel aktivite [Ortalama fark -%95 CI:719 (320, 1119)] ve toplam fiziksel aktivite düzeyleri [Ortalama fark- %95 CI:290(74, 1256)] KG'de HG'ye göre daha yüksekti. ( $p < 0.05$ ). Adölesan hemofili hastalarında, eklem sağlığı ile fiziksel aktivite düzeyi arasında anlamlı-zıt bir ilişki bulunmaktaydı ( $r^2=0.200$ ,  $p=0.006$ ). Yaşam kalitesi skorları KG'de, HG'ye göre daha [Ortalama fark-%95 CI:8.1 (0.3, 15.9) ] yüksekti  $p < 0.05$ ). Adölesan hemofili hastalarında eklem sağlığı ile sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi arasında anlamlı-zıt bir ilişki tespit edildi ( $r^2=0.246$ ,  $p=0.003$ ).

**Sonuç:** Adölesan hemofili hastalarının, fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesi aynı yaş grubunda olan sağlıklı bireylerden daha düşüktür. Adölesan hemofili hastalarında eklem sağlığı, fiziksel aktivite düzeyini ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

# POSTER BİLDİRİLER

## P1- KOMBİNE FAKTÖR V VE VIII EKSİKLİĞİ OLAN GEBE: OLGU SUNUMU

**Derviş Murat Akkurd<sup>1</sup>, Handan Haydaroğlu Şahin<sup>1</sup>, Abdi İbrahim Halil Sönmez<sup>1</sup>,  
Ali Tekbaş<sup>1</sup>, Zeynep Kaçmaz<sup>1</sup>, Vahap Okan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji BD.

**Amaç:** Kombine faktör V (FV) ve faktör VIII (FVIII) eksikliği, otozomal resesif genetik geçiş gösteren, nadir, hafif-orta şiddette kanama ile karakterize faktör eksikliklerinden birisidir. Biz de faktör V ve VIII eksikliği ile saptanıp, doğum yapan bir olgumuzu sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

**Yöntem:** S.Ö. , 21 yaşında kadın hasta, Kasım 2018'de ilk doğumunda düşük yapma sonrasında devam eden sızıntı şeklinde kanamalar ve morluk ile hematoloji polikliniğine ileri tetkik amaçlı yönlendirilmiş. Düzenli kullandığı ilaç ,demir desteğiymiş. Hastanın tetkiklerinde Trombosit sayısı: 154000, INR:2 , aPTT: 87,4 gelmesi üzerine hastadan faktör düzeyleri gönderildi. Faktör VIII düzeyi iki defa çalışıldı , %5 ve %9 saptandı. Faktör V düzeyi ise %3 ve %4 geldi. Hastaya Kombine Faktör V ve VIII eksikliği tanısı konuldu. Sonrasında kanama veya morluk şikayetleri olmayınca hasta, kontrole gelmemiş. Şubat 2020'de 26 haftalık gebelik sırasında gelişen hafif kanama ile acil servise başvurup , kadın doğum tarafından gebelik ile ilgili sorun olmadığı saptanıp acillerin eğitimi ve poliklinik kontrolü ile taburcu edilmiş. Takiplerinde şikayeti olmayan hasta doğum öncesi , preoperatif tarafımıza yeniden danışıldı. 70 kg hasta , faktör inhibitör düzeyi negatif , hedef faktör düzeyi %50 olacak şekilde Faktör VIII , 2000 ünite yükleme ve doğum sonrasında 3 x1000 ünite /gün idame , FV için ise 20 ml/kg TDP yükleme ve sonrasında 2x 6ml/kg idame verilmesi önerildi. Tedavisi iki hafta sonrasına kadar doz azaltılarak devam edildi. Komplikasyon gelişmedi. Hemoglobün seviyesi 8.5-9.5 aralığında olan hastanın eritrosit süspansiyonu replasman ihtiyacı olmadı

**Bulgu:** Kombine faktör V (FV) ve faktör VIII (FVIII) eksikliği, nadir görülen ve hafif-orta şiddette kanama ile karakterize faktör eksikliklerinden birisidir. Otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir bozukluktur. Normal trombosit düzeyi; hem PT, hem aPTT'de uzama ile karakterizedir (1). Tedavi kanama kontrolünün sağlanması şeklinde olur. Bunun için taze donmuş plazma (TDP), desmopressin, spesifik FVIII konsantreleri (plazma kökenli veya rekombinant) kullanılabilir. Bizim hastamıza da gebelik ve doğum sürecine kadar tanı konulmamış olup , düşük yapma sonrasında kanama durmaması üzerine saptanan faktör eksiklikleri , ikinci gebeliğinde faktör VIII ve Faktör V (TDP) replasmanları ile yönetilerek sağlıklı doğum gerçekleşebilmiştir. Gebelikte FV seviyesinde çok değişiklik olmazken, FVIII'in seviyesinde artış izlenir. Bu nedenle doğum sırası ve sonrasında olan kanama daha çok FV düzeyine bağlı olacaktır. 3. trimester'de FV ve FVIII düzeylerine bakılmalıdır. Doğum için FVIII seviyesi 50 IU dL-1' in üzerine, FV ise 15 IU dL-1'in üzerine çıkarılmalıdır. FV seviyesi 15 IU dL-1' in altında olanlarda sezaryen yapılacaksa yara iyileşmesi olana kadar FV replasmanına devam edilmesi gereklidir. FVIII seviyesi 50 IU dL-1' in üzerinde, FV ise 15 IU dL-1'in üzerindeyse epidural yapılabilir (1,2,3).

**Sonuç:** Kaynaklar 1. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. Haemophilia 2008;14:1201-1208. 2. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders-review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 2004;10:593-628. 3. Koluman, B. Ü. , Albayrak, M. & Okutan, H. (2014). Nadir görülen birliktelik: Kombine faktör V ve VIII eksikliği . Journal of Clinical and Experimental Investigations , 5 (2) , . DOI: 10.5799/ahinjs.01.2014.02.0413



## P2- BERNARD-SOULIER SENDROMU TANILI HASTADA RFVII KULLANIMI: OLGU SUNUMU

**Handan Haydaroğlu Şahin<sup>1</sup>,Derviş Murat Akkurd<sup>1</sup>,Ali Tekbaş<sup>1</sup>,  
Abdi İbrahim Halil Sönmez<sup>1</sup>,Zeynep Kaçmaz<sup>1</sup>,Vahap Okan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Tipik bulguları uzamış kanama zamanı, ileri derecede büyük trombositler ve trombositopenidir. Purpuralar, burun kanaması, ağız ve diş eti kanaması olur. Biz de Bernard-Soulier sendromu (BSS) tanısı olan olgumuzu sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

**Yöntem:** İ.N, 20 yaşında erkek hasta , Ocak 2020’de diş eti kanaması ile başvurdu. Bilinen komorbid hastalığı ve düzenli kullandığı ilaç yoktu. Hastanın bakılan tetkiklerinde hemoglobin:11,4 gr/dL , platelet: 35000/mL ferritin 4,2 ml/ng geldi. PT, aPTT normaldi. Hastanın periferik yaymasında dev trombositler görüldü. Ristositatin düzeyi %1 ve %0 olarak geldi. Ristosetin kofaktör aktivitesi %82 , vWF düzeyi : %94 , Faktör VIII düzeyi %140 geldi. Bernard-Soulier sendromu tanısı konuldu. Tekrarlayan aferez trombosit replasmanlarına ve traneksamik asit yanıt alınamadı. Hastada anti-trombosit antikor pozitif saptanınca hastaya rekombinant faktör VIIa raporu çıkarıldı. 55 kg olan hastaya 2 saatte bir 2 mg , 3 defa rFVIIa (90 mcg/kg) verildi. Kanaması kontrol altına alındı. Yan etki gözlenmedi. Hasta , poliklinik kontrolü önerileri ile taburcu edildi.

**Bulgu:** BSS’li hastalarda rFVIIa’nın zamanında uygulanmasının kanamayı azaltmaya veya durdurmaya yardımcı olabileceği gösterilmiştir (3,4). Biz de traneksamik asit ve aferez trombosit replasmanına yanıt alınamayan diş eti kanaması devam eden BSS olgumuzda rFVIIa kullanımı sonrasında kanamasını kontrol altına aldığımız , yan etki gözlenmeyen olgumuzu sunarak literatüre katkı sunmak istedik

**Sonuç:** 1. Lambert MP, Poncz M. Inherited Platelet Disorders. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (eds). Nathan and Oski’s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:1167-203. 2. Diz-Küçükkaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:268-75. 3. Almeida AM, Khair K, Hann I, Liesner R. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. Br J Haematol. 2003 May;121(3):477-81. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04286.x. PMID: 12716372. 4. Ozelo, M.C., Svirin, P. & Larina, L. Use of recombinant factor VIIa in the management of severe bleeding episodes in patients with Bernard-Soulier syndrome. Ann Hematol 84, 816–822 (2005). <https://doi.org/10.1007/s00277-005-1080-y>

## P3- NADİR BİR FAKTÖR EKSİKLİĞİ: FAKTÖR XII EKSİKLİĞİ, OPERASYON ÖNCESİNDE VE SIRASINDA YÖNETİMİ

Nur Soyer<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>,Zuhal Demirci<sup>1</sup>,Güray Saydam<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Amaç :** Faktör XII (Hageman factor), serin proteaz grubundan olup disregülasyonunda tromboz, herediter anjioödem ve nöroinflamasyon ile ilişkilidir. FXII eksikliğine sahip hastalar sıklıkla asemptomatik olup cerrahi öncesinde yapılan rutin tetkiklerde aktive parsiyel trombosplastin zamanının (aPTZ) uzamış olması ile farkedilirler. Uzamış aPTZ, özellikle cerrahi branş hekimler tarafından kanamaya yatkınlık olarak değerlendirilse de bu hastalarda tromboemboli görülme olasılığı daha yüksektir.

**Yöntem:** Erişkin yaşta faktör XII eksikliği tanısı alan bir hastanın preop değerlendirilmesi ve operasyon sonrası yönetimine dair vaka sunumu yapılmıştır.

**Bulgu:** Kalça protez ameliyatı planlanan 40 yaşında kadın hasta, operasyon öncesi yapılan tetkiklerinde uzamış aPTZ nedeni ile değerlendirildi. Fizik muayenede kanama bulgusu izlenmedi. International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) değerlendirmesinde kanama skoru normal (1 puan) bulundu. Hastanın özgeçmiş sorgulamasında daha önce 3 kez vajinal yolla doğum yapmış olduğu, bir kez diş çekimi yapıldığı ve bu girişimler esnasında kanama kontrolü ile ilgili sorun yaşamadığı öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde hemogram ve biyokimya normal izlenirken aPTZ: 150 sn (normal aralık 22.5 – 31.3) protrombin zamanı: 10.9 sn (10.9- 14.7) olarak saptandı. aPTZ karışım testinde 0. saat 27 sn iken 2. Saat 37.8 sn olarak ölçüldü. Faktör VIII: %147 (70- 150) ; Faktör IX: %89 (70- 120). Faktör VII, IX inhibitörü ve lupus antikoagülanı negatif olarak saptandı. Faktör XII düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük saptandı. Faktör XII eksikliği tanısı konulan hastaya ek tedavi verilmeksizin sağ kalça protez ameliyatı başarı ile yapıldı. Postop 2. Günde mobilize edilerek taburcu edildi ve hastaya antikoagülan tedavi verilmedi. Hastanın 3. ay ve 6. ay poliklinik kontrolünde kanama ya da tromboemboli bulgusuna rastlanmadı.

**Sonuç:** Faktör XII eksikliği nadir rastalanan bir hastalık olup aPTZ dışındaki tüm tetkikler normal olarak saptanır. Karışım testinde aPTZ testinde genellikle düzelme beklenirken heterozigot mutasyonu olan hastalarda bir miktar uzama olabileceği unutulmamalıdır. Tedaviye gerek duyulmazken bu hastaların tromboemboli yönünden takip edilmesi önerilmektedir.

## P4- VON WILLEBRAND HASTALIĞINDA PROFİLAKSİ VAKASI: OLGU SUNUMU

**Abdi İbrahim Halil Sönmez<sup>1</sup>, Zeynep Kaçmaz<sup>1</sup>, Ali Tekbaş<sup>1</sup>, Derviş Murat Akkurd<sup>1</sup>, Vahap Okan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Von Willebrand hastalığı (vWH) en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. Tedavisi hastalığın tipine, kanamanın yerine ve şiddetine göre değişir. Desmopressin, antifibrinolitik ajanlar (aminokaproik asit, traneksamik asit), vWF replasmanı tedavide kullanılan ajanlardır. Kronik ya da tekrarlayan kanamalarda profilaktik vWF replasmanı önerilmektedir. Burada profilaksi başladığımız bir vWH tip III tanılı hastamızı sizlerle paylaşmak istedik.

**Yöntem:** Kliniğimizde takip edilen tip III vWH tanılı hastamızda tekrarlayan GIS kanamaları sonrası profilaktik vWF replasmanı yaptığımız hastamızı retrospektif olarak sunduk.

**Bulgu:** Y.K, 68 erkek, tip III vWH tanılı hasta melena şikayetiyle acil servisimize başvurdu. Öyküsünde 2016 ve 2019 yıllarında GIS kanama öyküsü olduğu öğrenildi. Orali kapatılarak PPI infüzyonu ve hidrasyon başlanan hastamızın yapılan laboratuvar testlerinde: aptt 54 sn, fibrinojen: 382 mg/dl, INR:0,99 vWF düzeyi:%1, faktör VIII düzeyi:%0,9 saptandı. Tip III vWH tanılı hastamıza plazma kaynaklı vWF+faktör VIII replasmanı 50 U/kg yapıldı. Aptt ve hemogram takibi yapılan hastamıza 3000 IU yükleme sonrası 12 saatte bir 1500 IU idame tedavi 7 gün süreyle uygulandı. GIS kanama bulguları belirgin gerileyen, melenası olmayan ve laboratuvar değerleri normale dönen hastamızın kliniği stabilleşti. Hastamızın tekrarlayan GIS kanama öyküsü olması nedeniyle bakanlıktan onay alınarak 3x1500 IU/hafta profilaksi tedavisi başlandı. Genel durumu düzelen hasta ayaktan poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildi. 6 aylık takipte herhangi bir kanama komplikasyonu olmayan hastamızın takibi devam etmektedir.

**Sonuç:** vWH farklı tiplerden oluşan heterojen bir hastalıktır. Kronik ya da tekrarlayan kanamalar hemofili hastalığındaki gibi kanama komplikasyonlarına yol açabilir (hemartroz, kas içi kanama, mukozal kanamalar gibi). Özellikle tip III vWH'nda tekrarlayan yoğun kanamalar profilaktik vWF replasmanı gerektirir. Burada tekrarlayan GIS kanamaları olan hastamıza profilaktik vWF replasmanı yaparak ek kanama ve komplikasyon gelişimini engellemeye çalıştık. Bu vakamızı sunarak literatüre katkı sunmak istedik. KAYNAKLAR 1. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. Blood. 2017 Nov 30;130(22):2386-2391. doi: 10.1182/blood-2017-05-782029. PMID: 29187375; PMCID: PMC5709787. 2. Abshire T, Cox-Gill J, Kempton CL, et al. Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. J Thromb Haemost. 2015 Sep;13(9):1585-9. doi: 10.1111/jth.12995. Epub 2015 Jul 14. PMID: 25930155. 3. Holm E, Carlsson KS, Lövdahl S, et al. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. Haemophilia. 2018 Jul;24(4):628-633. doi: 10.1111/hae.13473. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29626372. 4. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. Br J Haematol. 2020 Nov;191(3):329-339. doi: 10.1111/bjh.16681. Epub 2020 May 12. PMID: 32394456; PMCID: PMC7658042.

## P5- ANORMAL UTERİN KANAMA KLİNİĞİ İLE BAŞVURAN FAKTÖR V EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU

V. Hülya Üzel<sup>1</sup>, Murat Söker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi

**Amaç:** Giriş: Faktör V (FV); hepatositlerde ve megakaryositlerden sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinden biri olup, aktive formu protrombinden trombin oluşumu için mutlaka gereklidir. FV eksikliği oldukça nadir görülen kanama bozukluğu sebebidir. FV eksikliğinde kanamalar genelde deri ve mukoza kanamaları şeklindedir ve doğumu takip eden ilk yıllar içinde görülür. Ancak daha geç yaşlarda da tanı alan hastalar mevcuttur. Bu yazıda adolesan döneminde anormal uterin kanama (AUK) etyolojisi araştırılırken tanı alan FV eksikliği olgusu sunulacaktır.

**Bulgu:** Olgu: 14 yaşında kız hasta, beş ay önce adet görmeye başlamış. Kanaması üç gün sürüyormuş. Son iki adet döneminde kanama miktarı ve süresi artan hastanın son bir haftadır halsizlik şikayeti başlamış. Dış merkezden anormal uterin kanama nedeniyle çocuk endokrin birimine sevk edilen hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Daha önceden kanama klinik bulgusu olmayan hastanın fizik muayenesinde solukluk dışında özellik yoktu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde ;WBC:12,09, hgb:7.04gr/dl, trombositler 304.7/mm<sup>3</sup>, demir:17, demir bağlama kapasitesi:499, ferritin 9,7, PT: 41,1 saniye (sn) (10-14,5) INR: 3,89(0.8-1.2) aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT): 59.2 sn (28.1-42.4) fibrinojen düzeyi:245 mg/dl saptandı. Periferik yaymasında trombositler normal büyüklükte ve yeterli kümeliydi. Atipik hücre görülmedi. Hastaya K vitamini I.V. yapıldı. Demir tedavisi başlandı. Kontrol koagülasyonda uzama devam eden hastanın bakılan faktör düzeylerinde faktör V düzeyi % 1.9 (70-120) , diğer faktör düzeyleri normal olarak saptandı. Menorajisi devam eden hastaya Taze donmuş plazma ( TDP) desteği verildi. Kanaması olmayan hastanın iki hafta sonraki kontrol tetkikleri ;WBC:8,12, hgb:9,9gr/dl, trombositler 205.5/mm<sup>3</sup>, PT: 42,8 saniye (sn) , INR: 3,62, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT): 74,5sn, FV:%2.8 olarak sonuçlandı. Hastaya Faktör V eksikliği tanısı konularak kanama durumlarında TDP verilmesi planlandı. Hasta bir yıldır menstruasyon dönemlerinde TDP desteği almakta olup sorunsuz olarak izlenmektedir.

**Sonuç:** Tartışma : AUK, adolesan dönemde sağlık kuruluşlarına başvurunun sık görülen nedenlerinden biridir. AUK etyolojisinde birçok neden görülse de kanama diatezleri araştırılmalıdır. Koagülasyon testlerinde PT ve APTT yüksekliğinde FV eksikliği akılda tutulmalıdır. Faktör V konsantreleri henüz piyasada bulunmadığı için, tek tedavi yaklaşımı taze donmuş plazmadır.

## P6- F 9 EKSİKLİĞİ TEDAVİ VE PROFLAKSİ YÖNETİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Hüseyin Avni Solgun<sup>1</sup>, Özlem Terzi<sup>1</sup>, Sibel Tekgündüz<sup>1</sup>, Ali Ayçiçek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi

**Amaç:** Hemofili B, faktör IX'un aktivite düzeyine göre hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılır. Hafif vakalarda kanama semptomları ancak ameliyat, yaralanma veya dişle ilgili bir işlemde sonra ortaya çıkabilir. Bazı orta ve en şiddetli vakalarda, küçük bir yaralanmadan sonra veya spontan olarak, yani tanımlanabilir bir neden olmaksızın kanama semptomları ortaya çıkabilir. Hemofili B, F9 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. F9 geni, X kromozomu üzerinde bulunur ve bu nedenle X'e bağlı çekinik bir özellik olarak kalıtılır. Yeni hemofili B vakalarının yaklaşık %30'unda, değiştirilmiş gen, daha önce bir aile öyküsü olmaksızın kendiliğinden oluşur.

**Yöntem:** 2018-2020 yılları arası pediatrik hematoloji kliniğimiz takibinde olan Faktör IX eksikliği tanısı almış 6 hastanın demografik verileri, süreç boyunca yapılan takip sayıları, klinik semptomları, kanama sayısı ve yerleri; gelişen komplikasyonlar, inhibitör var ise düzeyleri, komplikasyon ve geçirilmiş operasyonları, tedavi ve proflaksi yaklaşımları hasta foyüne kayıt edilerek; retrospektif değerlendirildi.

**Bulgu:** Hastaların yaş ortalaması 12,8 idi. Tüm hastalar erkek idi. Hastaların hiçbirisinde inhibitör gelişimi tespit edilemedi. En düşük faktör 9 düzeyi % 0,3 olup , ortalama % 0,6 idi. Hastalar 2018-2020 yılları arasında ortalama yılda 3 kez takibe gelmişlerdir. Hastaların takip süreci içerisinde 1'inde 1 kez ayak bileğine, 1'inde ayda 1-2 kez diş eti kanaması, 1'inde el parmaklarında kanama tespit edildi. Hastaların 2'sinde hiç majör kanama tespit edilemedi. 5 hasta rekombinat Faktör 9; 40 ünite/kg haftada 2 kez şeklinde en az son 6 aydır kullanmakta idiler. Hastalarda kronik komplikasyonlar geliştirmiş 2 hasta vardı. Bunların ilki şu an 4 yaşında olup; takip süreci öncesinde henüz 2 aylıkken iken geçirdiği intrakranial kanama nedeniyle gelişmiş olan sol hemipleji mevcut idi. Diğer ise 13 yaşında olup; infantil dönemde geçirdiği hedef eklem kanamalarına bağlı sol kol dirsek eklemde artropatiye sekonder fonksiyon kısıtlılığı mevcut idi. Hastalardan şu an 17 yaşında olanı ise 1 yaşında yataktan düşme sonrası intrakranial hematoma ile opere edilmişti. Ancak hastanın herhangi bir nörolojik defisiti mevcut değildi. Hastaların tümünde inhibitör negatif olarak saptanmıştır. Hastaların kayıtlarından genetik mutasyonu bilgilerine ulaşılamamıştır. Ancak hastanın ailesinde yakın akrabalarda Faktör 9 eksikliği bilgisi alınmıştır.

**Sonuç:** Hemofili, X'e bağlı resesif geçiş gösteren doğumsal bir kanama bozukluğudur. Hastalığın ağırlık derecesi ve karşılaşılan travmayla ilişkili olarak yenidoğan döneminde vakum uygulamasına bağlı kafa içi, subdural veya periostal kanamalar olabilir. FVIII ve IX geni X. Hastaların takip süreci içerisinde 1'inde 1 kez ayak bileğine, 1'inde ayda 1-2 kez diş eti kanaması, 1'inde el parmaklarında kanama tespit edildi. Hastaların 2'sinde hiç majör kanama tespit edilemedi. 5 hasta rekombinat Faktör 9; 40 ünite/kg haftada 2 kez şeklinde en az son 6 aydır kullanmakta idiler. Hastalarda kronik komplikasyonlar geliştirmiş 2 hasta vardı. Bunların ilki şu an 4 yaşında olup; takip süreci öncesinde henüz 2 aylıkken iken geçirdiği intrakranial kanama nedeniyle gelişmiş olan sol hemipleji mevcut idi. Diğer ise 13 yaşında olup; infantil dönemde geçirdiği hedef eklem kanamalarına bağlı sol kol dirsek eklemde artropatiye sekonder fonksiyon kısıtlılığı mevcut idi. Kanama anında acil uygulamada rekombinant faktör IX preparatları 100 ünite/kg dozdan tercih edildi. Akut kanama kontrolü sonrası tüm hastalar en az haftada 2 kez 40 ünite/kg dozdan rekombinant faktör IX preparatları ile proflaksiye alınmıştır. En az son 6 aydır proflaksi almakta olan bu hastalarda yeni akut majör kanama yada ilgili komplikasyonlar hiç saptanmamıştır. Şekil 1 de; şu an 4 yaşında olan ve 2 aylık yenidoğan döneminde geçirdiği intrakranial kanama sonrası beyin parankiminde ensefalomalazi gelişen ve ciddi nöromotor gelişme geriliği ve sol hemiplejisi olan Faktör 9 eksikliği hastasının beyin bilgisayarlı tomografisi görüntüleri görülmektedir. Sonuç olarak; yapılan çalışmalar az sayıdaki eklem kanamalarının bile geriye dönüşü olmayan eklem hasarlanmasını başlatabildiğini göstermiştir. Bu nedenle bu çalışmamızda belirtildiği gibi; özellikle ağır Faktör 9 eksikliği hastalarında profilaksi tedavisiyle, değil ise zamanında ve yeterli dozda uygulanması kalıcı eklem sakatlıklarını ve diğer morbidite faktörlerini önleyecek veya en aza indirecektir.

## P7- NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİNDE TEDAVİ SEÇİMLERİ VE KLİNİK DENEYİM

**Hüseyin Avni Solgun<sup>1</sup>,Özlem Terzi<sup>1</sup>,Duygu Özkorucu Yıldrgan<sup>1</sup>,Ali Ayçiçek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi

**Amaç:** Dünya genelinde çok az insanı etkileyen kandaki pıhtılaşma faktörlerinin eksiliğinden kaynaklanan nadir hastalıklar veya bozukluklar olarak tanımlanır. Nadir kanama bozuklukları (RBD'ler), fibrinojen, protrombin, faktör V, VII, X, XI veya XIII (sırasıyla FV, FVII, FX, FXI veya FXIII) ve kombine faktör V ile karakterize heterojen bir pıhtılaşma bozuklukları grubudur. + VIII ve K vitaminine bağlı protein eksiklikleri, tüm kanama bozukluklarının kabaca %5`ini temsil eder.

**Yöntem:** 2018-2020 yılları arası pediatrik hematoloji kliniğimiz takibinde olan Nadir faktör eksikliği ( FV, FVII, FX, FXI veya FXIII) tanısı almış 5 hastanın demografik verileri, süreç boyunca yapılan takip sayıları, klinik semptomları, kanama sayı ve yerleri; gelişen komplikasyonlar, inhibitör var ise düzeyleri, komplikasyon ve geçirilmiş operasyonları, tedavi ve profilaksi yaklaşımları hasta foyüne kayıt edilerek; retrospektif değerlendirildi.

**Bulgu:** Hastaların yaş ortalaması 14,4 idi. 3 hasta erkek, 2 hasta kız idi. 2 hasta Faktör 5 eksikliği, 1`er hasta Faktör 7, Faktör 10 ve Faktör 13 eksikliği idi. Hastaların hiçbirisinde inhibitör gelişimi saptanmamıştır. Hastaların ortalama faktör düzeyi % 1,05 olup; en düşük düzey Faktör 10 eksikliği olan hastada %0,2 düzeyi idi. Hastalar ortalama yılda 4 kez takip muayenesine gelmişlerdir. Faktör 7 eksikliği olan hasta son 1 yıldır profilaksi olarak Novoseven 15-30 mcg/kg dozdan haftada 2 gün koagülasyon faktör 7a preparatı olarak kullanılmaktaydı. Düzenli profilaksisini alan ve her ay düzenli muayene gelen bu hastanın son 1 yılda hiç kanama atağı olmadı. Hastanın genetik testlerine sistem kayıtlarından ulaşılamamıştır. Faktör 10 eksikliği olan hasta 16 yaş erkek olup; son 2 yıl içerisinde her iki ayak bileğine ayrı zamznlarda toplam 10 kez eklem içi kanama atağı geçirdi. Takip süreci öncesinde 3 yaşta iken batin içi kanama nedeniyle 1 kez yoğunbakımda 2 hafta yatmış. Aktif kanama tedavisinde ve profilaksisinde insan protrombin komplksi preparatı(= Faktör II/VII/IX/ X) kullanılmıştır. Hastanın her iki ayak bileği artropatisi nedeni ile takibi yapılmaktadır. Hastada 2 kez profilaksi almakta iken son 3 aydır kanama atağı olmaması üzerine haftada 1 doza geçilmiştir. Hastanın genetik testlerine FV geninde null mutasyon saptanmıştır. Faktör 5 eksikliği olan 2 hastadan ilk vaka; şu an 10 yaşında olup; 4 yaşında iken subdural hematoma nedeniyle opere edilerek yoğunbakımda 1 ay kadar yatmış. Hasta ayda 2 kez düzenli Taze donmuş plazma ile profilaksi almakta. Son 1 yıldır aktif kanaması olmadı. 2. VAKA İSE 16 yaşında olup; 2 yıldır ayda 2 taze donmuş plazma ile profilaksi aldığı dönem boyunca hiç aktif kanaması olmadı. Her iki hastanında ailede Faktör5 eksikliği olan akraba öyküsü mevcut idi. Faktör 13 eksikliği olan erkek hastanın öyküsünde ise yenidoğan döneminde 1 kez skalp hematomu, yd göbek bağında düşerken uzamış kanama ve kalça eklemine yine düşme sonrası kanama sonrası hematomu olmuş. Faktör düzeyi %1,25 ile F13 tip I eksikliği tanısı almış. Son 1 yılda; 1 kez uzayan dış eti kanaması nedeniyle kriyopresipitat ve transeksamik asit ile kanama kontrolü yapılmıştır. Aktif kanama döneminde F13 geninde missens mutasyonu saptanmıştır.

## P8- LUPUS ANTİKOAGÜLAN POZİTİFLİĞİ OLAN MORTAL SEYREDEN COVID 19 VAKASI

Fadime Ersoy Dursun<sup>1</sup>, Aysu Tanrıvermiş<sup>1</sup>, Elif Gizem Karanfil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

**Amaç:** Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), ölümcül tromboembolik olaylara yol açabilen prokoagülan bir durumla karakterizedir. Birkaç çalışma, COVID-19'un prokoagülan profilini en azından kısmen açıklayabilen yüksek bir lupus antikoagülan prevalansı belgelemiştir. Bununla birlikte, COVID-19'daki lupus antikoagülanı ve trombotik komplikasyonlar arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bu olguda lupus antikoagülan pozitifliği olan ve komorbid hastalıklarına sekonder trombositopenisi nedenli covid-19 enfeksiyonu sırasında antikoagülan tedavi alamamış genç hastada mortaliteye gidişin hızlı seyri sunulmaktadır.

**Bulgu:** Bilinen KAH, NHL ( 5 sene/mide diffüz büyük b hücreli lenfoma, R-CHOP almış, son kemoterapisi 2016'da, kür) tanıları olan Kasım 2021'deki kemik iliği biyopsi sonucunda blast görülmeyen hasta acil servise karın ağrısı ve ateş yüksekliği şikayeti ile başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde WBC - 2,2 10<sup>3</sup>/uL, HGB - 9,2 g/dl, PLT - 54 10<sup>3</sup>/uL, NEUT - 0,83 10<sup>3</sup>/uL, PT - 15,2 sn, INR - 1,18 ,PT % - 79 ,APTT - 49,2 sn saptanmış. Çekilen batın tomografisinde apendiks vermiformis kalibrasyonu dıştan dışa 10mm olup lümeni kapalı olarak görülmüş. Akut apandisit olarak değerlendirilmiş. Hastanın preoperatif hazırlıklarının yapıldığı esnada kontrol tetkiklerinde pt:15,6 APTT:40,6 INR:1,21 olarak görülmesi üzerine hastadan karışım testi gönderilmesi planlandı. Karışım testinde düzelme görülmedi. Faktör ve faktör inhibitör düzeyleri ile lupus antikoagülan testleri çalışıldı. Faktör düzeyleri normal aralıkta sonuçlanan ve faktör inhibitör negatifliği olan hastada lupus antikoagülanı:58.9 olarak görüldü. Lupus antikoagülanı tarama ve doğrulama testi:1.4, pozitif olarak sonuçlandı. Hastada mevcut aptt yüksekliği lupus antikoagülanı pozitifliği ile ilişkili düşünöldü. Hastaya genel cerrahi kliniğince laparoskopik appendektomi operasyonu yapıldı. Operasyon sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Lupus antikoagülan pozitifliği olan hastada romatolojik markerlar çalışıldı. ANA:+1 AMA: zayıf pozitif ASMA: zayıf pozitif anti dsDNA:negatif ena profili ve c-ANCA p-ANCA negatif olarak sonuçlandı. Romatoloji kliniği önerisince lupus antikoagülan testinin 12 hafta sonra tekrarlanması planlanarak hasta taburcu edildi. İki hafta sonra yapılan kemik iliği biyopsi sonucu MDS RAEB olarak görüldü. Patoloji raporunun sonuçlanmasından 3 gün sonra hastada covid-19 pozitifliği görülmesi nedeniyle hastanın covid servisinde takibine başlandı. Hastaya covid-19 pozitif olması sebebiyle kemoterapi uygulanamadı. Takiplerinde plt:15-30 bin arasında seyretmesi nedeniyle hastaya enoksaparin tedavisi uygulanamadı. Yatışının 7.gününde solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle devredildiği yoğun bakım ünitesindeki takiplerinin 4.gününde 2li inotrop infüzyonu altında orotrakeal entübe edilen hastanın hipotansif seyretmesi ve kardiyak arrest gelişmesi sonrasında hasta exitus kabul edildi.

## P9- TİP 3 VON WILLEBRAND FAKTÖR EKSİKLİĞİ OLAN GEBE HASTADA COVID 19 ENFEKSİYONU

**Cansu Atmaca Mutlu<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>,Zuhal Demirci<sup>2</sup>,Güray Saydam<sup>2</sup>,Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>İzmir Demokrasi Üniversitesi Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi

**Amaç:** Von Willebrand hastalığı (VWH) en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğu olmasına karşın Tip 3 olarak tanımlanmış formu vakaların %5' inden azını oluşturmaktadır. Tip 3 VWH olan bireylerde, hafif mukozal kanamalar ve artmış menstrüel kanamalar dışında spontan hematoma, hemartroz veya hayatı tehdit eden kanamalar görülebilir. Tip 3 VWH ile takip edilen gebe bir hastamızda doğum sırasında saptanan covid 19 enfeksiyonu ve tedavi yaklaşımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Kanama riski artmış olan Tip 3 VWH olan hastada, gebeliğe bağlı hiperkoagülasyon ve covid 19 enfeksiyonu ile ilişkili artmış trombotik süreçlerin birlikte yönetildiği vaka takdimi yapılmıştır.

**Bulgu:** Dokuz aylıkken intramusküler enjeksiyon sonrası hematoma gelişmesi üzerine değerlendirilen hastaya Tip3 VWH tanısı konulmuştur. Hasta 30 yaşında iken 8 haftalık gebe olarak polikliniğimize başvurdu. Gebeliğin başında yapılan tetkiklerinde APTZ: 48 ms, vWF Antijen: %1, vWF ristosetin kofaktör: %10, Faktör VIII: %2.1 olarak saptandı. Ayda 2-3 kez olan epistaksis dışında kanama bulgusu yoktu. Kanama durumlarında traneksamik asit ile kanama kontrolü sağlanan hastanın daha önce profilaksi tedavi almamış olduğu ve dış çekimi öncesinde faktör VIII ve VWF içeren preparatlar kullanmış olduğu öğrenildi. Gebelik izleminde ayda bir vWF AG, VWF ricof ve FVIII düzeyi ölçüldü. Hastanın 32. Haftada bakılan tetkikleri APTZ: 47.6 ms, vWF Antijen: %1, vWF ristosetin kofaktör: %15, Faktör VIII: %0.3 şeklinde izlendi. Sezaryen ile doğum planlanan hastanın doğum sırasında hedef düzeyi %80-100 olacak şekilde replasman tedavi ayarlandı. Doğum öncesi bakılan covid 19 pcr testi pozitif saptandı. Asemptomatik olup enfeksiyon bulguları izlenmeyen hastada planlandığı şekilde doğum eylemi gerçekleştirilerek 14 gün süre ile izole edilmesi planlandı. D-dimer düzeyi 1545 µg/L (normal değeri <550) olan hastaya profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verilmesi uygun görüldü. Hastanın hedef düzeyi %40-60 arasında tutulacak şekilde düzenli Faktör VIII ve Von Willebrand Faktör içeren tedavisi ve beraberinde enoksaparin sodyum 0.4 IU günde bir kez subkutan uygulandı. Mevcut tedavi ile hasta 2 hafta izlendi. Tedavisi tamamlanan hastanın kanama ya da tromboz bulgusu gözlenmedi.

**Sonuç:** Tip3 VWH olan bireyler artmış kanama riski nedeni ile cerrahi veya travma durumlarında çoğunlukla faktör replasmanı yapılması gerekmektedir. Kanamanın önüne geçilmek için verilen faktör replasman tedavileri bu hastalarda tromboemboliye yatkınlık oluşturmaktadır. Ayrıca covid 19 enfeksiyonu da artmış tromboembolik olaylar ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda profilaktik antikoagülan tedavi ile birlikte faktör replasman tedavilerinin birlikte verilerek klinik durumun başarı ile yönetilebileceği vakamızda gösterilmiştir.



## P10- KONJENİTAL FAKTÖR 12 EKSİKLİĞİ OLAN PRİMER MYELOFİBROZ OLGUSUNDA EDİNSEL VON WİLLEBRAND HASTALIĞI

**Dilek Keskin<sup>1</sup>,Çağla Tezduyan<sup>2</sup>,Aysun Gönderen<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD., <sup>2</sup>SBÜ Kütahya Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ABD., <sup>3</sup>SBÜ Kütahya Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD.

**Amaç:** 73 yaşında erkek olgu derin anemi ve belirgin trombositoz ile 2019 yılında Hematoloji polikliniğine başvurdu. 2017 yılında dış merkezde, kemik iliğinde artmış retikülin fibroz, megakaryositer ve myelositer seride hiperplazi ile yüksek allel yüklü JAK2V617F (%61.8) pozitif primer myelofibroz tanısı almıştı. Yakınları zayıfladığını, halsizleştiğini ve yaygın ağrıdan yakındığını söyledi. Daha evvel ruxolitinib denendiği ancak hastanın sık enfeksiyon geçirdiğinden ilacı kullanmayı reddettiği öğrenildi. Takiplerini aksatan olgu frajildi, inguinale uzanan masif splenomegalisi ve solukluğu mevcuttu. Herhangi bir kanama yakınması yoktu. Serum LDH: 925 IU/L, APTT:43.2 sn, PT: 13.7 sn olarak tespit edildi. Folik asit: 0.9 ng/ml, ferritin: 8 ng/ml idi. Periferik yaymasında lökoeritroblastik tablo ve göz yaşı hücreleri, belirgin trombositoz dikkati çekmekteydi. Öncelikle demir ve folik asit replasmanına başlandı. Lupus antikoagülanı yoktu, faktör 12 aktivitesi <%1 olarak bulundu. Önceki APTT değerlerinin uzun olması, en son yapılan invaziv girişimi kemik iliği biyopsisi olup herhangi bir kanama sorunu yaşamaması konjenital faktör 12 eksikliği destekledi. Hematinik eksiklikleri için endoskopi yapılması önerildi, ancak hasta reddetti. Portal sistem venöz doppler US ile portal hipertansiyonu gösterildi. 36 cm splenomegaliye 20 cm hepatomegali eşlik etmekteydi. Ekstramedüller hematopoezin karaciğerde de başladığı düşünüldü. Endoskopi yapılamasa da portal tip varislerinin olabileceği, demir eksikliğinden sorumlu olabileceği farz edildi. Bu nedenle anemi tedavisi için agresif bir yaklaşımdan vazgeçildi. Trombositozu için hidroksiüre ve asetilsalisilat başlanarak yakın takibe gelmesi, gastroenteroloji' ye gitmesi tavsiye edildi. İzleminde trombositozu kontrol altına girdi ve anemisi transfüzyon sınırının üzerinde seyretti. Splenomegalisi ve konstitüsyonel semptomları için ruxolitinib yeniden önerildi ancak kabul etmedi. Yaklaşık 2 yıl sonra acile makroskopik hematüri ile gelmesi üzerine yatırıldı. Lökosit: 8820/mm<sup>3</sup>, Hb: 9.4 gr/dl, plt: 169 bin/mm<sup>3</sup>, PT: 12.5 sn, APTT: 44 sn, fibrinojen: 431 mg/dl idi. Üriner US de hafif prostat büyüklüğü olup olgunun dizürisi ya da prostatizmi yoktu. Travma olmadığını iddia etti. Asetilsalisilat kesildi ve yatak istirahati yapıldı, hidrate edildi. Faktör 8,9,10,11 aktivitesi ve vWf antijeni, vWf ricof aktivitesi gönderildi. vWf antijeni: % 50.2, vWf ricof: % 16.7 olarak tespit edildi. Diğer faktör aktiviteleri yeterliydi. Vitalleri stabil gidip hematokritinde düşme olmadığı için konservatif gidildi. Olgu kısa sürede hematürisi düzelerek taburcu edildi.

**Sonuç:** Olgunun kanamayla kendini gösterdiği hafif vWh' nin destek yapılmaksızın kendini sınırlandırmış olması, asetilsalisilatın kesilmesi ve mevcut faktör 12 eksikliğinden kaynaklanabilir. Akılda tutulması gereken bir diğer unsur, masif splenomegalinin sol böbreği itip, sol renal vende konjesyon yaratıp aralıklı hematüri sebebi olabileceğidir. Yatak istirahati, hidrasyon bu olası etkiyi geriletmiş olabilir. Edinsel vWh tabloları için ilk akla gelen fizyopatolojik yol trombositoz varlığında karşılanmamış vWf dir. Ancak başka mekanizmalar ile de edinsel vWh geliştiği bilinmektedir. Trombositoz olmadan da görüldüğünü bildiren vaka serileri mevcuttur. Geriye dönüp bakıldığında önceden de edinsel vWh'nin olabileceği, gastrointestinal demir kaybının sebebi olabileceği düşünülebilir. Hikayesi nedeniyle APTT uzunluğunun sebebi faktör 12 eksikliği olarak düşünüldüğünden kliniğe kabulünde edinsel vWh için araştırılmamıştır. Konjenital vWh açısından elimizde veri olmayışı tartışmaya açıktır. Ancak kanamaya eğilimli bir hikayesinin olmaması edinsel tip için destekleyici unsur olabilir. Vakamız konjenital ve edinsel koagülasyon faktör eksikliğinin yan yana gelmesi açısından ilginç olup ayrıca trombositozun olmadığı bir dönemde gösterilmiş olması yönüyle de hekimlerin dikkatli olması gerektiğini düşündürmektedir.

## P11- OLAĞAN ŞÜPHELİLER: BİR TROMBOZ ÖYKÜSÜ

Pınar Tıglioğlu<sup>1</sup>, İdris İnce<sup>1</sup>, Mesut Tıglioğlu<sup>1</sup>, Sinan Mersin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Venöz tromboembolizm (VTE), venöz sistemde fizyolojik olmayan sebeplerle, başka bir deyişle patolojik pıhtı oluşumudur. En sık alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT) şeklinde presente olur. DVT oluşumunda yaş, cinsiyet, immobilizasyon, cerrahi, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik ve kanser önemli risk faktörleri arasında kabul edilmektedir. Biz de immun trombositopeni (İTP) tanısı ile takip edilen ve takipte tromboz gelişen, etyolojik tetkikler sonucunda da diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı alan hastamızı sunmak istedik.

**Bulgu:** 43 yaşında, bilinen herhangi bir sistemik hastalık öyküsü olmayan erkek hasta bacaklarda ve kollarda morarma şikayeti ile başvurdu. Bakılan hemogram değerinde trombosit düzeyi  $6 \times 10^9/L$  saptandı. Periferik yaymasında trombosit değeri hemogram ile uyumlu olması üzerine immun trombositopeni (İTP) ön tanısı ile hematoloji servisine yatırılarak metilprednizolon 1 mg/kg dozunda başlandı. Steroid tedavisine yanıt veren hastanın, bu arada İTP etyolojisine yönelik yapılan kan tetkiklerinde hepatit serolojisi negatif; helicobakter pylori antijeni negatif; antinükleer antikor negatif, TORCH paneli negatif saptandı. Hemogram tetkikinde anemisi yoktu, lökosit, nötrofil, lenfosit sayıları normal aralıkta idi. Lenfoproliferatif hastalıklar açısından da boyun, abdominal ve aksiller-inguinal yüzeyel ultrasonografi (USG) randevuları tedavinin 3. gününde  $60 \times 10^9/L$  trombosit sayısı ile taburcu edildi. Steroid tedavisinin 5. gününde polikliniğe kontrole gelen hastanın sol bacakta şişme ve ağrı şikayeti vardı. Fizik muayenede, bacaklarda çap farkı olan hastaya yapılan alt ekstremitte doppler USG'de sol ana ve yüzeyel venlerde parsiyel; popliteal vende komplet trombüs saptandı. Bunun üzerine hastaya 2 x 0.6 cc düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlandı. Bu arada İTP açısından bakılan hemogramda trombosit sayısı  $80 \times 10^9/L$  idi. Hasta İTP + derin ven trombozu (DVT) tanıları ile ayakta takibi devam eden hasta, İTP etyolojisi için istenilen USG sonuçları ile başvurdu. Sağ aksillada 20x11 mm ve 17x14 mm boyutunda patolojik lenf nodları (LN) izlenmesi üzerine yapılan eksizyonel LN biyopsisi yapılan hastanın patoloji sonucu: DBBHL olarak geldi. Evre 3 olarak değerlendirilen hastaya R-CHOP kemoterapisi başlandı. Takiplerinde İTP açısından 6 haftalık steroid sonrası trombosit sayısı normal sınırlarda seyretti, tedavisiz izleme alındı. DVT açısından 3 aylık DMAH tedavisi ile trombüs rezorbe oldu tedavi 6 aya tamamlandı. DBBHL açısından ise 6 kür kemoterapi sonrası tam remisyon ile takibe alındı.

**Sonuç:** VTE, yaş ile beraber artar ve birçok genetik ve kazanılmış risk faktörlerinin etkileşmesi oluşumuna zemin hazırlar. Hastamızda İTP tanısı ile takip edilirken, henüz trombositopenik dönemde tromboz gelişmesi ilginç olmakla beraber, İTP, kortikosteroid kullanımı ve en son saptanan lenfoma, tromboz gelişiminde suçlanabilir. Özellikle malignitelerin VTE gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda lenfomada bildirilen VTE %5- %59.5 arasında değişmektedir. Bununla beraber, literatürde, İTP hastalarının ayrıca venöz ve arteriyel trombotik olaylar açısından risk faktörü olabileceği belirtilmekte, patogenezinde ise dolaşımdaki trombosit-lökosit-monosit agregatları, endotel aktive edici antikorlar ve artan trombosit mikropartiküller suçlanmaktadır. Yine, yapılan başka bir çalışmada oral glukokortikoid kullanıcılarında, kullanmayanlara kıyasla VTE riskinin 3 kat arttığı göstermiştir ve bu sonuç glukokortikoidlerin pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojen düzeylerini arttırmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak özellikle genç yaşta veya düşük riskli hastalarda tromboz geliştiğinde maligniteler akılda tutulmalıdır.

## P12- EDİNSEL HEMOFİLİ, NADİR AMA MORTAL BİR VAKA- DİĞER BRANŞLAR İÇİN DE FARKINDALIK ŞART!

**Ferda Can<sup>1</sup>, Özge Soyer Kösemehmetoğlu<sup>1</sup>, Tekin Güney<sup>2</sup>, Sema Akıncı<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>TC Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, <sup>2</sup>SBÜ TC Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

**Amaç:** Edinsel hemofili, sıklıkla faktör VIII nadiren de olsa diğer faktörlere karşı gelişen antikor varlığı ile karakterize kazanılmış bir kanama bozukluğudur. 1 milyonda 1 sıklıkta görülen edinsel hemofili vakalarının %50'sinde altta yatan bir neden tespit edilememektedir. Gebelik sonrası dönemde görülen edinsel hemofili vakaları tüm vakaların %7' sini oluşturmaktadır. Nadir görülen bu durum için biz de postpartum dönemde tanı konulan bir edinsel hemofili vakamızı sunmak istedik

**Bulgu:** 25 yaşında kadın hasta Ağustos 2021' de normal vajinal yolla ilk doğumunu gerçekleştirmiş. Doğum öncesi bakılan aPTT:26,5 sn olan hastanın doğum sonrası problemi olmadan taburcu edilmiş. Postpartum 40. Günde vajinal kanaması hafif de olsa başlayan hasta Kasım 2021' de bulantı, kusma, yan ağrısı nedeniyle değerlendirilmiş. Üreteronefroz tespit edilen hastaya sol üreterosistoskopik biyopsi yapıp Double J katater takılmış. Ameliyat sırasında 3 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) ve 2 ünite taze donmuş plazma (TDP) verilmiş. Biyopsi sonucu papiller üreteryal neoplazi olarak raporlanması üzerine Kasım ayı sonunda preoperatif aPTT: 96 saniye olan hastaya sol nefrektomi yapılmış. Nefrektomi materyalinin patolojik değerlendirmesinde malignite bulgusuna rastlanmamış. 10 gün sonra şiddetli vajinal kanaması olan hastaya vajinal bölgeye sütür atılmış ancak kanama devam edince tekrar ameliyathaneye alınarak yeniden onarım yapılmış. Kanamanın devam etmesi nedeni ile vajinal tampon konularak hasta stabilize edilmeye çalışılmış. 6 ünite ES, 6 ünite TDP ve 1 ünite tam kan transfüzyonu yapılmış. Hipovolemik şok nedeni ile hastanemize sevki yapılmış. Kabulünde batın içi yaygın hematoma alanları olan hastaya tanısız laparotomi + vajen duvar onarımı ve hipogastrik arter ligasyonu yapılıyor. aPTT: 60 sn, PT: 13 sn, fibrinojen 6,46 g/L, trombosit sayısı 336x10<sup>9</sup>/L, hemoglobin 5,9 gr/dl idi. Karışım testinde 0.dakika aPTT: 27 sn, 2. Saat aPTT:34 sn tespit edildi. FVIII düzeyi %3, FVIII antikor 3 BÜ tespit edildi. Hastaya eptakog alfa 90 mcg/kg, transamin, metilprednizolon 1 mg/kg başlandı. 5 mg ilk doz eptakog alfa 3 saat sonra 4 mg verildi. Kanaması kontrol altına alınan hasta steroid ve transamin ile taburcu edildi. Hematoloji polikliniğinden takipleri devam etmektedir.

**Sonuç:** Edinsel hemofili; oldukça nadir görülse de ekimoz, hematoma, ciddi mukozal kanamaların görüldüğü, ciddi kanama durumunda ölümcül seyreden bir hastalıktır. Tedavisi altta yatan durum tespit edilirse bu duruma yönelik tedavi, altta yatan neden bulunmadığı durumda inhibitörün steroid ve/veya immunsupresif tedavi ile yok edilmesidir. Vakada doğumdan sonra gelişen oldukça masif kanama ve kritik klinik seyri olan bir hasta sunulmuştur. İlk operasyon öncesi aPTT uzunluğu olduğu gözlenen hastanın hematoloji dışı branşlarda mutlak farkındalık ile koagülasyon test bozukluklarının yorumlanmasının gerekliliğini göstermektedir. Devamında kritik kanamaları olmasına rağmen hastanın edinsel hemofili tanısının yaklaşık 2 hafta geciktiği ve hastanın hipovolemik şok gibi mortal bir durumla karşı karşıya kaldığı görülmüştür. Oysaki edinsel hemofilide klinik bulgular ve karışım testi ile desteklenmediği hastalarda hemodinamisi stabil olmayan hastalarda bypass edici ajanlarla hızlı tedaviler hayat kurtarıcıdır. Olgumuzda da bypass edici bir ajan ile kanama kontrol altına alınabilmiş eş zamanlı inhibitör için immunsupresif tedavi de başlanmıştır. Sonuç olarak, edinsel hemofili kritik klinik durumunda hematolojik bir acildir. Tüm branş hekimlerinin bu durum için farkındalığı şarttır.

## P13- PANHEMOFİLİK KANAMALI BİR MULTİPL MYELOMA OLGUSU

Aysun Gönderen<sup>1</sup>, Dilek Keskin<sup>2</sup>, Can Özlü<sup>1</sup>, Adalet Yılmaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi E.A.H. Hematoloji, <sup>2</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji, <sup>3</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi E.A.H. İç Hastalıkları

**Amaç:** 57 yaşında erkek hasta intramusküler enjeksiyon sonrası gluteal bölgede ciddi hematoma gelişmesi üzerine hematoloji polikliniğine yönlendirilmişti. Bilinen herhangi bir hastalığı olmayan yakın zamanda pnömoni geçiren olgunun pansitopenisi olup total proteininin yüksek, albüminin düşük olduğu görüldü. Hasta hematoloji başvurusu öncesi gluteal abse ön tanısı ile direnç için genel cerrahi tarafından görülmüş, hematoma olduğu anlaşılınca sekonder iyileşmeye bırakılmıştı. Gluteal alanda sızıntı şeklinde multiple kanama alanları vardı. Lökosit:3450/mm<sup>3</sup>, Hb:9.2gr/dl plt:46bin/mm<sup>3</sup> total protein:11.1 gr/dl, albumin: 2 gr/dl, kreatinin:1.02mg/dl Ca:7.4mg/dl ESH: 76 mm/saat PT: 20 sn, APTT: 38 sn, fibrinojen: 249 mg/dl, IgG: 83gr/L, IgM: 0.42gr/L IgA: 0.27gr/L serum kapp: 9.7mg/L serum lambda: 29.4mg/L ,lupus antikoagulanı 67.5 sn saptandı. Serum protein elektroforezinde M bandı, serum immünfiksasyon elektroforezinde IgG lambda klonal proteini saptanan hastada ön planda myelom ilişkili koagülopati düşünüldü. Traneksamik asitli pansuman ve deksametazon 40 mg/gün ile sistemik tedaviye geçildi. TDP ile kanama kontrol altına alınamayınca hipervizkoziteye sekonder olası kanamayı da bertaraf etmek için plazmaferez ile inhibitör antikorların uzaklaştırılmasına karar verildi. Bir hafta günlük plazma değişimi, aferez sonrasında İV deksametazon ve endikasyon dışı onam ile temin edilen rekombinant FVIIa uygulaması ile koagülasyon parametreleri normale çekilerek kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılabildi. Kemik iliğinde %70 oranında atipik plazma hücre infiltrasyonu saptanan hastaya multipl myeloma tanısı ile bortezomib, siklofosamid ve dexametazon (VCD) kombinasyon kemoterapisi başlandı. Hastanın kanamalı döneminde plazma değişimi ve TDP öncesi istenen FVII: %33\*, FVIII: %3\*, FIX: %11\*, FXI: %2\*, FXII: %18\* düşük aktiviteli, FXIII, vWf ve ricof normal olarak sonuçlandı. FV ve FX aktiviteleri eldeki olanaklar nedeniyle görülemedi. Mevcut bulgular ile hastada MM kaynaklı edinsel hemofili düşünüldü. Hastanın anti-myelom tedavisi sonrası PT ve APTT değerleri normal seviyelere geriledi. Tedavi altında IgG düzeyi PR benzeri yanıt seviyesine geriledi ancak 4. kür VCD esnasında biyokimyasal yanıt kaybı ile spontan subskapuler yeni hematoma belirdi. Hem bu sebeple hem de otolog kök hücre nakil adayı olan olguda yanıt derinliğini artırmak için 2 kür bortezomib, lenalidomid, deksametazon kombinasyon kemoterapisi verildi. Hastanın kontrol serum IgG:12g/L, serum lambda:25.9mg/L T.protein:6,7g/dL albümin:2,9g/dL ve koagülasyon parametreleri normal olduğu görüldü. Ek bir kanama bulgusu yokken hastalığın VGPR ye yakın yanıt alındığı bu dönemde lupus antikoagulanı (44.5sn) yine pozitif olarak yakalandı, FVII: %50, FVIII: %29, FIX: %66, FXI: %52, FXII: %58 olarak sonuçlandı. Hasta mobilizasyon için refere edilecekken kaynağı tespit edilemeyen enfeksiyon ve erken dönemde başlanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen gelişen DİK tablosu gelişerek kaybedildi. Tartışma: Hastanın eski tetkik sonuçlarında hemostaz parametrelerinin normal oluşu, daha önce bir kanama öyküsü olmaması konjenital faktör eksikliklerini dışlamıştır. Kanamasının TDP ile kontrol altına alınamaması, ancak plazmaferez ve rekombinant FVIIa sonrası PT ve aPTT nin düzelmesiyle kanamanın durması MM zemininde paraproteinlerin yarattığı inhibitör antikor geliştiğinin bir göstergesidir. Ayrıca MM tedavisi ile de koagülasyon parametrelerinde görülen düzelleme bu düşüncüyü desteklemektedir. Aynı zamanda hareketlenen hastalık ile yeni hematoma belirmesi neden sonuç ilişkisini güçlendirmiştir. Multiple myelom seyrinde kanama ile prezente edinsel hemofili gelişen bu hasta; açıklanamayan kanama durumlarında paraprotein varlığının mutlaka akla gelmesi gerektiğini gösteren, nadir görülen ama atlanmaması, iyi yönetilmesi gereken ve yol gösterici nitelikte olması nedeniyle önem arz etmektedir.

## P14- KOZMETİK DÜNYASINDA HEMOFİLİ HASTALARI

**Mesut Tıglioğlu<sup>1</sup>, Buğra Sağlam<sup>2</sup>, Pınar Tıglioğlu<sup>1</sup>, İdris İnce<sup>1</sup>, Sinan Mersin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>1. Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>2. Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Hemofili B, faktör 9 eksikliği ile karakterize, X'e bağlı geçiş gösteren kalıtsal bir koagülasyon bozukluğudur. Hastalar geniş yelpazede bir klinik seyir gösterebilir. Kanamaların ciddiyeti faktör düzeyiyle yakından ilişkilidir (1-2). Günümüz sağlık imkanlarının gelişmesiyle beraber Hemofili B hastalarının yaşam süresi ve hayat kalitelerinde önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Bununla beraber hastaların günlük yaşamında önceden varolan çekinceler azalmakta aynı zamanda sosyal, sportif ve kültürel faaliyetlerde artma söz konusudur. Dolayısıyla, Hemofili B hastalarında da hastaların güncel sosyal gereksinimlerinin her ayrıntısı göz önünde bulundurulmalı gerekirse anamnez derinleştirilmelidir. Kliniğimizde takip ettiğimiz vakamızı literatüre katkısı olacağı inancıyla sunuyoruz.

**Bulgu:** 23 yaşında sosyo-kültürel düzeyi yüksek, hemofili B tanılı; kanadıkça tedavi alan, faktör 9 düzeyi %0,7 ve inhibitörü negatif olarak izlenen hastamız yüzde yaygın ekimoz ve üst dudakta hematoma tablosu ile tarafımıza başvurdu. Hastanın egzersiz, travma, ilaç başta olmak üzere ayrıntılı anamnezi değerlendirildi ancak mevcut tabloya neden olabilecek öykü saptanmadı. Hedef eklemi olmayan hastanın eklem muayenesi normaldi, fizik muayenede ek patoloji saptanmadı. Günlük hayatta koruma önerilerine uyan ve zanaatkar olarak çalışmakta olan hastamızda anamnez derinleştirildiğinde şikayetlerinin; kozmetik sorunları nedeniyle tarafımızın önerilerini almadan bir güzellik merkezine başvurması ve orada yapılan cilt uygulamaları sonrasında başladığı tespit edildi. Hasta, Kısa Form Sağlık Anketi (SF36) ile değerlendirildi ve emosyonel problemler, sosyal kısıtlanma, ağrı durumunda artma ve genel sağlık durumunda kötüleşme saptandı (Şekil-1). Hastaya 3 günlük faktör 9 replasmanı başlanması sonrasında klinik şikayetleri geriledi, ek müdahale ve tedavi ihtiyacı kalmadı Hastaya sonraki dönemler için ek uyarılarda bulunularak rutin takiplerine devam edilmesi planlandı.

**Sonuç:** Faktör kullanımı, profilaksi ihtiyacı, genetik mutasyon çeşitliliği gibi birçok nedene bağlı olarak elde edilen veriler, FIX eksikliğinin klinik olarak FVIII eksikliğinden daha az şiddetli olduğunu düşündürse de; Hemofili B hastaları da ciddi klinik seyir gösterebilmektedir (3). Yüksek yaralanma riski olan faaliyetlere başlamadan önce pıhtılaşma faktörü konsantrelerinin profilaktik olarak uygulanması önemli bir destek yöntemidir ve tavsiye edilmektedir (4). Artan imkanlar değişen sosyal yapı ile beraber hemofilik hastalarda da yaşam tarzı değişiklikleri gelişecek ve ihtiyaçlar değişecektir. Ancak bunun sonucunda morbiditeye neden olabilecek yeni birçok minör ve major travma kaynakları ortaya çıkmaktadır. Hemofilik hastaların takibinde poliklinik rutini içerisinde kas iskelet sistemi, ağız diş problemleri gibi ilk etapta ortaya çıkabilecek problemler sorgulansanda bu hastaların da toplumun diğer bireyleri ile aynı ihtiyaçları veya talepleri olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu ihtiyaçların yaratacağı major/minör travma ve morbiditeler de takip ve tedavi kapsamında göz önünde bulundurulmalı, hasta ve doktor iletişimde uyarılması gereken noktaların giderek çeşitlenmekte olduğu akılda tutulmalıdır.

## P15- İNTRAKRANİYAL KANAMA İLE PREZENTE OLAN FAKTÖR 13A1 HOMOZİGOT MİSSENSE MUTASYONLU İKİ OLGU

Fadime Ersoy Dursun<sup>1</sup>, Miray Kösten<sup>1</sup>, Cansu Tüfek<sup>1</sup>, Filiz Özen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

**Amaç:** Olgular Faktör 13 eksikliğinin ciddi, hayatı tehdit edebilecek intrakraniyal kanama ile prezente olabileceği, moleküler genetik analizin önemi ve bu konu hakkında farkındalık oluşturma amacıyla sunulmuştur.

**Yöntem:** Kalıtsal Faktör 13 eksikliği nadir görülen fakat çok ciddi kanama diyatezine neden olabilen bir hastalıktır. Akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir. Faktör 13 düzeyi %1'in altında olan hastalar ağır hemofili olarak değerlendirilmekte olup intrakraniyal kanama riski çok yüksektir ve ömür boyu profilaksi gerektirir. Cerrahilerden önce %50'den fazla faktör 13 düzeyi, hastalar için güvenli sınırı oluşturmaktadır. Taze donmuş plazma ve kriyopresipitat , Faktör 13 yönünden zengin kan ürünleridir. Acil durumlarda ve profilaksi için ülkemizde kullanılır.

**Bulgu:** 23 yaşında erkek hasta acil servise bulantı, kusma ve baş ağrısı şikayeti ile başvurdu. Bilinen kalıtsal Faktör 13 eksikliği olan hastanın yapılan beyin görüntülemesinde intraserebral hematoma saptandı. Beyin Cerrahisi kliniği tarafından acil dekompresyon ve kranioplasti operasyonu planlanan hastanın operasyon öncesi bakılan trombosit değeri: 226.000, INR: 0.99, PT: 13.4, APTT: 30.9; böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde patoloji görülmedi. Post operatif yoğun bakımda takip edilen hastada Faktör 13 düzeyi %4 saptandı. Günlük profilaksi için taze donmuş plazma ve kriyopresipitat verilen hasta şifayla taburcu edildi. Hastada ileri inceleme amacıyla bakılan moleküler genetik analizde, klinik ekzon dizileme tekniği kullanılarak Faktör 13A1 geninde missense homozigot mutasyon saptandı. 38 yaşındaki, halasının oğlunda benzer şekilde kalıtsal Faktör 13 eksikliği ve intrakraniyal kanama- dalak rüptürü nedeniyle operasyon öyküsü olduğu öğrenildi. Halasının oğlundan gönderilen genetik analizde de aynı mutasyon saptandı.

**Sonuç:** Faktör 13 eksikliği nadir görülen hayatı tehdit edebilen kanama ile prezente olabilen kalıtsal ve edinsel formları bulunan bir hastalıktır. Faktör 13 düzeyi %1'in altında olan hastalar ağır hemofili olarak değerlendirilmekte olup intrakraniyal kanama riski çok yüksektir. Sunduğumuz vakalar ağır hemofili olmamalarına rağmen intrakraniyal kanama ile prezentasyon gösterdiler. Bu durum, hastaların faktör 13 düzeylerine ek olarak moleküler genetik özelliklerine de dikkat etmemizi gerektirebilir. Bu durumun geniş klinik çalışmalarla desteklenmesinde fayda vardır.

## P16- ÜROLOJİK OPERASYON SIRASINDA KANAMA İLE PREZENTE OLAN EDİNSEL HEMOFİLİ OLGUSU

Fadime Ersoy Dursun<sup>1</sup>,Elif Pala<sup>1</sup>,Zeyneb Nehar Toprak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Göztepe Prof.Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

**Amaç:** Edinsel hemofili A (EHA) daha önceden koagülasyon testleri normal olan kişilerde , faktör VIII'e karşı gelişen inhibitör sonucu FVIII'in işlevinin bozulmasına bağlı nadir görülen bir kanama hastalığı olarak tanımlanır.İnsidansı milyonda 1.30-1.50 olarak bildirilmiştir. Sıklığı yaşla birlikte artar.Klinik olarak kalıtsal hemofiliye göre daha nadir rastlanan, yaşlı ve produktif dönem kadınlarda daha sık görülen, aile öyküsü saptanmayan ve genellikle altta yatan başka bir hastalık ile tetiklenen , kalıtsal hemofilide sıklıkla gördüğümüz kas-eklem içi kanamadan çok yumuşak doku,deri ve mukozal kanamalarla prezente olan ,klinik bulguların FVIII inhibitör düzeyinden bağımsız olduğu ve FVIII düzeyinin orta-hafif düzeyde düşük görüldüğü bir tablodur .Laboratuvar olarak PZ normal APTZ uzamış olarak saptanır. Bu durumda karışım testi yapmak gerekir . APTZ değerinde %50'den fazla düzelme olmaması durumunda inhibitor varlığından şüphelenilmelidir. Kanaması olmadan tek başına APTZ uzaması saptanan olgularda eğer lupus antikoagülanı (LA) varsa FVIII düzeyinde düşüklük görülebilir ve yanlışlıkla EHA tanısı konabilir. Burada prostat ca nedenli TUR-P operasyonu yapılan ve operasyon sırasında ve postoperatif dönemde masif transfüzyon ihtiyacı olup edinsel hemofili düşünülerek rekombinant faktör VIIa tedavisi ile kanama kontrolü sağlanan olgumuzu nadir görülmesi nedeni bildirmek istedik.

**Bulgu:** Seksenbeş yaşında erkek hasta üroloji kliniğinde takip edilmekteyken TUR-P operasyonu sırasında ve sonrasında makroskopik hematüri nedeniyle hematoloji kliniğine konsulte edilmiştir. Hastanın öncesinde koroner by-pass ,barsak rezeksiyon öyküsü (operasyon sırasında ve sonrasında kanama öyküsü yok )mevcut. Herhangi bir antiagregan/antikoagulan ilaç kullanımı yok.Eski tetkiklerinde APTZ:31,2 sn , PZ:13,4 sn şeklinde görüldü. Laboratuvarında ; HGB:10,2 g/dl , PLT:245,000, APTZ:42,6 sn , PZ:14,7 sn . Karışım testi sonrası APTZ normale gerilemedi. FVIII düzeyi : % 8.9 , FVIII inhibitör düzeyi : 6.84 BU idi. Kan ürünü replasmanı ile kanama kontrolü sağlanamayan hastada rekombinant FVIIa replasmanı sonrasında kanama kontrolü sağlandı.PZ, APTZ değerleri normal aralığa geriledi.

**Sonuç:** Yaşlı ve postpartum dönemde APTZ uzunluğu kanama ile prezente olan olgularda karışım testi ile APTZ de düzelme sağlanıyorsa edinsel hemofili ayırıcı tanılar arasında düşünülmelidir. FVIII ve FVIII inhibitör düzeyi mutlaka ölçülmelidir. İnhibitör gelişmesine yol açan neden genellikle idiyoPATİKTİR. Sonrasında sıklık sırasına göre kollagen doku hastalıkları ve otoimmün hastalıklar,hematolojik maligniteler,solid organ tümörleri ,gebelik , dermatolojik hastalıklar,enfeksiyonlar gelir .Hastalar aşikar kanama veya kanamaya sekonder anemi tablosu ile başvurabilirler ve tanının akla gelmemesi nedeni kanamaya bağlı mortalite kalıtsal hemofilisi olup inhibitör gelişen kişilere göre daha fazladır. Kalıtsal hemofili A ile EHA arasındaki kanama bulguları farklılık gösterir. Kas-eklem içi kanama EHA 'da nadir olup daha çok cilt/yumuşak dokular ve mukoza kanamaları gözlenir. Bazen kanama bulgusu olmadan laboratuvar testleri ile de tanı koyulabilir. Tedavi ; kanama kontrolünün sağlanması ve inhibitor gelişiminin durdurulmasına yöneliktir. Kanama kontrolünde en çok rekombinant faktör VIIa ve aktive protombin kompleks konsantreleri kullanılır. İnhibitöre yönelik en sık kullanılan iki tedavi ; kortikosteroidler ve kortikosteroid-siklofosomid kombinasyonudur. IV immunglobulin, siklosporin A, azatiopürin de kullanılabilir. Rituksimab; dirençli olgularda yeni tedavi seçeneklerindedir.Sonuç olarak EHA nadir akla geldiğinden klinik şüphe durumunda hematoloji hekimine yönlendirilmelidir ve tedavi endikasyonu varsa ivedilikle tedavi edilmesi gereken bir durumdur .

## P17- IGG MGUS EŞLİK EDEN VON WILLEBRAND HASTALIĞI

**Emel Merve Yenihayat<sup>1</sup>,Özgür Mehtap<sup>1</sup>,Ayfer Gedük<sup>1</sup>,Merve Gökçen Polat<sup>1</sup>,  
Hayrunnisa Albayrak<sup>1</sup>,Sinan Mersin<sup>1</sup>,Kemal Aygün<sup>1</sup>,Atakan Haşim Erol<sup>1</sup>,Serkan Ünal<sup>1</sup>,  
Pınar Tarkun<sup>1</sup>,Abdullah Hacıhanefioğlu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi

**Amaç:** Edinsel von Willebrand hastalığı, genetik von Willebrand hastalığına benzer klinik semptomlara sahip nadir görülen kanama bozukluğudur (1). Tanıda öykünün önemi büyüktür, laboratuvar bulgularından düşük ristosetin kofaktör aktivitesi, faktör 8 düzeyi ve von Willebrand antijeninin yanında; hastada daha önce kanama bozukluğunun bulunmaması, aile öyküsünün olmaması ve nispeten daha yaşlı bireylerde görülebilmesi tanıyı desteklemektedir. Edinsel von Willebrand hastalığı en çok lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklar, kardiyovasküler ve otoimmün bozukluklar, solid maligniteler ve bazı ilaçların kullanımına sekonder gelişebilmektedir (2).

**Yöntem:** Bizde bu vakada IgG MGUS'a (monoclonal gammopathy of undetermined significance) sekonder von Willebrand hastalığını sunmak istedik.

**Bulgu:** 57 yaş erkek 3 gündür olan spontan diş eti kanaması ile başvurdu. Özgeçmişte bilinen kanama bozukluğu yoktu. 5 yıl öncesinde kolesistektomi ve inguinal herni operasyonu sırasında ve sonrasında herhangi bir kanama bozukluğunu düşündürecek kanaması olmamıştı. Ailesinde kanama hastalığı bulunmayan hastaya son 6 aydır kullanmakta olduğu amlodipin 5 mg dışında yeni bir ilaç tedaviye eklenmemişti. Fizik muayenesinde sızıntı şeklinde diş eti kanaması vardı, ancak peteşi, pupura, ekimoz ve ele gelen periferik LAP, organomegali yoktu. Koagülometri testlerinde protrombin zamanı normal, aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTT) 40 saniyeydi(N:25-35). Karışım testinde aPTT normal gelmesi üzerine faktörlere karşı gelişen inhibitörden uzaklaşıldı. Hemogloblin: 11,8 gr/dl lökosit:10800/mm<sup>3</sup> lenfosit:1800/mm<sup>3</sup> plt:322 bin idi. Periferik yaymada dev trombositler tekli ve yeterli, atipik lenfositler ve reaktif lenfositler görüldü. Ristosetin kofaktör düzeyi: 1, faktör 8 düzeyi ise %18, vWF: %9, kollajen ADP/Epinefrin agregasyon testlerinde uzama vardı. Laboratuvar bulguları ve özgeçmiş beraber ele alındığında hastaya edinsel von Willebrand hastalığı tanısı kondu. Sekonder sebepleri araştırmak amaçlı yapılan görüntüleme malignite bulgusu yoktu. Protein elektroforezinde gama bandında M piki, serum immunfiksasyon elektroforezinde ise IgG kappa monoklonal bant görüldü. Hastaya plazma hücre diskrazilerinin ekartasyonu amaçlı yapılan kemik iliği aspirasyonunda plazma hücre oranı %6 bulundu, M Proteini <3 gr/dl olması ve eş zamanlı myelom tanımlayıcı olay bulunmaması nedeni ile MGUS'a sekonder edinsel von Willebrand hastalığı düşünüldü. Takiplerde bir sene içinde 4 kez faktör 8/VWF preparatını kullanmasını gerektirecek diş eti kanaması oldu. Yüksek doz IVIG verilen hastanın tedavi esnasında ve tedaviden sonraki 1 yıl içinde kanaması tekrarlamadı. Hastanın myelom transformasyon açısından takibi devam etmektedir.

**Sonuç:** Edinsel von Willebrand hastalığının tedavisi altta yatan hastalığın tedavisi ve kanama kontrolünü sağlayacak antifibrinolitik, desmopressin, faktör 8/vwf içeren preparat ve rekombinant active faktör 7 kullanımınıdır (3). Literatürde IgG ilişkili edinsel yapılmış prospektif bir çalışmada yüksek doz IVIG alan hastaların kanama zamanında kısalma ve faktör 8/vwf aktivitelerinde artış daha uzun süreli olması nedeni ile daha etkili bulunmuştur (4). Biz de vakamızda sık mukoza kanaması olan hastaya yüksek doz IVIG tedavisi ile akut kanama sıklığında azalma gözlemledik.



## P18- PRİMER AMİLOİDOZ VE FAKTÖR X EKSİKLİĞİ

Ayşe Uysal<sup>1</sup>, Mustafa Merter<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Primer amiloidoz (hafif zincir amiloidoz; AL)' da faktör X eksikliği %6,3-14 oranında görülür. Nedeni ise amiloid fibrilleri tarafından adsorpsiyona uğraması ve yarı ömrünün buna bağlı kısalmasıdır. Biz de bu çalışmada AL amiloidoz ile takip ettiğimiz ve faktör X eksikliği saptanan 2 vakamızı sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışmada AL amiloidoz tanısı olup faktör X eksikliği olan 2 olgu sunulmuştur.

**Bulgu:** Olgu-1: Bilinen hastalık hikayesi olmayan 55 yaşında erkek hasta 5 aydır süren diyare ve anemi nedeniyle hematoloji polikliniğine başvurdu. Gastroskopi ve kolonoskopisi normal olup ve mide ve kolondan alınan biyopsilerde patoloji saptanmadı. Laboratuvarında Hb:8,7 g/dL, PLT:151000/mm<sup>3</sup>, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, PT:24sn INR:1,43 ve APTT:19,1sn idi. İmmüfiksasyon elektroforezinde lambda hafif zincir gammopati saptanması üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde lambda pozitifliği olan %10 plazma hücresi izlendi. Yapılan görüntülemelerde servikal, mediastinal, abdominal ve inguinal en büyüğünün çapı 3,5 cm' e ulaşan lenfadenopatiler (LAP), hepatomegali, plevral effüzyon ve asit mevcuttu. Sağ inguinal LAP biyopsisi yapıldı ve biyopsi sonrası sağ femoral bölgede 9 cm çapında hematoma gelişmesi üzerine tekrarlanan koagülasyon testlerinde aPTT 56,6 sn, PT 30,3 sn ve INR 2,51 saptandı. Karışım testinde PT ve aPTT tamamen düzeldi ve koagülopati etiyojisine yönelik yapılan testlerde faktör II, V, VII düzeyleri normal sınırlarda saptanırken faktör X düzeyi %11,8 saptandı. LAP biyopsisi ile AL amiloidozis tanısı aldı. Hastaya taze donmuş plazma ve K vitamini desteği verildi ancak yanıt alınamayınca protrombin kompleks konsantresi (PCC) ve borteomib, siklofosamid ve deksametazon (VCD) tedavisi eş zamanlı başlandı. Bu tedaviler ile INR 1,43'e geriledi ve aPTT normale geldi. Hematom tamamen geriledi. Fırsatçı enfeksiyon ve sepsis nedeniyle tanıdan 2 ay sonra kaybedildi. Olgu-2: Bilinen hastalık hikayesi olmayan 53 yaşında erkek hasta 10 aydır olan gövde ve ekstremitelerde ekimozlar nedeniyle başvurdu ve laboratuvarında Hb: 10,4 gr/dL ve PLT: 513000/mm<sup>3</sup>, PT: 25,9 sn, aPTT: 50,5 sn ve INR:2,02 saptandı. Anemisi olan hastanın immüfiksasyon elektroforezinde kappa hafif zincir gammopati olması üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde plazma hücre artışı ve amiloid birikimi saptanmadı. Koagülopati için bakılan faktör II, V, VII düzeyleri normal sınırlarda saptanırken faktör X düzeyi %12,4 saptandı. Karışım testinde PT ve aPTT düzelme izlendi. Batın USG' de hepatosplenomegali olması üzerine PCC desteğinde yapılan karaciğer biyopsisinde AL tipi amiloidozis saptandı. Dört kür VCD tedavisi verildikten sonra otolog kök hücre nakli yapılan hastanın gammopatisi kayboldu fakat koagülasyon testleri düzelmedi. Hasta tanın 14. ayında kafa travmasına bağlı intrakraniyal kanama nedeniyle kaybedildi.

**Sonuç:** AL amiloidoz' da faktör X eksikliği sonucu koagülasyon sisteminde ortak yolda görevli koagülasyon faktörü olmasından dolayı hem PT hem de aPTT de uzama olur ve karışım testinde ise hem PT hem de aPTT düzelir. Kanamanın ciddiyeti ise faktör seviyesinden bağımsızdır. Kalıtsal faktör X eksikliğinde faktör seviyesi<%10 olduğunda ciddi kanamalar olurken amiloidozda daha yüksek faktör seviyelerinde de ağır kanama tabloları olabilir. Bunun sebebi ise amiloid infiltrasyonuna bağlı vasküler frajilite artışı, diğer pıhtılaşma faktörlerin eksiklikleri, anormal fibrin polimerizasyonu, trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğudur. AL amiloidozda görülen faktör X eksikliğinde faktör replasman tedavilerine yanıt azdır. Amiloid fibrinlerinin azaltılması yani primer hastalığın tedavisi tedavideki ana hedeftir ancak akut kanamalarda TDP, APCC ve rekombinant faktör VII kullanılabilir.

## P19- EDİNSEL KOMBİNE FAKTÖR EKSİKLİĞİNİN EŞLİK ETTİĞİ MULTİPLE MYELOM OLGUSU

Fadime Ersoy Dursun<sup>1</sup>, Batuhan Güney<sup>1</sup>, Melike Beyin<sup>1</sup>, Miray Kösten<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe EAH

**Amaç:** Olgu; edinsel faktör eksikliğinin multiple myeloma eşlik edebileceği ve ortaya çıkabilecek kanama bozukluklarının multiple myelom tedavisi ile düzelebileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

**Bulgu:** 56 yaşında erkek hasta ortopedi polikliniğine sağ kol ve kalça ağrısı ile başvurdu. Çekilen MR görüntülemesinde sağ humerus proksimalinde ve iliak kanatta litik kitleler saptandı. Operasyon planlanarak ortopedi servisine yatırışı yapıldı. Preoperatif istenen koagülasyon testlerinde; PT: 24.4 sn (11.5-15.5) ve APTT: 52.5 sn (25.6-35.2) görülmesi üzerine hematoloji konsültasyonu istendi. Serum protein elektroforezinde M piki görülmesi, anemisi ve sedimentasyon yüksekliği olması nedeni multipl myelom ön tanısı ile kemik iliği biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu %80 oranında kappa pozitif monoklonal plazma hücre infiltrasyonu olarak sonuçlandı. Multiple myelom tanısı konulan hastanın eş zamanlı gönderilen tetkiklerinde faktör düzeyleri; faktör V: 15.8 (70-120), faktör VII: 55.3 (70-120), faktör VIII: 17.5 (70-150), faktör X: 31.8 (70-120) görüldü. Karışım testi sonucunda faktör inhibitörü saptanmadı. VCD kemoterapisi planlanan hastanın ilk kür sonrası değerleri; PT: 16.3 (11.5-15.5), APTT: 29.2 sn (25.6-35.2), faktör V: 35.2 (70-120), faktör VII: 103.2 (70-120), faktör VIII: 80.8 (70-150), faktör X: 99 (70-120) olacak şekilde belirgin iyileşme görüldü. 2. Kür sonrası ise koagülasyon parametreleri ve faktör düzeyleri normal aralıklarda saptandı.

**Sonuç:** Multiple myelom tanılı hastalarda koagülasyon parametrelerinde bozulma olması durumunda faktör eksiklikleri akla gelmelidir. Faktör eksiklikleri izole veya kombine olabilir. Ayrıca faktör eksikliği saptanan olgular da diğer laboratuvar ve klinik bulgularıyla plazma hücresi diskrazileri açısından değerlendirilebilir. Olgumuzda da olduğu gibi, hastalığın tedavisiyle hem faktör seviyelerinde hem de koagülasyon parametrelerinde iyileşme sağlanabilir.

## P20- HEMORAJİK DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLOPATİ İLE GELEN PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ

**Dilek Keskin<sup>1</sup>,Banu Bahar<sup>2</sup>,Aysun Gönderen<sup>3</sup>,Can Özlü<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD., <sup>2</sup>SBÜ Kütahya Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları ABD., <sup>3</sup>SBÜ Kütahya Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji BD.

**Amaç :** Tüketim koagülopatisi klinikte sık görülen ve yönetimi zor acillerdendir. Nedeni ortadan kaldırılmadığında fatal seyredebilir. Kanamayla gelen ve primer plazma hücreli lösemi (PPL) tanısı konulan olgumuzu bildirmeyi amaçladık. Olgu: 63 yaşında erkek olgu bilinç bulanıklığı, genel durum bozukluğu ile acile getirilmişti. Hipovolemik şok, akut böbrek yetersizliği, derin metabolik asidoz saptanarak yoğun bakım ünitesine alınmıştı. Yaygın ekimozları, peteşileri olup rektal tuşede melana saptanmıştı. Wbc:6.040/mm<sup>3</sup>, Hb:2.8 gr/dl, plt:32.000/mm<sup>3</sup>, MCV:94 fl, üre:178 mg/dl, kreatinin:3.17 mg/dl, ürik asit:13 mg/dl, Ca:10.9 mg/dl, LDH:751 IU/L, total protein:8.5 gr/dl, albumin:1.9 gr/dl, ESH:56 mm/saat, CRP:6.7 mg/L, PT:28.2 sn, APTT: 38 sn, d-dimer:763 ng/ml, fibrinojen: reaksiyon gelişmemiş idi. Periferik yaymada lökoeritroblastik tablo, %30 oranında atipik plazma hücresi ve trombositopeni mevcuttu. Dissemine intravasküler koagülopati (DİK) düşünülen olguya eritrosit ve trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma verilerek hemodinami sağlanabilmişti. Endoskopide kanaması durmuş temiz tabanlı ülseri vardı. Görüntülemelerinde başka kanama odağı yoktu. Multiple myelom (MM) ön tanısıyla tetkikleri istenerek hiperkalsemisi için hidrasyona ilaveten yoğun bakım ünitesinde IV deksametazon başlanıp zoledronik asit uygulandı. Hasta Hematoloji servisine alındı. Fibrinojen:112 mg/dl, PT:13.4 sn, APTT:35 sn idi. Serumda IgA lambda, idrarda lambda hafif zincir tespit edildi. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi alındı. Biyopsi yapılırken sağ uylukta ekimoz, sağ bacak fleksiyonunda kısıtlılık fark edildi. Karın US' de 15 cm sağ iliopsoas hematomu görüldü. Kemik iliği aspiratında %90'a yakın anaplastik plazma hücreleri mevcuttu. Şuur bulanıklığı nedeniyle yeniden kranial görüntülemesi yapıldı. Merkezi sinir sistemi tutulumu için radyolojik kanıt yoktu. Hipervizkozite düşünülerek plazmafereze başlandı. Ardışık 3 afereze bilinci açıldı, kanaması sınırlandı. Lomber ponksiyon düşünülmedi. Aynı dönemde bortezomib, siklofosamid, deksametazon (VCD) tedavisine de başlandı. Zaman zaman TDP verildi. Sonrasında alınan anamnezde son zamana kadar şikayetin olmadığı, sağ klavikulasının kırıldığı ve omuz bandajıyla naproksen kullandığı öğrenildi. Pozitron emisyon tomografisi VCD tedavisinden on beş gün sonra çekilebildi. İliopsoas kanaması 12 cm'e gerilemişti, kemik lezyonu yoktu. Olgu PPL olarak değerlendirildi. Altı siklus VCD ve zoledronatla çok iyi kısmi yanıt yakalanarak t (4;14) ve del17p pozitif yüksek riskli olgu otolog kök hücre nakline gönderildi.

**Sonuç:** Primer PHL nadir görülmektedir. Hızlı seyretmesiyle, böylelikle henüz uç organ hasarı yapmamasıyla MM' dan ayrılabilir. Periferik kanda belli miktarda plazma hücre artışının klonal olduğunun akım sitometrisiyle gösterilmesi tanı için gereklidir. Olgumuzun periferik kanda yeterli oranda plazma hücresi görülse de klonalitesine bakılamamıştır. Ancak hızlı ve gürültülü kliniği, öncesinde MM tanısının olmaması PPL'yi desteklemiştir. İdrarda hafif zincir olsa da kemoterapi almadan böbrek yetersizliğinin gerilemesi tablonun hasar bırakacak zamana erişmemesiyle ilişkilendirilmiştir. Hiperkalsemiyle gelmesine rağmen kemik lezyonlarının gösterilemeyişi, PET öncesi aldığı tedavilerden kaynaklanabilir. Bu nedenle uç organ hasarının olduğu da olmadığı da söylenemez. Diğer eşsiz noktası DİK ile gelmesidir. Refrakter MM olgularında DİK beklenebilir bir sondur. Ancak literatürde DİK ile prezente plazma hücre diskrazileri son derece azdır. Başlangıçta fibrinojenin okunamayacak kadar düşük olması, TDP ile eksilen faktörlerin yerine konulmasına çalışılsa da başarılı olunamaması, desteğe rağmen yeni kanamaların olması ve alta yatan hastalığın tedavisiyle düzelmesi DİK için tipik senaryolardır. İliopsoas kanaması geliş görüntülemelerinde yoktur. Yeni gelişmesi, DİK için beklenen kanama tipi olmaması, plazmaferez ile kanamanın sınırlanması gösterilemeyen inhibitör antikörlerinin varlığını akla getirmiştir. Ancak kanıtlanamayacağından varlığından söz edilmesi tartışmalı olacaktır.

# P21- KOMBİNE FAKTÖR EKSİKLİĞİ OLAN HASTADA KATATER ENFEKSİYONU ve YÖNETİMİ

**Talha Öztürk<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>, Zuhale Demirci<sup>2</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Kombine Vitamin K bağımlı faktör eksikliği (VKDCFD) Faktör II, VII, IX, X ve diğer vitamin K-bağımlı proteinlerin azalmış aktivitesi ile karakterize olup herediter ya da edinsel olarak görülebilmektedir. Daha yaygın olarak görülen edinsel form, ileri yaş grubunda gastrointestinal (barsak, karaciğer) hastalık, diyetle K vitamini eksikliği, malabsorbsiyon ya da ilaç kullanımına sekonder olarak görülebilmektedir. Herediter form ise;  $\gamma$ -glutamil karboksilaz (tip 1 VKDCFD) protein veya Vitamin K epoksid reduktaz protein subunit 1 defekti (tip 2 VKDCFD) nedeniyle oluşan, otozomal resesif kalıtılan ve son derece nadir görülen bir durumdur. Vertebral osteomyelit çoğunlukla uzak bir odaktan bir veya daha fazla vertebra gövdesinin hematojen yayılım ile tutulumuna bağlı ortaya çıkar. Erkek cinsiyette kadınlara oranla 2 kat daha sık görülmekte ve yaşla sıklığı artmaktadır. Spondilodiskit nedeniyle hastaneye yatış insidansı ABD verilerine göre 1998-2013 yılları arasında 2.9/100.000'den 5.4/100.000'e yükselmiş olup insidandaki artışın nedenlerinden biri de santral venöz katater (SVK) kullanımına sekonder artan bakteriyemi oranlarıdır. Edinsel kombine faktör eksikliği ile SVK ile aPCC profilaksisi altında izlenen hastada spondilodiskit gelişmiştir. Bu vakayı sunarak nadir görülen edinsel kanama bozukluklarına dikkat çekmek ve SVK ilişkili komplikasyonlara yönelik farkındalığı arttırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Olgu sunumu: Hastane verilerinin değerlendirilmesi, dosya taramaları

**Bulgu:** 71 yaşında erkek, 2015 yılında (65 yaş) epistaksis ve ağız içi kanama şikayetleri nedeniyle başvurdu. Yapılan tetkiklerinde PZ/INR, aPTZ uzunluğu saptandı, karışım testinde düzelme >%50 olarak görüldü, ileri tetkiklerinde FII %3.1, FVII %1.5, FIX %7, FX %3 saptanması üzerine kanama yönünden anlamlı aile öyküsü olmayan hastaya etiyojisi belirsiz edinsel kombine faktör eksikliği tanısı koyuldu. Sık kanamaları mevcut olan hastaya K vitamini verildi, yanıt alınamadı. Profilaktik APCC haftada 3 gün olacak şekilde planlandı. Periferik damar yolu ulaşımı zorluğu olan hastaya tedavisinin uygulanması amacıyla port katater takıldı. Katater takılmasını takiben 5. ayda ateş, katater yerinde ağrı, şişlik ve katater yerinden akıntı şikayetleri ile hastaneye başvuran hastanın santral katater kültüründe Stenotrophomonas maltophilia üremesi görüldü, hastanın port katateri çekilerek faktör profilaksisine periferik damar yolu ile devam edildi, hastaya etkene yönelik uygun antibiyoterapi verildi. Tedaviyi takiben periferik damar yolu ulaşım zorluğu olması üzerine tekrar port katater takıldı. Hasta yaklaşık 1.5 yıl sonra aralıklı ateş ve yaygın eklem ağrısı şikayetleri ile değerlendirildiğinde periferik kan kültüründe Escherichia coli üremesi görüldü ve idrar yolu enfeksiyonu/sistit saptandı. Antibiyotik tedavisi ile ateş ve CRP yanıtı görülmesine karşın eklem ağrılarının devam etmesi nedeniyle çekilen yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde görüntüleme sahasına giren alt torakal vertebra düzeyinde spondilodiskit yönünden şüpheli lezyon izlendi. Torakal ve lomber vertebral magnetik rezonans görüntüleme T8-9 vertebralar düzeyinde spondilodiskit bulguları, sağda interkostal düzeyde mikroabse odakları ve T7 vertebra korpus posterior kesimde spondilit bulguları saptandı. Katatere sekonder spondilodiskit olarak değerlendirilen hastanın port katateri çekildi, hasta 6 hafta antibiyoterapi (Seftazidim + Tekioplanin) altında izlendi. Klinik ve laboratuvar olarak iyileşme sağlandı.

**Sonuç:** Profilaksi tedavisi ile izlenen kanama bozukluğu olan hastalarda, santral venöz damar yolu kullanım kolaylığı sağlamak ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır. Ancak enfeksiyon sıklığındaki artış önemli bir komplikasyondur. Bu hastalarda abselere yönelik girişimsel işlemler, kataterin çıkarılması veya yeniden takılması gibi cerrahi girişimler yeterli doz ve sürede faktör replasmanı verilerek başarılı şekilde yönetilebilir. Tedavi ve takipte enfeksiyon hastalıkları, kalp damar cerrahisi ve hematoloji uzmanları ile birlikte multidisipliner yaklaşım önemlidir.

## P22- REKÜRREN KANAMALARI OLAN KARACİĞER YETMEZLİĞİ OLGUSUNDA FİBRİNOJEN İLE SEKONDER PROFİLAKSİ

Olgu Erkin Çınar<sup>1</sup>, Batuhan Erdoğan<sup>1</sup>, Mine Karadeniz<sup>1</sup>, Salih Aksu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi

**Amaç:** Karaciğer yetmezliklerinde hem prokoagülan hem antikoagülan mekanizmaların etkilenmesi sonucunda daha çok hemorajik olmak üzere koagülopatik komplikasyonların sıklığı artmaktadır. Karaciğer nakli yapılamayan hastalarda uzun dönem yönetimin ne olduğu yüksek kanıt düzeyi ile bilinmemekte ve hastaya özgü pek çok klinik problem kararları etkileyebilmektedir. Biz de definitif tedavi alamayan ve yönetimi zor böyle olgularla ilgili deneyimimizi paylaşmayı amaçlıyoruz.

**Yöntem:** Vaka sunumu.

**Bulgu:** Yirmi dört yaşındaki Wilson hastalığı tanılı kadın hasta, burun ve dişeti kanamaları nedeniyle Eylül 2021'de hastaneye yatırıldı. Hastanın 9 yaşında sarılık ile araştırılarak Wilson hastalığı tanısı aldığı, ilaçlarını düzenli kullanmadığı ve 2010 yılında başlamak üzere kanama problemleri nedeniyle sık yatışı olduğu görüldü. Daha önce üç kez varis kanaması ile yatırılan ve çeşitli girişimsel kanama kontrolü modaliteleri uygulanan hastanın acil masif kanama sonrası hepatoportal hemostatik uygulamalar nedeniyle karaciğer nakli şansını kaybettiği öğrenildi. Başvurusunda derin anemisi, ölçülemeyecek kadar yüksek protrombin zamanı (PTZ) testi ve 30 mg/dL fibrinojen düzeyi saptanan hastaya taze donmuş plazma ve kriyopresipitat desteği verildi ve 3 gün vitamin K replasmanı başlandı. Child-Pugh evrelemesi C, MELD skoru 33 olan ve fibrinojen düzeyi >100 mg/dL olarak tutulamayan hastaya fibrinojen konsantrisi verildi. 100-120 mg/dL arası değerler elde edilene kadar sık faktör replasmanı alan hastada kanama kontrolü sağlandı. INR değerleri önce ölçülebilir aralığa girdi ve fibrinojen düzey stabilizasyonu sağlandığında 2.5-3 aralığında seyrettiği görüldü. Gastroenteroloji tarafından hastanın bakır şelasyon tedavisi düzenlendi. Mukozal kanamaları sonlanan hasta ayaktan kontrol planıyla taburcu edildi fakat 2 gün sonra tekrar öksürükle kan gelmesi yakınmasıyla acil servise başvurdu. INR ve fibrinojen testleri ölçülemeyecek aralıkta olan hastaya tekrar fibrinojen desteği başlandı ve 100-120 aralığı hedeflendi. Benzer şekilde birkaç kez daha mukozal kanamalarla başvuran, eritrosit ve faktör destekleri verilen hastanın sık kanama başvurusu ve definitif tedavi şansı olmaması nedeniyle sekonder profilaktik fibrinojen konsantrisi, haftada 3 gün 2 gr/doz ile izlemine karar verildi. Yaklaşık 8 haftadır INR değeri 2.4 ilâ 3.5 aralığında ve fibrinojen düzeyi 60-140 mg/dL aralığında izlenen hastada rekürren kanamaların kontrol altına alındığı görüldü. Yakın dönem mortalite riski yüksek ve yaşam beklentisi ~1 yıl olan hastanın genç ve ailesiyle beraber tedavi uyumunun iyi olması nedeniyle rutin sekonder profilaksisine devam ediliyor.

**Sonuç:** Karaciğer yetmezlikli hastalarda faktör yetmezlikleri, artmış fibrinoliz, disfibrinojenemi ve nutrisyonel eksiklikler, kullanılan ilaçlar gibi pek çok faktör koagülopatiyeye neden olmakta ve böyle hastaların yönetimi karmaşık olabilmektedir. Definitif tedavi şansı olmayan hastalarda kişiye özgü tedavi modelleri, altta yatan hakim problemin tespitiyle kararlaştırılabilecektir. Hemorajik diyatezi belirgin ve hipofibrinojenemisi olan hastalar sık kanamalarla başvuruyorsa "proaktif" müdahaleler gerekli onaylar alındıktan sonra değerlendirilebilir.

## P23- AĞIR HEMOFİLİDE NADİR BİR KOMPLİKASYON; MİYOZİTİS OSSİFİKANS

Emine Türkkan<sup>1</sup>, Emine Beril Berberoğlu<sup>1</sup>, Ayşenur Levent<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof.Dr.Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi

**Amaç:** Hemofili A, faktör VIII eksikliği sonucunda gelişen, genelde eklem ve kas içi kanamalarla presente olan herediter bir kanama bozukluğudur. Bu sunumda kas içi kanamaların en risklilerinden biri olan iliopsoas kanaması ve bunun nadir bir komplikasyonu olan miyozitis ossifikans 'a dikkat çekmek amaçlandı

**Yöntem:** Travma sonrası sağ kalça ve bacakta ağrı ve yürüme güçlüğü ile başvuran ağır hemofili A hastası sunuldu.

**Bulgu:** 2 yaşından beri hemofili A tanısı ile izlenen, 5 yaşından beri sekonder profilaktik faktör tedavisi kullanan 14 yaşında erkek hastanın 1 gün önce merdivenden düştüğü ve batin bölgesine künt travma olduğu ve arkasından sağ kalça ve bacakta ağrı ve buna bağlı yürüme güçlüğü geliştiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; sağ kalçada hareket kısıtlılığı, kalça hareketlerinde ağrı, bu nedenle yürüme güçlüğü olduğu, sağ kalçanın ve sağ dizin fleksiyon postüründe tutulduğu saptandı. Faktör 8 %0.9 bulunan ve inhibitör tespit edilmeyen hastada batında; derin palpasyonla sağ alt kadranda ağrı saptandı. Batin ultrasonunda orta hatta sağ parasantralde 109x48x43 mm boyutlarında psoas hematomu olarak yorumlanan alan görülünce çekilen tomografide sağ iliak kemikte fraktür, iliak kemik medialinde sağ psoas kasına doğru uzanan hematoma ve sağ femurda avülsiyon fraktürü saptandı. Hasta interne edilerek 10 gün boyunca 12 saat ara ile 50 ü/kg/doz faktör 8 ve yatak istirahati uygulandı. Sonrasında günde tek doz ile 4 gün daha replasmana devam edildi. 14 gün sonunda haftada 3 gün faktör 8 ile profilaksiye geçildi. 4 hafta sonunda ağrı azalma ve . ultrasonda hematoma boyutlarında küçülme saptandı. Fizik tedavi uygulanan hastaya 2. ayda çekilen kontrol pelvik MRI da ; Femurdaki fraktürde iyileşme olmasına . rağmen kalça hareketlerinde kısıtlılık, kalçada fleksiyon postürü ve yürümedeki aksamanın tam düzelmediği gözlemlendi. Pelvik ve sağ femur BT de sağ femur proksimalinde kortikal yüzden abduktör kas gruplarına uzanan 4 cm uzunluğunda lineer formda kalsifik odaklar (myozitis ossifikans) izlendi. Hemofili konseyinde durumu tartışılan hastanın, profilaktik faktör tedavisi altında fizik tedavisine devam ederek konservatif yaklaşımla izlenmesine karar verildi. 8 haftalık fizik tedavi programı sonunda hastanın kalça hareketleri, postürü ve yürümesi normale geldi.

**Sonuç:** Myozitis ossifikans; kas dokusunda meydana gelen heterotopik kemik oluşumdur. En sık quadriceps kas grubunda ve brakial kaslarda görülmekle beraber, vücudun herhangi bir yerinde de görülebilir. Olguların %60-70'inde travma bildirilmiştir (majör travma veya tekrar eden minör travmalar). Ayrıca genetik, idiyopatik ,nörolojik bazı hastalıklarda ve cerrahi sonrası dönemde (immobilizasyon) görülür. Hemofili hastalarında bildiri nadir bir durumdur. Bizim olgumuzda travma ve sonrasındaki immobilizasyon myozitis ossifikans için risk faktörü oluşturmuştur. Bizim olgumuzda hem psaoas kanaması hem de myozitis ossifikans cerrahi gerekmeden konservatif yöntemle tedavi edilerek ,faktör replasmanı altında fizik tedavi ile deformite gelişimi engellenmiştir. İliopsoas kanamaları diğer kas-doku içi kanamalara göre oldukça riskli kanamalardır. Uygun tedavi edilmezse yaşamı tehdit eden kanamalardan kalıcı hareket kısıtlılığına varan spektrumda sonuçlar doğurabilir.

## P24- İNTRAKRANİYAL KANAMA İLE BAŞVURAN HAFİF HEMOFİLİ A VAKASI:OLGU SUNUMU

**Kemal Fidan<sup>1</sup>,Mustafa Baydar<sup>1</sup>,Serhat Çelik<sup>1</sup>,Zeynep Tuğba Güven<sup>1</sup>,Nesibe Taşer Kanat<sup>1</sup>,  
Gülşah Akyol<sup>1</sup>,Neslihan Mandacı Şanlı<sup>1</sup>,Ali Ünal<sup>1</sup>,Muzaffer Keklik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

**Amaç:** Hemofili A (faktör VIII [8] eksikliği) ağırlıklı olarak erkekleri etkileyen kalıtsal X'e bağlı resesif kanama bozukluğudur. Hemofili A, yaklaşık 4000'de 1 ile 5000 canlı erkek doğumda 1'de görülür. Şiddet, büyük ölçüde faktör aktivite düzeyine bağlıdır ve şiddetli hastalık normalin < %1'i,orta derecede hastalık % 1-5 ve hafif derecede hastalık >%5'i olarak tanımlanır. Şiddetli hemofili, doğumla başlayabilen yaralanma derecesi ile orantılı olmayan, küçük travmalardan sonra ya da kendiliğinden kanamaya neden olur.Buna karşılık, hafif hemofili, yalnızca önemli bir travma veya ameliyat sonrası ortaya çıkabilir. Yaygın kanama bölgeleri arasında eklem ve yumuşak dokular, kaslar, oral mukoza,gastrointestinal sistem ve intrakraniyal kanama bulunur. Hemartroz en sık kanama yeridir(tüm kanamaların %80'i).İntrakraniyal kanama nadir görülür ancak en tehlikeli ve yaşamı tehdit eden olaylardan biridir. Burada Aralık 2019 tarihinde Erciyes Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servise baş ağrısı ve kusma şikayeti ile başvuran hastada intrakraniyal kanama tespit edilen hafif derecede Hemofili A tanılı vakayı sunacağız.

**Bulgu:** Hafif derecede(faktör VIII düzeyi:%14.9) hemofili A tanılı 40 yaşında erkek hasta bir gün önceden başlayan baş ağrısı ve kusma şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurmuş. Hastanın geliş esnasında Glaskow Koma Skalası 15'idi.Bilinç açık,oryante ve koopere idi.Norolojik muayenesinde herhangi bir defisti yoktu.Kan tetkiklerinde;aPTT:39.3 sn,INR:0.95,Platelet:268 WBC:6.93 HB:16.3 gr/dl'idi.Herhangi bir travma öyküsü olmayan hastaya çekilen beyin tomografisinde;sağda parietookspital bölgede ~2cm ölçüsünde intraparakimal kanama alanı ile uyumlu görünüm,lateral ventrikül atriyumu düzeyinde sağda ventrikül içerisinde de hiperdens kanamaya ait görünüm ve intraparakimal kanama komşuluğunda ödematöz dansite değişiklikleri izlendi.Beyin Cerrahi Kliniğine danışılan hastaya cerrahi müdahale düşünülmeyi,yattığı klinikte şuur ve pupil takibi önerildi.İç Hastalıkları Yoğun Bakım Servisine yatırılan hastaya kliniğimizin önerisiyle(hedeflenen faktör düzeyi %100 tutularak)3500 IU yükleme,12 saat sonrasında 1500 IU faktör VIII replasmanı yapıldı.Yatışından 24 saat sonra Beyin Cerrahi Kliniğinin önerisiyle çekilen beyin tomografisinde anlanmlı değişiklik saptanmadı,Beyin Cerrahi Kliniği cerrahi müdahale düşünmedi,takipi önerdi.Hastaya 2.gün 2x1500 IU,3.gün 2x1500 IÜ,4.gün 2x1000 IÜ,5.gün 1x1000 IÜ ve o gün için faktör tedarik edilemediği için 5 Ü TDP,6.gün 2x500 IÜ,7.gün 2x500 IÜ faktör VIII replasman tedavisi verildi.Takiplerinde herhangi bir nörolojik patoloji gelişmeyen hasta yatışının 11. günü sekonder proflaktik faktör VIII tedavisi(6 ay boyunca haftada 3 kez, 3x1500 IÜ/hafta) önerilerek taburcu edildi.Taburculuk sonrası 10.günde çekilen Beyin MR'da sağ ventrikül posterior hornu komşuluğunda en geniş yerinde 30x20x25mm boyutlarda geç subakut hemoraji alanı ve komşuluğunda vazojenik ödem mevcuttu.Taburculuk sonrası 6.ayda çekilen kontrol Beyin MR'da sağ lateral ventrikül atriyumu komşuluğunda T1, T2 ve FLAIR imajlarda hipointens alan varlığı(daha önce geçirilmiş hemorojiye sekonder kan ürünleri?) olarak değerlendirildi.

**Sonuç:** MSS kanaması hemofilide en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.Tüm kafa travmaları ve şiddetli baş ağrısı öncelikle kafa içi kanaması gibi acil olarak tedavi edilmelidir.Klinik ve radyolojik değerlendirmeyi beklemeden şüphe durumunda hemen faktör replasmanı verilmelidir.Faktör VIII 50 İÜ/kg(hedef faktör düzeyi 80-100 IU/dl)olacak şekilde hemen başlanılmalı sonraki doz uygulamaları hastanın radyolojik görüntüleri ve kliniğine göre ayarlanmalıdır. İntrakraniyal kanamalarda faktör VIII aktivitesi ilk 1-7 gün 80-100 IU/dl,sonraki günlerde (8-21) 50 İÜ/dl olmalıdır.Akut dönem tedavisi sonrası kanama tekrarlanmasını önlemek için en az 6 ay sekonder proflaksi (faktör VIII 20-40 İÜ/kg,gün aşırı olacak şekilde) verilmelidir.

## P25- HEMOFİLİ A VE B TANILI HASTALARIN KLİNİK SEYİRLERİ İLE ABO KAN GRUPLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Mehmet Can Uğur<sup>1</sup>,Zuhal Demirci<sup>2</sup>,Cansu Atmaca Mutlu<sup>3</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>,Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, <sup>2</sup>Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, <sup>3</sup>Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Bu çalışmada hemofili A ve B tanılı hastaların klinik seyirleri ile ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi'nde takipli hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Hastalar ABO kan gruplarına göre O ve non-O olarak iki gruba ayrıldı. Veriler istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

**Bulgu:** Çalışmada 97 hasta O kan grubu, 135 hasta non-O kan grubunda yer aldı. Grupların yaş ortalaması sırasıyla 48,8 ve 46,7 idi. Hastaların hemofili tipleri, inhibitör öyküsü, artropatik eklem sayısı, ortopedik cerrahi öyküsü parametrelerinde gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Ancak aile öyküsü O grubunda, non-O grubuna göre daha fazlaydı (%75,2 vs %67,4) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022). Hastaların artropatik eklemlerinin gruplara göre dağılımı analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda ABO kan grupları ile hemofilinin klinik seyri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. O kan grubuna sahip hemofiliklerde ailede hemofili öyküsünün daha sık bulunmasının, insidental bir bulgu olup olmadığı daha iyi planlanmış geniş çalışmalarla araştırılmalıdır.



## P26- İNTRAKRANİYAL KANAMA GEÇİREN HAFİF HEMOFİLİ A VAKASI:OLGU SUNUMU

**Kemal Fidan<sup>1</sup>,Mustafa Baydar<sup>1</sup>,Serhat Çelik<sup>1</sup>,Zeynep Tuğba Güven<sup>1</sup>,Nesibe Taşer Kanat<sup>1</sup>,  
Gülşah Akyol<sup>1</sup>,Neslihan Mandacı Şanlı<sup>1</sup>,Ali Ünal<sup>1</sup>,Muzaffer Keklik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

**Amaç:** Hemofili A (faktör VIII [8] eksikliği) ağırlıklı olarak erkekleri etkileyen kalıtsal X'e bağlı resesif kanama bozukluğudur. Hemofili A, yaklaşık 4000'de 1 ile 5000 canlı erkek doğumda 1'de görülür. Şiddet, büyük ölçüde faktör aktivite düzeyine bağlıdır ve şiddetli hastalık normalin < %1'i,orta derecede hastalık % 1-5 ve hafif derecede hastalık >%5'i olarak tanımlanır. Şiddetli hemofili, doğumla başlayabilen yaralanma derecesi ile orantılı olmayan, küçük travmalardan sonra ya da kendiliğinden kanamaya neden olur.Buna karşılık, hafif hemofili, yalnızca önemli bir travma veya ameliyat sonrası ortaya çıkabilir. Yaygın kanama bölgeleri arasında eklem ve yumuşak dokular, kaslar, oral mukoza,gastrointestinal sistem ve intrakraniyal kanama bulunur. Hemartroz en sık kanama yeridir(tüm kanamaların %80'i).İntrakraniyal kanama nadir görülür ancak en tehlikeli ve yaşamı tehdit eden olaylardan biridir. Burada Erciyes Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servise baş ağrısı ve kusma şikayeti ile başvuran ve intrakraniyal kanama tespit edilen hafif derecede Hemofili A tanılı vakayı sunacağız.

**Bulgu:** Olgu sunumu:Hafif derecede(faktör VIII düzeyi:%14.9) hemofili A tanılı 40 yaşında erkek hasta bir gün önceden başlayan baş ağrısı ve kusma şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurmuş. Hastanın geliş esnasında Glaskow Koma Skalası 15'idi.Bilinç açık,oryante ve koopere idi.Norolojik muayenesinde herhangi bir defisiti yoktu.Kan tetkiklerinde;aPTT:41.5 sn,PT:11.4 sn,INR:0.95,Platelet:268x10<sup>3</sup>/µL,WBC:6.93x10<sup>3</sup>/µL,HB:16.3 gr/dl'idi.Herhangi bir travma öyküsü olmayan hastaya çekilen beyin tomografisinde;sağda parietookspital bölgede ~2cm ölçüsünde intraparakriyal kanama alanı ile uyumlu görünüm,lateral ventrikül atriyumu düzeyinde sağda ventrikül içerisinde de hiperdens kanamaya ait görünüm ve intraparakriyal kanama komşuluğunda ödematöz dansite değişiklikleri izlendi.Beyin Cerrahi Kliniğine danışılan hastaya cerrahi müdahale düşünülmeyi,yattığı klinikte şuur ve pupil takibi önerildi.İç Hastalıkları Yoğun Bakım Servisine yatırılan hastaya (hedeflenen faktör düzeyi %100 tutularak)3500 IU yükleme,12 saat sonrasında 1500 IU faktör VIII replasmanı yapıldı.Yatışından 24 saat sonra Beyin Cerrahi Kliniğinin önerisiyle çekilen beyin tomografisinde anlamlı değişiklik saptanmadı,Beyin Cerrahi Kliniği cerrahi müdahale düşünmedi,takip önerdi.Hastaya 2.gün 2x1500 IU,3.gün 2x1500 IU,4.gün 2x1000 IU,5.gün 1x1000 IU ve o gün için faktör tedarik edilemediği için 5 Ü TDP,6.gün 2x500 IU,7.gün 2x500 IU faktör VIII replasman tedavisi verildi.Takiplerinde herhangi bir nörolojik patoloji gelişmeyen genel durumu iyi olan hasta yatışının 11. günü (sekonder profilaksi) faktör VIII tedavisi(6 ay boyunca haftada 3 kez, 3x1500 IU/hafta) önerilerek taburcu edildi.Taburculuk sonrası 10.günde çekilen Beyin MR'da sağ ventrikül posterior hornu komşuluğunda en geniş yerinde 30x20x25mm boyutlarda geç subakut hemoraji alanı ve komşuluğunda vazojenik ödem mevcuttu.Altı ay sonra çekilen kontrol Beyin MR'da sağ lateral ventrikül atriyumu komşuluğunda T1, T2 ve FLAIR imajlarda hipointens alan varlığı(daha önce geçirilmiş hemorojiye sekonder kan ürünleri?) olarak değerlendirildi.

**Sonuç:** MSS kanaması hemofilide en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.Tüm kafa travmaları ve şiddetli baş ağrısı öncelikle kafa içi kanama gibi acil olarak tedavi edilmelidir.Klinik ve radyolojik değerlendirmeyi beklemeden şüphe durumunda hemen faktör replasmanı verilmelidir.Faktör VIII 50 IU/kg (hedef faktör düzeyi 80-100 IU/dl) olacak şekilde hemen başlanılmalı sonraki doz uygulamaları hastanın radyolojik görüntüleri ve kliniğine göre ayarlanmalıdır. İntrakraniyal kanamalarda faktör VIII aktivitesi ilk 1-7 gün 80-100 IU/dl,sonraki günlerde (8-21) 50 IU/dl olmalıdır.Akut dönem tedavisi sonrası kanama tekrarlanmasını önlemek için en az 6 ay sekonder profilaksi (faktör VIII 20-40 IU/kg,gün aşırı olacak şekilde) verilmelidir.

## P27- HER YÖNÜYLE ZOR BİR VAKA: APCC PROFİLKASISI ALTINDA CİDDİ KANAMALARI OLAN HEMOFİLİ VAKASI

**Buğra Sağlam<sup>1</sup>, Pınar Tığlıoğlu<sup>2</sup>, Mesut Tığlıoğlu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği,, <sup>2</sup>Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

**Amaç:** Hemofili a X'e bağlı kalıtım gösteren hayati öneme haiz kanamalarla seyredabilen bir koagülasyon bozukluğudur. Hemofilinin takip ve tedavisine de ise inhibitör gelişimi başlı başına ayrı bir zorluktur. İnhibitör gelişimi faktör işlevine müdahale eden nötralizan antikordur. Hemofili a ve b'de infüze edilen faktörlere karşı gelişmiş allo-antikordur. Genel popülasyonda da hemofilik bireylerde de pıhtılaşma faktörlerine karşı nötralizan olmayan antikordur görülebilmektedir (1-3). Sizlere literatüre katkısı olacağına inandığımız inhibitörlü hemofili a hastasını sunuyoruz.

**Bulgu:** 18 yaşını yeni doldurmuş olan mülteci bir erkek hasta acil servise karın ağrısı halsizlik şikâyeti ile başvurdu. Başvurusunda aPCC (Feiba®) tedavisi altında olduğu öğrenilen daha önce hastanemize başvurusu olmayan ve mülteci olması nedeniyle kayıtlarına ulaşamayan hastanın batın görüntülemesi yapılması sonrasında psoas kanaması (resim-1) ve hemoglobinin 6.8g/dl olarak görülmesi sonrasında hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Hastanın yatışı ile faktör düzeyi örnekleri alındı inhibitör düzeyi il genelinde çalışmıyor olması nedeniyle sadece karışım testi yapılarak aPTT'de düzelme olmaması nedeniyle inhibitör varlığı doğrulanabildi (F VIII: %0,5 aPTT 0.sa:66,4sn, 1.sa: 76,9sn, 2.sa: 79sn). Hastanemizde bulunan eptocog- α (NovoSeven®) 90µg/kg dozunda öncelikle 2h ara ile başlandı. Takiplerinde tedavi aralıkları artırılarak devam edildi toplam 10 gün boyunca tedavi uygulanarak kanaması kontrol altına alındı. Tedavi ve takip amacıyla mutlak gerekli olan faktör inhibitör düzeyi çalışılabilirliğinde 7BU olarak sonuçlandı. Mülteci olması nedeniyle anamnezi ve tıbbi geçmişi ayrıntılı alınamasa da hastanın birden fazla psoas kanamaları olması ve son birkaçının profilaksi altında olması nedeniyle endikasyon dışı onam alınarak hafta 3 gün 90µg/kg dozunda eptocog- α (NovoSeven®) profilaksisi başlanarak tedaviye devam edildi.

**Sonuç:** Hemofili takip ve tedavisi özen isteyen tek elden yakın takip gerektiren bir hastalık olmasına karşın var olan sosyo-ekonomik ve toplumsal değişimler bu takip ve tedaviler çok daha güç hale getirmektedir. İlaçlara, laboratuvar imkanlarına ulaşım sağlıklı tıbbi kayıtlar varlığı bu tedavi takibin vazgeçilmez bir parçasıdır. İnhibitör gelişimi hemofilik bireylerin takibinde her zaman aklımızda tutulması gerektiği gibi laboratuvar imkanlarına ulaşabilmek için sağlık otoritelerini de her zaman bilgilendirmek, bilinçlendirmek gerekiyor.

## P28- HEMOFİLİ TANILI OLGULARDA İNTRAMUSKULER ENJEKSİYON SONRASI GELİŞEN GLUTEAL HEMATOMLAR VE YÖNETİMİ

Tuğba Mermer<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>,Tural Pashayev<sup>2</sup>,Zuhal Demirci<sup>3</sup>,Güray Saydam<sup>2</sup>,  
Fahri Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi

**Amaç:** Hemofili A ve B sırasıyla Faktör VIII (FVIII) ve Faktör IX (FIX) eksikliğine bağlı gelişen kanama bozukluğudur. Hemofili hastaları genellikle erken çocukluk döneminde spontan veya travmatik ekimozlar, eklem/kas içi kanamalarla başvururlar. Hemofili tanısı konulmadan önce veya uygun profilaksi uygulanmaksızın kontrolsüzce yapılan intramuskuler (IM) enjeksiyonlar major kanamalara ve kas içi hematoma neden olmaktadır. Yazımızda IM enjeksiyon gibi invaziv işlemlerin hemofili hastalarında nasıl komplikasyonlara yol açabileceğine dikkat çekmek istedik.

**Yöntem:** IM enjeksiyon sonrası gluteal bölgede gelişen hematoma nedeniyle izlenen hemofili A tanılı 3 hasta ve hemofili B tanılı 1 hasta sunulmuştur.

**Bulgu :** Olgu-1. 37 yaşındayken varis operasyonu öncesi yapılan değerlendirmede FVIII %4.9 (orta) saptanarak hemofili A tanısı alan hasta; 2021 yılı Ocak ayında (50 yaşında) düşme, bel ağrısı nedeniyle acil servise başvurduğunda intramuskuler analjezik uygulanmış. Bir hafta sonra gluteal bölgede ekimoz ile başvurdu; sağ gluteal bölgede 4x5 cm boyutlarında palpable hematoma saptanan hastaya hedef faktör düzeyi %40-60 olacak şekilde 3 gün süresince faktör replasmanı yapıldı. Takipte hematoma geriledi. Olgu-2. Hemofili A tanısıyla takipli 62 yaşındaki erkek hasta Aralık 2021' de rutin kontrole geldiğinde sağ gluteal bölgede ele gelen kitle saptandı. Ultrasonografide (USG) sağ gluteal bölge kas içinde derin yerleşimli 52x40 mm heterojen hipoekoik lezyon saptandı. Hastanın 3 hafta önce, her iki gluteal bölgeye IM enjeksiyon yapıldığı öğrenildi. Bakılan FVIII düzeyi %5,1 ve FVIII inhibitörü negatif saptandı. FVIII düzeyi %40-60 aralığı hedeflenerek 3 gün süresince 12 saat aralıklarla FVIII tedavisi uygulandı. Bir ay sonraki kontrolde halen gluteal bölgede şişlik izlenince tekrar USG yapıldı ve gluteal kas grubu içinde 32x30 mm boyutlarında heterojen; nekrotik iç yapıda, periferi düzensiz kapsüllü apse ile uyumlu lezyon saptandı. Uygun doz ve sürede faktör tedavisi verilerek hastaya apse drenaj operasyonu uygulandı. Olgu-3. İnhibitör pozitif (18 BU/ml) hemofili A nedeniyle izlemde olan 60 yaşındaki erkek hasta, IM ilaç uygulaması sonrası sağ bacağına ve belde ağrı ile başvurdu. Fizik muayenesinde düşük ayak ve gluteal ekimoz saptandı. Çekilen bilgisayarlı tomografide (BT) sağ gluteal bölgede cilt altı hemorajik vasıflı sıvı kolleksiyonu izlendi. İnhibitör varlığı bilinen olguda aktive Protrombin Kompleks Konsantresi (aPCC) 12 saat arayla uygulandı. Tedavinin 3. gününde yakınmaları belirgin olarak azaldı ve nörolojik bulgusu kayboldu Olgu-4.. Hemofili B tanısı ile izlenen 37 yaşında erkek hasta belinden bacağına doğru uzayan ağrı nedeni ile değerlendirildi. Hemartroz nedeni ile immobil olan hastaya acil servis başvurusunda IM analjezik uygulandığı öğrenildi. Çekilen BT' de solda psoas kasının arkasında 152X106 mm boyutunda heterojen kitle görünümü ve gluteal bölgede yaklaşık 102X58 mm boyutunda psödotümör izlenimi veren lezyon görüntülendi. Hastaya 3 gün boyunca hedef düzey %80 olacak şekilde FIX tedavisi başlandı ve profilaktik faktör tedavisine geçildi. İzlemde hematoma bölgesinden cilde fistül şeklinde drenaj ve apse oluşması üzerine opere edildi. Sol uyluk mediyalinde halen yaklaşık 4 cm boyutunda kronik hematoma bulunan hasta hematoma komplikasyonlarıyla genel cerrahi ve hematoloji tarafından izlenmiştir.

**Sonuç:** Hemofili hastaları spontan veya travmatik kanamalara yatkındırlar; IM enjeksiyonlar major kas içi hematoma sebepleri olabilir. Hematoma ilişkili komplikasyonların yönetilmesi, hemofili hastalarında girişimsel işlemlerin yapılması daha güç olduğu için zordur ve multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Hemofili hastalarında IM enjeksiyondan olabildiğince kaçınılmalı ve mutlak yapılması gereken durumlarda profilaktik faktör tedavisi verilmelidir.

## P29- KANAMA BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA COVID-19 AŞILANMA SIKLIĞININ VE AŞI İLİŞKİLİ KANAMA DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Zuhal Demirci<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>, Ajda Güneş<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>1</sup>, Fahri Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, İzmir, Türkiye

**Amaç:** 2019 yılında başlayan ve dünya genelinde pandemiye yol açan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARSCoV-2), Dünya Sağlık Örgütü tarafından Covid-19 olarak adlandırılmıştır. Ateş, öksürük ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu bulguları ile seyreden Covid-19 enfeksiyonunda yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) tablosu gelişimi, morbidite ve mortaliteye neden olan en önemli tablodur. Ocak 2021' den itibaren ülkemizde covid-19' a karşı aşılama programına başlanmıştır. İntramuskuler olarak uygulanan aşı işlemi sırasında ve sonrasında faktör eksikliği bulunan hastalarda aşı yerinde veya sistemik kanama bulgularının ve aşı öncesi profilaktik faktör replasman uygulamalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2021 yılı içerisinde Ege Erişkin Hemofili ve tromboz merkezine başvuran hemofili A ve B, von willbrand hastalığı (vWH) ve diğer faktör eksiklikleri olan hastaların covid aşılama durumları sorulmuştur. Aşı uygulaması sırasında ve sonrasında gelişen kanama durumları kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların aşı uygulamasından önce aldıkları faktör doz ve uygulama süreleri kaydedilmiştir. Bu veriler retrospektif olarak değerlendirilmiş olup SPSS ile analiz edilmiştir.

**Bulgu :** Çalışmamıza dahil edilen 114 hastanın medyan yaşı 39,5 (dağılım aralığı: 20- 71). Hastaların %69.3' ü hemofili A % 14.0' ı hemofili B, %6.1 i vWH ve %10.5' i diğer faktör eksiklikleri tanısı takip edilmektedir. Hemofili hastalarını (A ve B) % 16.8 i hafif, % 17,9 u orta ve %65.3 ü ağır hemofili grubundadır ve %71.9 2 u profilaksi tedavisi almaktadır. Hastaların % 87.7' si covid-19' a karşı en az bir doz aşı yaptırmıştır. mRNA aşısı olanların %26.7' si 3 doz, %60.5' i 2 doz ve %12,8' i 1 doz aşı yaptırmışken bu oranlar sinovac aşısı olanlarda sırasıyla % 34,5 ; % 62.1 ; % 3.4' dür. Hem mRNA hem de sinovac olan hastalar %13.2 (n:15) dir. Hastalardan 14' ü (%12.3) herhangi bir aşı yaptırmamıştır. Hastaların %52.5' inde kol ağrısı, %6.12 inde aşı yerinde şişlik, %4' ünde ekimoz izlenmiştir. 51 (%47.7) hasta profilaksi aldığı için aşı öncesi ek faktör yaptırmamışken hastaların %22' si aşı öncesi faktör uygulamıştır. Yaş gruplarına göre aşılama sıklığı karşılaştırıldığında 65 yaş üzeri tüm hastalar (n:10) aşılanmıştır, 50-64 yaş aralığında (n:22) olan hastaların %9' u aşı olmamış 31-50 yaş aralığında olan 59 hastanın %5' i aşı olmamışken 30 yaş altı hastaların %39,1' i hiç aşı olmamıştır (p<0.05).

**Sonuç:** Faktör eksikliklerine bağlı kanama bozukluğu olan bireylerdeki covid-19 aşılama sıklığının değerlendirildiği çalışmamızda diğer yaş grupları ile kıyaslandığında 30 yaş altındaki hastaların covid-19' a karşı aşılama sıklığının daha az olduğu görülmüştür. Hemofili hastaları çoğu zaman kanama endişesi ile invaziv işlemlerden sakınmaktadır. Ancak hastaların büyük bir çoğunluğunda komplikasyonsuz ya da hafif, yönetilebilir komplikasyonlar ile aşılama yapıldığı gösterilmiştir.

## P30- İLERİ YAŞTA HAYATI TEHDİT EDEN TEKRARLAYICI ANJİYODİSPLAZİK GASTROİNTESTİNAL KANAMA İLE TANI ALAN VWF EKSİKLİĞİ OLGUSU

**Ece Vural<sup>1</sup>, Ünal Ataş<sup>1</sup>, F. Nurcan Alhan<sup>1</sup>, Utku İltar<sup>1</sup>, Orhan Kemal Yücel<sup>1</sup>, Ozan Salim<sup>1</sup>, Levent Ündar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Vasküler malformasyon ile von Willebrand Hastalığı (vWH) ilişkisi ilk defa 1960 yılında burunlarında telenjektaziler tarif eden bir grup hastanın farkedilmesi ile bildirilmiştir. Sonrasında gastrointestinal sistem, tırnak yatağı, prostat ve ciltte anjiyodisplaziler ile prezente olan vakalar da literatürde bildirilmiştir. vWH ilişkili olduğu düşünülen anjiyodisplazi patogenezinde hipoksi ile indüklenen faktör (HIF-1 $\alpha$ ) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Yazımızda, ileri yaşta tekrarlayıcı hayati tehdit eden gastrointestinal sistem (GIS) kanamaları başvuru sonrasında tanı alan bir vWH hastası sunulmuştur.

**Bulgu:** Bazıları hayati tehdit edici olan yaklaşık 15 defa anjiyodisplazi kaynaklı GIS kanama öyküsü bulunan 58 yaşında bir erkek hasta olası kanama bozuklukları nedeniyle hematoloji kliniğimize yönlendirilmiş. Çocukluk çağında kanama öyküsü olmayan hastanın erişkin yaşta geçirdiği pilonidal sinüs operasyonu sonrası ek müdahale gereken kanama sorunu olduğu ve dış çekimi işlemlerinde kanamasının uzadığı öğrenildi. Son 15 yılda aralıklı vasküler malformasyon kaynaklı GIS kanamaları olduğu ve bu nedenle defalarca kriyoterapi uygulandığı öğrenildi. Kendisi gibi kanama problemi yaşayan bir aile bireyi yoktu. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 9,8 gr/dL, lökosit: 6740/mm<sup>3</sup>, trombosit: 264000/mm<sup>3</sup>, PTZ: 13,4 ve APTZ: 40,5 saniye olarak bulundu. Biyokimyasal parametreleri normal saptandı. APTZ karışım testinde 0 ve 2. saatte yeterli düzelme izlendi. Öncelikle faktör eksikliği olduğu düşünülen hastanın faktör 8 düzeyi %7 idi ve faktör 8 inhibitörü saptanmadı. Anjiyodisplazi varlığıyla birlikte faktör 8 eksikliği saptanan hasta vWH açısından da araştırıldı. von Willebrand faktör (vWF) antijen düzeyi %5 ve ristosetin kofaktör düzeyi <%5 olarak saptandı. Hastaya tip 3 vWH tanısı konuldu. Hastaya vWF içeriği yüksek olan faktör 8 preparatı ile haftanın 3 gününde olacak şekilde profilaksi başlandı. Yaklaşık 4 ay kadar profilaksi altında takip edilen hastanın yeniden GIS kanama öyküsü olmadı ve hemoglobin düzeyi 13,4 gr/dL'ye kadar yükseldi. Hastada uzun zamandır olan görme bozukluğu bilateral santral seröz koryoretinopatiye bağlandı. Mevcut bulguların da vasküler malformasyonlar kaynaklı olduğu düşünülerek anti-anjiyogenez amaçlı hastaya talidomid, lenalidomid ya da bevacizumab gibi bir ajan başlanması düşünüldü. Ancak 4 ay profilaksi altında kanaması olmaması ve retinopatilerin iyileşmekte olması nedeniyle bu tedaviler ertelendi. Kendi isteği ile 5. ayda profilaksi uygulamasını bırakan hasta yeniden burun kanaması ile acil servise başvurdu. Aynı preparat ile kanaması kontrol altına alınan hastanın rutin profilaksi programına yeniden başlandı.

**Sonuç:** vWH ile birliktelik gösteren anjiyodisplazilere bağlı GIS kanamaların şiddeti ve ağırlığı yaşla birlikte artmaktadır. Endoskopik işlemler geçici düzelme sağlasa da etkin ve altta yatan nedene yönelik tedaviler esastır. Akut kanamada VWF replasmanı etkindir ancak profilaksiler kanamaları önlemede yetersiz kalabilir. Yalnızca serum vWF düzeyleri değil, kanama kontrolünde görevli olan endotel, trombositler ve subendotelial matriks gibi bazı elemanlardaki vWF düzeyleri de kanama kontrolünde önemlidir. Olgumuzda profilaksi altında 4 ay boyunca kanama gözlenmemiş ve koryoretinit tablosu gerilemiştir; yan etki profilleri göz önüne alınan anti-anjiyogenezis özelliği olan talidomid ve yüksek doz atorvastatin gibi ajanların kullanımı şimdilik düşünülmemiştir. Kanama problemleri olan hastamızda antiagregan/antikoagulan profilaksisi gerektiren talidomidin kullanımı daha riskli bulunarak mevcut profilaksiyle takibine devam edilmiştir. Beklenenden fazla, tekrarlayıcı kanamaları olan anjiyodisplazi saptanmış hastalarda vWH akılda tutulmalı ve tanı konulan hastalara uygun profilaksi ya da anti-anjiyogenik tedavi uygulamaları düşünülmelidir.

## P31- İNTRAKRANİYAL KANAMA İLE İLERİ YAŞTA TANI ALAN HEMOFİLİ B OLGUSU

Ünal Ataş<sup>1</sup>, Ece Vural<sup>1</sup>, F. Nurcan Alhan<sup>1</sup>, Utku İltar<sup>1</sup>, Orhan Kemal Yücel<sup>1</sup>, Ozan Salim<sup>1</sup>,  
Levent Ündar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Hemofili B, X'e bağlı kalıtılan, çoğunlukla erkekleri etkileyen genetik bir faktör eksikliği hastalığıdır. Sıklığı 15,000-30,000 doğumda 1'dir ve bunların yarısına yakını ciddi faktör eksikliği ile erken yaşta tanı alır. Erken yaşta tanı alan vakalarda uzun dönemde gelişen geç komplikasyonlara bağlı morbiditeler önem kazanırken, geç dönemde hayatı tehdit edici kanamalarla tanı alan vakalarda bu beklenmedik kanamalar ciddi sonuçlar doğurabilir. Yazıda 47 yaşında intrakranyal kanama ile tanı alan bir hemofili B vakasını sunmayı amaçladık.

**Bulgu:** 47 yaşında bilinen ek bir hastalığı olmayan bir erkek hasta 2 gün içerisinde gelişen baş ağrısı ve bilinç kaybı ile acil servise başvurdu. Travma öyküsü olmayan hastanın görüntülemelerinde sağ frontal lobda bir hematoma alanı ve çevresinde parankimal kanama alanları, sağ paryetal ve oksipital alanda da yaygın epidural kanama sahaları tespit edildi. Dekompresyon cerrahisi yapılması planlanan hastanın preoperatif laboratuvar tetkiklerinde hemoglobini 15,6 g/dl, lökosit sayısı 11,4×10<sup>9</sup>/L, trombosit sayısı 350×10<sup>9</sup>/L, PTZ 11 ve APTZ 46 saniyeydi. Tekrarlanan tetkiklerinde APTZ yüksekliği doğrulanan hastadan yapılan karışım testleri faktör eksikliği lehineydi. Herhangi bir ilaç ya da madde kullanmayan, daha önce anormal kanama öyküsü olmayan hastanın 2 teyze çocuğundan birinin erken yaşta hemofili A tanısı aldığı, diğerinin ise 20 yaşından sonra diş çekimi sonrası anormal kanama ile hemofili B tanısı aldığı öğrenildi. Acil operasyon planı olan hastadan faktör düzeyleri gönderildi ve hasta taze donmuş plazma ve rekombinant faktör 7a eşliğinde operasyona alındı. Faktör 9 düzeyi %6 ve faktör inhibitörü negatif saptanan hastada diğer faktör ve von Willebrand antijen düzeyleri normaldi. Hastaya postoperatif faktör 9 konsantrasi uygulamaları ile hedeflenen faktör düzeylerine ulaşıldı ve kanama kontrolü başarı ile sağlandı. Faktör 9 profilaksisi ile devam edilen hastaya, bir ay sonra sütür hattından yeniden bir kanamanın olması üzerine ek operasyon planlandı. Perioperatif hedef düzeylerine uygun faktör uygulamaları yapıldı ve operasyon başarıyla tamamlandı. Hayatı tehdit eden kanama ile başvurmuş ve ileri yaşta tanı almış hemofili B hastamız hala kliniğimizde profilaksi altında sekelsiz olarak izlenmektedir.

**Sonuç:** Hemofililerde genellikle tanı, yaşamın ilk yıllarında konulmaktadır. Tanı yaşını belirlemeye yönelik yapılmış 13,399 kişilik bir çalışmada ortalama olarak hafif, orta ve ağır hemofililerde ortalama tanı yaşları sırasıyla 1,8 ve 36 ay olarak bildirilmiştir. Aksine 10 kişiden oluşan hafif hemofililerle yapılmış bir çalışmada ise yaş aralığı 14-62 yaş olarak bildirilmiştir ve üçte biri hayatı boyunca ya hiç kanamamış ya da travma/cerrahi benzeri indükleyici faktörler neticesinde kanama geçirmiştir. Faktör düzeyleri %30-40'ın altına düşmeden APTZ'yi uzatmadığı bilinmeli ve minimal uzamaların bile bu nedenle hayatı tehdit edici kanamalara neden olabileceği gözününe alınmalıdır. Olgumuz daha önce sünnet ve diş çekimi gibi operasyonlara rağmen kanama geçirmemiş ancak travma olmaksızın spontan intrakranyal kanama ile prezente olmuştur. Hemofilili hastalarda intrakranyal kanama için risk faktörleri; travma, ağır hemofili varlığı, inhibitör pozitifliği, yaşın 50'nin üzerinde olması ve insan immünyetmezlik virusu (HIV) sayılabilir. Ancak, literatürde hemofili hastalarında spontan kanamaların travma ile ilişkili olanlardan daha sık olduğu gösterilmiştir. Profilaksi ile kanamanın azaldığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Olgumuz bu risk faktörlerinden hiç birini taşımamakla birlikte, bir defa da olsa hayatı tehdit eden kanama öyküsü nedeniyle profilaksi altında izlenmektedir.

## P32- TEK AJAN STEROİD TEDAVİSİNDEN YARAR GÖREN BİR KAZANILMIŞ HEMOFİLİ A OLGUSU

**Utku İltar<sup>1</sup>, Ece Vural<sup>1</sup>, Ünal Ataş<sup>1</sup>, F. Nurcan Alhan<sup>1</sup>, Orhan Kemal Yücel<sup>1</sup>, Ozan Salim<sup>1</sup>, Levent Ündar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Kazanılmış pıhtılaşma faktör inhibitörleri, faktörlerin aktivitesini inhibe etmek ya da klirensini artırtmak yoluyla kanamalara neden olabilirler. Genellikle bu durumdan otoreaktif CD4+ T lenfositler sorumlu tutulur. Postpartum dönem, sistemik romatizmal hastalıklar, maligniteler, fenitoin ve fludarabin gibi bazı ilaçlar bu tabloya neden olabilir. Hayatı tehdit eden kanamalara neden olabileceğinden hızla tespit edilip acil müdahale gerektiren bir antite olarak akılda tutulmalıdır. Bu yazıda 85 yaşında hayatı tehdit eden kanama ile kazanılmış hemofili A tanısı alarak steroidden belirgin fayda gören bir olgu tartışılacaktır.

**Bulgu:** Kazanılmış pıhtılaşma faktör inhibitörleri, faktörlerin aktivitesini inhibe etmek ya da klirensini artırtmak yoluyla kanamalara neden olabilirler. Genellikle bu durumdan otoreaktif CD4+ T lenfositler sorumlu tutulur. Postpartum dönem, sistemik romatizmal hastalıklar, maligniteler, fenitoin ve fludarabin gibi bazı ilaçlar bu tabloya neden olabilir. Hayatı tehdit eden kanamalara neden olabileceğinden hızla tespit edilip acil müdahale gerektiren bir antite olarak akılda tutulmalıdır. Bu yazıda 85 yaşında hayatı tehdit eden kanama ile kazanılmış hemofili A tanısı alarak steroidden belirgin fayda gören bir olgu tartışılacaktır.

**Sonuç:** Yüksek titreli inhibitörü olan vakalarda kanama tedavisi standart olarak bypass edici ajanlar rekombinant FVIIa (rFVIIa) ya da aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) ile yapılmakta olup, olgumuzdaki kanama bu tedaviyle başarıyla kontrol altına alınmıştır. Uluslararası AHA (acquired hemophilia A) 2020 rehberinde immünsupresif tedaviler F8 düzeyi ve inhibitör titresine göre biçimlendirilmiştir. Buna göre F8>%1 ve inhibitörü <%20 BU/ml olan vakalarda 3-4 hafta yalnızca steroid önerilirken faktör düzeyinin %1'den daha az ve inhibitörünün 20 BU/ml'den yüksek olduğu durumlarda steroidin siklofosamid ya da rituximab ile kombinasyonu önerilmektedir. EACH-2 verileri kombinasyon tedavisinin remisyona ulaşma süresini kısalttığını gösterse de Birleşik Krallık sürveys çalışması bunu desteklememiştir. GTH-AH 01/2010 çalışmasında 23 hastanın faktör 8 ve inhibitör düzeylerinde düzelme olsa da tek ajan steroid ile ilk 3 haftada kısmi remisyona sağlanamadığı ve ortalama 29 gün sonra kısmi remisyona ulaşıldığı bildirilmiştir. Önceki kazanılmış inhibitörlü olgularımızdan farklı olarak bu olgumuzda tek ajan steroid tedavisiyle dramatik şekilde klinik ve laboratuvar tam remisyona sağlanmıştır.

## P33- GEBELİKTE FAKTÖR X EKSİKLİĞİ PROFİLAKTİK TEDAVİ VE YÖNETİMİ

**Merve Gökçen Polat<sup>1</sup>,Kemal Aygün<sup>1</sup>,Emel Merve Yenihayat<sup>1</sup>,Hayrunnisa Albayrak<sup>1</sup>,Haşim Atakan Erol<sup>1</sup>,Sinan Mersin<sup>1</sup>,Serkan Ünal<sup>1</sup>,Ayfer Gedük<sup>1</sup>,Özgür Mehtap<sup>1</sup>,Pınar Tarkun<sup>1</sup>, Abdullah Hacihanefioğlu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Hastanesi

**Amaç:** Pıhtılaşma sürecinde ortak yolun ilk enzimi olan Faktör X'un (FX) eksikliği nadir görülen ancak özellikle ağır formları yaşamı tehdit eden kanamalara yol açabilen bir kanama bozukluğudur. Konjenital formu, otozomal resesif kalıttır ve insidansı 1:1000000'dir. FX eksikliği düzeyi ile kanama bozukluğunun ciddiyeti arasında her zaman doğrudan bir ilişki olmasa da düşük FX düzeyleri genellikle hemorajik komplikasyonlar için daha yüksek bir risk oluşturur.

**Yöntem:** FX eksikliği, düşük, erken doğum ve gebelik döneminde kanama gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. FX eksikliği saptanan gebelerin takip ve tedavi protokolleri üzerinde tam bir fikir birliği yoktur. Olgumuzda FX eksikliği ile takip edilen gebe hastamızın profilaksi tedavisi ve klinik izleminden bahsedeceğiz.

**Bulgu:** Pediatrik dönemde tekrarlayan burun kanaması şikayeti ile tetkik edilirken izole konjenital FX eksikliği tanısı konan 19 yaşındaki hasta (FX seviyesi tanı anında <%1) bir yıl öncesine kadar sadece gerekli durumlarda taze donmuş plazma (TDP) replasman tedavisi almış. Son bir senedir menoraji ve dişeti kanamalarında artış olması nedeni ile protrombin kompleks konsantresi (PCC) (Faktör II,VII,IX,X) ile haftada 1500 IU profilaksi başlanmış (Kilo : 50 kg ).Pediatrik takibi biten hasta erişkin hematoloji kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde; özellik yoktu. Soy geçmişinde; anne-baba akraba evliliği yapmıştı.İzlemde haftalık profilaksilerine devam edildi. Kanama ya da başka bir komplikasyon oluşmadı. Daha önce gebelik planlaması halinde risklerle ilgili bilgi verilmesine rağmen, hastamız takiplere ara verdiği bir dönemde 15 haftalık gebe iken tekrar başvurdu. Bu süreçte PCC profilaksisini son 2 hafta aksatmakla birlikte çoğunlukla aldığı öğrenildi. Bu süreçte birkaç kez diş eti kanaması dışında şikayeti olmamıştı. Yapılan FM 'de tüm sistemler normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar bulguları; PTT 69sn (11,5-15,5 sn), APTT 53,7 sn (26,5-40) ve FX kan düzeyinin <%2 olması dışında normal sınırlar içindeydi. Obstetrik USG'de Fetal bulgular ve gelişimi normaldi.İlk trimesterde bir komplikasyon gelişmemişti. PCC tedavisi kesilerek 15 ml /kg dozunda haftada 2 gün TDP replasmanı yapıldı. Hasta gebeliği boyunca haftalık düzenli gebelik muayenesi dışında PTT, aPTT ve Faktör X düzeyleri ile takip edilerek TDP dozu ayarlandı. Hastamız 19. Gebelik haftasında, komplikasyonsuz takip edilmektedir.

**Sonuç:** Hemostazın sağlanması için gereken FX miktarı bilinmemektedir, ancak>%10 düzeylerinin yeterli olduğu düşünülmektedir. Gebelik ve doğum sırasında, FX eksikliği olan kadınlar kanamaya daha duyarlıdır. Sağlıklı kadınlarda FX, normal gebelik sırasında giderek artar. FX seviyeleri 12–30. gebelik haftalarında ve doğumdan sonra yaklaşık 6. günde zirve yaparak postpartum 6 hafta içinde gebelik öncesi değerlere geri döner. Her ne kadar gebelik süresince FX düzeylerinin yükselmesi beklense de ciddi FX eksikliği olan ve daha önce gebelik komplikasyonu yaşamış kişilerde gebelik boyunca faktör yerine koyma tedavisi önemlidir. Rekombinan FX konsantreleri, PCC ve TDP tedavileri profilakside kullanılabilir. Ancak bu tedavilerin tromboz riski yaratabileceği akılda tutulmalı, özellikle de FX dışındaki pıhtılaşma faktörlerini de içeren PCC kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Olgumuzda ilk trimesterde PCC ile FX seviyelerinde bir artış saptamadık. Fakat tromboz riski nedeniyle TDP replasmanına geçiş yaptık. Bununla birlikte ilk trimester için PCC profilaksisinin bizim vakamız açısından güvenli bir seçenek olduğunu gözlemledik. Sonuç olarak literatürdeki sınırlı bilgiler doğrultusunda Faktör X eksikliği olan her gebenin kendine özgü bir klinik seyri vardır ve bireysel olarak yönetilmeli, yakın takip edilmeli ve profilaksinin önemli olduğu unutulmamalıdır.



## P34- VON WILLEBRAND HASTALIĞINDA MAJOR OPERASYONA HAZIRLIK VE POSTOP TEDAVİ YAKLAŞIMI

**Didem Koca<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>, Zuhale Demirci<sup>2</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ege Erişkin Hemofili Ve Tromboz Merkezi

**Amaç:** Von Willebrand hastalığı (vWh), von Willebrand faktörünün (vWf) eksikliği veya fonksiyon bozukluklarına bağlı görülen otozomal geçişli ve en sık görülen kanama bozukluğudur. vWf, plateletlerin endotel altı dokuya adezyonunu ve trombüs oluşturmaya sağlayan, ayrıca faktör VIII için taşıyıcı görevi yapan bir proteindir. vWh olan bireylerde trombüs oluşumu bozulduğu için özellikle mukozal yüzeylerde minor travmalarla kanamalar olur. vWh alttaki moleküler bozukluğa göre önce Tip-1 vWh, Tip-2 vWh ve Tip-3 vWh olmak üzere 3 ana tipe sınıflandırılır. Tip 1 vWh : Normal vWf'nün kısmi eksikliği , Tip 2 vWh : Normal vWf'nün tam eksikliği , Tip 3 vWh: vWf'nün yapısal anormalliklerine bağlı (kalitatif) bozuklukları ile görülmektedir ve 4 ayrı alt tipi vardır. vWh tedavisi, vWf ve Faktör VIII (FVIII) düzeyine göre ve klinik bulgulara göre değişmektedir. vWh olan hastamızda major operasyon öncesi/sonrası vWf+FVIII uygulamasının önemine değinilmesi amaçlanmıştır. Tip 1 vWf eksikliği olan bir hastada servikal disk operasyonu öncesinde profilaktik faktör replasman tedavisi ve postop tedavi süreci retrospektif olarak anlatılmıştır.

**Yöntem:** Ege Üniversitesi Hastanesi Hematoloji/Erişkin Hemofili ve Tromboz polikliniğinde takipli bir hasta olgusu kullanılmıştır.

**Bulgu:** Hemoptizi nedeni ile araştırılırken merkezimize yönlendirilen 37 yaşında kadın hasta değerlendirildi. Hastanın kanama skorunun hesaplanması için yapılan sorgulamada, 12 yaşında itibaren hipermenoresi olduğu, diş çekimi sonrasında yaklaşık 1 hafta devam eden kanamalar olduğu ve normal vajinal doğum sonrasında 3-4 ay boyunca vajinal kanamasının olduğu öğrenildi. Yaklaşık 10 yıldır ayda en az 8-10 kez olan hemoptizi ve epistaksis yakınmaları var. Kanama skoru yüksek olan hastanın laboratuvar incelemelerinde FVIII:%38, vWf Ag:%66.2, RiCof:%50.2 Trombosit:257000, PZ:12.1 saniye(sn), APTZ:35.5 sn olarak izlenmiştir. Hastaya tip 1 vWH tanısı konularak menstrüel döngüde ve kanama durumlarında traneksamik asit ile birlikte vWf+FVIII içeren preparatlar verilerek izleme alındı. Hastamız 47 yaşında iken servikal 5-6 diskinde protüzyon saptanması üzerine beyin cerrahisi tarafından operasyon planlandı. Hastaya operasyon öncesinde hedef faktör düzeyi %100 olacak şekilde operasyon öncesi vWf+FVIII içeren preparat 2500 ünite, 12 saat sonra 1500 ünite, operasyon sonrası 1. ve 2. günde sabah akşam 1000 ünite olarak uygulanmış ve kanama ilişkili komplikasyon izlenmemiştir. Postop 1 hafta daha hedef düzey %40-60 olacak şekilde profilaktik faktör replasmanına devam edilmiştir.

**Sonuç:** vWf eksikliği olan hastalar kanama takibi açısından aralıklı izlenmekte olup kanama bulgularına üzerine tedavi sıklığı ve dozu düzenlenmektedir. Tip1 vWh' nin görece olarak daha az ve hafif kanamalarla seyrettiği bildirilmiş olsa da hastamızda olduğu gibi sık kanamaların görüldüğü vakalar da mevcuttur. Bu hastalarda özellikle girişimsel işlemlerin planlı bir şekilde yeterli doz ve sürede faktör replasman tedavileri ile yapılması önemlidir.

## P35- HEMOFİLİ TANILI HASTADA MALİGNİTE SAPTANMASI VE SONRASINDA TEDAVİ SÜRECİNİN YÖNETİMİ

**Özgür Aydın<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>, Tural Pashayev<sup>2</sup>, Zuhale Demirci<sup>3</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi

**Amaç:** Hemofili A, Faktör VIII' in eksikliği sonucu ortaya çıkan kanama bozukluğudur. Çoğunlukla hemartroz ve hematomların görülmesi ile erken çocukluk çağında tanı konulur. Faktör replasman tedavilerinin henüz kullanıma girmediği yıllarda hemofili hastalarının büyük çoğunlukla 2. veya 3. Dekattan önce kanamalar sebebi ile hayatını kaybederken günümüzde hemofili hastalarının beklenen yaşam süresi normal bireyler ile aynıdır. Hemofilik bireylerin daha uzun yaşaması ile birlikte bu hastalarda yaşa bağlı komplikasyonların sıklığında da artış görülmektedir. Kanser sıklığı yaşla birlikte hemofili hastalarında artmakta ve bu hastalarda da kanser taramalarının yapılması gereklidir. Ayrıca hemofili hastalarında bu süreçte tanıya giderken girişimsel prosedürler (endoskopi-kolonoskopi), majör cerrahi girişimler ve tedavide radyoterapiye sekonder komplikasyonları önlemede profilaksinin ne denli önemli olduğunu olgumuzda sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** İleri yaş erkek bireyde saptanan demir eksikliği sonucu incelemelerde malignite tanısı alan hastanın tedavi süreci ve majör cerrahi işlem öncesinde faktör replasman tedavisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir

**Bulgu:** Hemofili A tanılı 66 yaşında erkek hastada, rutin kontrolleri sırasında demir eksikliği anemisi saptanıyor. Aktif olarak kanaması olmayan hastanın rutinlerinde aPTZ uzun (aPTZ 39, normal aralık 22-31s), PTZ:11.5 s, INR 1, trombosit sayısı 440.000 //µL ve hemoglobin 10 g/dl ve ferritin düzeyi 3 olarak ölçüldü. Hastanın Faktör VIII düzeyi %5,6 ve faktör VII inhibitör < 0,6 BU/ml olarak bulundu. Endoskopi-kolonoskopi planlanan hastaya hedef düzey %100 olacak şekilde işlem öncesi 3000 ünite ve 12 saat sonrası 1500 ü, diğer iki gün içinse sabah 1500ü ve akşam 1000ü uygulandı. İşlem sırası ve sonrasında komplikasyon gelişmedi. Kolonoskopide rektosigmoid bileşkeden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi adenokarsinom olarak değerlendirildi. Operasyon öncesi radyoterapi (RT) tedavisi uygun görüldü. Hafif hemofili olduğu için profilaksi tedavisi başlanmayan hastanın bir kez hematokezyası oldu, 3 günlük faktör replasman tedavisi ve traneksamik asit ile kontrol altına alındı. RT sonrası hastaya laparoskopik low anterior rezeksiyon ve ileostomioperasyonu planlandı. Preop hedef düzey %100 olarak hastaya faktör replasmanı yapıldı ilk 3 gün %80; ardından hedef düzey %40-60 olacak şekilde faktör replasman tedavisi 14 güne tamamlandı. Operasyon sırasında ve sonrasında beklenmeyen kanama izlenmedi. Hastaya onkoloji tarafından kapesitabin tedavisi ile izlem altındadır

**Sonuç:** Hemofili hastalarında kanamalara bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir. Ancak bu hastalarda kanama durumu özellikle sorgulanmalı ve özellikle gastrointestinal sistem kanamalarında malignite taramaları mutlaka yapılmalıdır. Yeterli doz ve sürede faktör replasmanı yapılarak bu hastalarda malignitelere yönelik girişimsel işlemler ve kanama komplikasyonları yönetilebilir. Maligniteye bağlı artmış tromboz riskinin yanında uygulanan fazla miktarda faktör tedavisinin de tromboemboliye sebep olabileceği de göz önünde bulundurularak bu hastaların yönetimi deneyimli hekimlerce ve multidisipliner yaklaşım yapılabilen merkezlerde yapılmalıdır

## P36- ÇOCUK HASTADA HEMOFİLİ TANISI KOYMAK HER ZAMAN ZOR MUDUR? OLGU SUNUMU

**Begüm Şirin Koç<sup>1</sup>, Funda Tekkeşin<sup>1</sup>, Ülkü Miray Yıldırım<sup>1</sup>, Selime Aydoğdu<sup>1</sup>, Suar Çakı Kılıç<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği

**Amaç:** Hemofili A, X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hastaların %30'unda aile öyküsü olmadan de novo mutasyon ile hastalık oluşmaktadır. Aile öyküsü olan bebekler, daha hiç kanama yaşamadan, koagülasyon testleri ile erken tanı almaktadır. Aile öyküsü olmayan bebeklerde ise hemofilinin nadir bir hastalık olması sebebiyle tanı güçlükleri ve tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir. Bu olgu da hematolojiden önce genel pediatri, çocuk nöroloji, ortopedi klinikleri tarafından tetkik edilmiş, tanı ve tedavide gecikmeler yaşamış olması nedeniyle sunulmuştur.

**Bulgu:** Yedi aylık erkek bebek, sağ bacadan aşı uygulamasından 3 hafta sonra sağ bacağını oynatmama şikayeti ile dış merkeze götürülmüş. Çocuk doktorunun değerlendirmesi sonucu aşı sonrası sağ bacadaki güç kaybı ve sağ kalçada ekstansiyon kısıtlılığı nedeniyle çocuk nörolojiye yönlendirilmiş. Çocuk nöroloji uzmanı tarafından beyin MR ve kalça MR görüntüleme istenmiş. Beyin MR normal raporlanmış. Sağ kalça ekleminde sıvı saptanması üzerine septik artrit+ nöropati ön tanısıyla hasta ortopediye sevk edilmiş. Ortopedi kliniğinde septik artrit düşünülmüş ve hastadan eklem içi aspirasyon yapılarak kültüre gönderilmiş. Aspirasyonda yoğun hemorajik içerik gelmiş. İşlem sonrası hastanın kalça ekleminde şişlik artması ve takip eden günlerde Hb:5 g/dl ye düşmesi üzerine pt ve aptt kontrolü yapılmış. PT: 14sn ve Aptt:90 sn saptanan hasta yatışının 6.gününde tarafımıza konsülte edildi. Hastaya taze donmuş plazma (TDP) ve eritrosit süspansiyonu verilmesi, plazma öncesi ayrılan kandan faktör VIII, IX, XI, vwf Ag düzeyi çalışılması önerildi. Aynı gün içinde hastanemize yatırıldı. Faktör düzeyleri henüz bilinmediğinden tedavi olarak günde 2 kez TDP, toplam 4 gün boyunca aldı. Hastanın faktör VIII düzeyi: %0.7 saptandı. Hastaya ağır hemofili A tanısı konuldu, ardından hemofili A genetiği gönderildi. Hasta kalça eklemi kanaması sırasında TDP aldığı için plazma kaynaklı faktör VIII konsantrisi ile haftada bir gün 250 IU (40 IU/kg) olarak profilaksi başlandı. 5. faktör uygulama gününde hastada inhibitör negatif iken 10. faktör uygulama bakılan inhibitör titresi 84 BU saptandı. Hastada faktör VIII inhibitör bypass edici ajan (aktive protrombin kompleks konsantrisi, haftada iki gün, 75 IU/kg) ile profilaksiye devam edildi. Profilaksi altında bir kez gluteal kas içine kanaması oldu. Eklem kanaması tekrarlamadı. İnhibitör testi 9 ay sonra negatifleştikten sonra hastanın profilaksi tedavisi rekombinant FVIII konsantrisi ile haftada iki gün, 25 IU/kg olarak düzenlendi. Hasta profilaksi tedavisi altında kanamasız olarak izlenmektedir.

**Sonuç:** Aile öyküsü olmayan hemofili hastalarında eklem içi kanamalar septik artrit ile karışabilmektedir. Olgumuzda olduğu gibi eklem şikayetiyle başvuran tüm küçük çocuklarda, hemofili gibi akla gelmesi zor, nadir kanama bozukluklarının erken tanı alması için pt ve aptt rutin testler içine dahil edilmelidir.

## P37- GLANZMANN TROMBASTENİLİ OLGUDA PREOPERATİF TROMBOSİT TRANSFÜZYONU TEDAVİSİ

**Rabia Yelli<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>,Güray Saydam<sup>2</sup>,Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Glanzmann trombastenisi (GT) trombosit agregasyonu için gerekli olan bir fibrinojen reseptörü trombosit membran glikoproteini IIb/IIIa (integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) niceliksel ve niteliksel kusurunun neden olduğu, milyonda bir insidansı olan nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır, ancak akraba evliliğinin yaygın olduğu bölgelerde insidans 1/200.000 e kadar çıkabilir, genetik kusur kromozom 17 de bulunan ITGA2B veya  $\alpha$ IIb ve  $\beta$ 3 ü kodlayan ITGB3 geninden kaynaklanır. GT deki kanamalar değişkendir, şiddetli ve tahmin edilemez olabilir, tedavide trombosit replasmanı ve rekombinant faktör 7a (rFVIIa) sıklıkla kullanılmaktadır.

**Yöntem:** Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında poliklinik takipli olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgu:** 65 yaşında kadın hasta, 6 sene önce başlayan spontan ekimozlar şikayeti ile başvurdu, hasta premenapozal dönemde menstrüel sikluslarının menoraji şeklinde geçtiğini ve diş tedavisi sonrası kanama kontrolünün zor ve geç sağlandığını tariflemektedir. Hastanın ailesinde akraba evliliği bulunmamaktadır. Hastanın başvuru esnasında yapılan tetkiklerinde APTZ :23 sn, INR:0,9, PZ:10,9 sn , trombosit sayısı:299,000 uL, periferik yayması olağan saptanmıştır. Hasta trombosit fonksiyonlarının incelenmesi için ileri tetkik edilmiştir. Trombosit agregasyonu invitro ortamda incelenen hastada; ADP:29, kollajen: 28, epinefrin:0, ristosetin:77, araşidonik asit:2 olarak bulunmuş, trombosit aglütinasyonu sadece ristosetin ile sağlanmıştır, PFA COL/EPI>300A, PFA COL/ADP:123 sonuçlanan hasta Glanzmann Trombastenisi tanısı almıştır. Tanı sonrası çeşitli branşlardan preoperatif hematoloji konsültasyonu istenen hastaya; bilateral alt ekstremitte venöz yetmezliği için varis operasyonu-ven ligasyonu öncesi 2 ünite aferez trombosit, sağ diz unilateral osteoartit nedeniyle protez operasyonu öncesi 2 ünite aferez trombosit, anjiyografik-lazer ile varis operasyonu öncesi 1 ünite aferez trombosit, postmenapozal vajinal kanama nedeniyle küretaj için preoperatif 2 ünite aferez trombosit verilmiştir. Hastanın postoperatif tüm cerrahi girişimler sonucunda kanama kontrolü sağlanmıştır. Kanama kontrolü sağlanması için rFVIIa uygulanmasına ihtiyaç duyulmamıştır.

**Sonuç:** Glanzmann trombastenisinin mevcut standart tedavisi olarak trombosit transfüzyonları ön planda yer almaktadır, trombositler nonimmün kalitatif ve kantitatif trombosit fonksiyon bozukluklarında doğal etkilidir. Trombosit transfüzyonunun alerjik ve immun reaksiyonlara ek olarak (anafilaksi ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı en ciddi olanıdır) transfüzyon ilişkili diğer potansiyel riskler kan yoluyla bulaşan patojen iletimi ve bağışıklama yer alır. Transfüzyonların HLA uyumlu tek donör ve lökosit filtrelenmiş aferez trombosit olarak yapılması gerekmektedir. İntegrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 fizyolojik agonistler tarafından indüklenen trombosit agregasyonuna aracılık etmektedir, fibrin-pıhtı retraksiyonu için önemli bir fibrinojen reseptörü- heterodimerik moleküler bir komplekstir. GT hastalarında trombosit zarına karşı antikor gelişebilir, bu antikorlar muhtemelen  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 fonksiyonunun inhibisyonu ve  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 taşıyan trombositlerin hızlandırılmış klirensi ile sonuçlanabilir. Trombosit transfüzyonunun dezavantajı olarak HLA ve/veya  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 integrine karşı antikor geliştiren hastaların tedaviye dirençli olması ile rFVIIa uygulaması refrakter hastalarda tedavide ön sıralarda yer almaktadır. Şu anda rFVIIa'nın kullanımı trombosit antikorları ve trombosit refrakterliği olan hastalar içindir ancak refrakterlik bağımsız rFVIIa tedavisinin cerrahi olmayan ve cerrahi kanamalarda yüksek etkinlik oranı ve sık kullanımı bildirilmiştir.

# P38- AFİBRİNOJENEMİLİ BİR OLGUDA MAJOR CERRAHİ ÖNCESİ VE SONRASI YÖNETİMİ

**Esra Nur Durmazer<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>,Güray Saydam<sup>2</sup>,Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Herediter afibrinojenemi, oldukça nadir görülen bir koagülasyon bozukluğudur. Otozomal resesif geçiş gösterir. İnsidansı 1/1.000.000'dur. Afibrinojenemi fibrinojenin üç polipeptit zincirini kodlayan dördüncü kromozomdaki üç genden (FGA, FGB, FGG) birindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır (1,3). Bu mutasyonlar; fibrinojenin sentez, hücre içi etkileşimler, salgılanma veya kararlılığını bozmaktadır (1). Kanamaya eğilim çocukluk çağından itibaren vardır ve kanama spektrumu minimal kanamadan hayati tehdit eden kanamaya kadar değişir. Tedavide fibrinojen konsantresi kullanılır (1,4). Biz tekrarlayan hemorajiler nedeni ile değerlendirilen ve nadir görülen bir hastalık olan afibrinojenemi tanısı koyduğumuz hastamızın cerrahi işlem öncesi ve sonrasındaki yönetimi ile ilgili deneyimimizi paylaştık.

**Yöntem:** Diş çekimi sonrasında uzayan kanama ile başvurup konjenital afibrinojenemi tanısı alan erişkin yaş hastanın gonartroz nedeni çoklu cerrahi girişimleri sırasında fibrinojen konsantresi ile kanama kontrolü sağlandı ve tedavi edildi. Hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgu:** 49 yaşında erkek hasta; 28 yaşında iken diş çekim işlemi sonrasında uzayan kanama nedeni ile tetkik edilerek afibrinojenemi tanısı almıştır. Sağ dizde gonartroz nedeniyle diz protez operasyonu planlanarak preop değerlendirildi. Özgeçmişinde sünnet ve diş çekimi sonrası uzayan kanamalar olduğu ve daha önce tromboembolik olay yaşamadığı öğrenildi. Laboratuvar değerlerinde Protrombin zamanı (PTZ): süresiz uzun (11-14 sn), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ): süresiz uzun (normal aralık 22-31 sn), fibrinojen:0 hemoglobin (hb) 17,4 g/dL, trombosit 234 10<sup>3</sup>/μL saptandı. Preop fibrinojen düzeyi >100 mg/dL tutmak için vücut ağırlığı 70 kg olan hastaya 5 gr fibrinojen konsantresi ve 30 dk sonra fibrinojen kontrolü önerildi. Fibrinojen:58 mg/dL görüldü. Kanama açısından yüksek risk ile opere edildi. Operasyon sırasında kanama olması nedeni ile intra-op 1 gr daha fibrinojen konsantresi verildi. İşlem sonrası değerleri fibrinojen:33 mg/dL inr:1.4 aPTZ:29 sn, ve hemoglobin değeri stabil izlendi. Postop süreçte hedef fibrinojen >50 mg/dL olacak şekilde ve fibrinojen, PTZ, aPTZ, inr, hemogram takibi yapılarak fibrinojen konsantresi uygulandı. İzlemede kanama komplikasyonu yaşanmadı aptz değeri 34-38 sn; inr düzeyi 1.4-2 aralığında seyretti. Hasta başarılı cerrahi sonrası taburcu edildi.

**Sonuç:** Fibrinojen, trombinin etkisiyle fibrine dönüşüp pıhtı oluşumunda önemli rol oynar (2). Afibrinojenemide; PZ, aptz uzar ve kanda fibrinojen yoktur (2). Travma ve cerrahi girişim sonrası kanama görülmesine karşın, kendiliğinden gelişen kanamalar nadir olmakla birlikte yumuşak doku ve mukozal kanamalar, menoraji, dişeti kanamaları, ağız içi kanamalar görülebilir (5). Afibrinojenemili hastalarda kanama atakları fibrinojen konsantreleri, kriyopresipitat ve taze donmuş plazma ile tedavi edilir (4,6). Fibrinojen konsantreleri havuzlanmış insan plazmasından hazırlanır ve sulandırılmış liyofilize tozlar olarak mevcuttur. Majör cerrahi için >100 mg/dL ve minör cerrahi için >50 mg/dL'lik bir hedef fibrinojen düzeyi kanama kontrolü sağlanması için yeterlidir (4). Ameliyat sonrası hemostaz sağlanıncaya kadar fibrinojen düzeyi >50 mg/dL' nin üzerinde tutulur. Birçok klinisyen hemostazı sağlayabilmek için yüksek fibrinojen düzeyine ulaşmayı hedeflemektedir, ancak bu tedavi yaklaşımı aynı zamanda tromboz riskini arttırmaktadır (2). Afibrinojenemili olgularında kanama olduğu gibi tromboza da eğilim bilinmektedir (2). Ayrıca tedavide kullanılan konsantrelerle birlikte antifibrinolitik ilaç kullanımı da tromboza eğilim nedenidir. Bu nedenle nadir görülen bir hastalık olan afibrinojenemide tedavi yönetimi bu açıdan önemlidir ve deneyimli kişiler tarafından yönetilmelidir. Hastamızda total diz protez gibi major bir operasyon kanama yönünden komplikasyonsuz olarak yönetilmiştir.

## P39- RETİNA DEKOLMANI GELİŞEN HAFİF HEMOFİLİ A OLGUSUNUN OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASINDA YÖNETİMİ

Denis Bozer<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>,Zuhal Demirci<sup>1</sup>,Güray Saydam<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, İzmir, Türkiye

**Amaç:** Hemofili A, X'e bağlı, resesif geçiş gösteren Faktör VIII (FVIII) eksikliği sonucu gelişen, nadir görülen bir hastalık olup eklem içi, kas içi kanamalar ve operasyonlar sonrası devam eden kanamalarla seyreden ağır bir hastalıktır. Faktör replasman tedavilerinin yaygın olarak kullanıma girmesi ve hemofili bakımındaki iyileşmelerle hemofili hastalarında beklenen yaşam süresi uzamıştır. Önceki yıllarda hemofili hastalarında sadece ortopedik girişimlerin yönetimi söz konusu iken günümüzde kozmetik girişimlerden by-pass cerrahisine kadar pek çok farklı sebeple operasyon yapılmaktadır. Ayrıca hemofili hastalarında da normal popülasyonda olduğu gibi ile yaşa bağlı gelişen komorbiditeler (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, katarakt gibi) ve invaziv girişim gerektiren durumlar artmaktadır. Retine dekolmanı nedeni ile acil operasyon yapılmış olan hafif hemofili a tanılı olgumuzun yönetimi ve takibi sunulmuştur.

**Bulgu:** 49 yaşında, erkek hasta çocukluğunda sünnet sonrası uzun kanama, tekrarlayan diş eti kanamaları ve epistaksis öyküsü var. 2018 yılında sağ uylukta hematoma nedeni ile hastanemize başvuru sırasında bakılan tetkiklerinde FVIII düzeyi: % 6,8 izlenmiş olup hafif Hemofili A tanısı almıştır. Merkezimizde takibe alınan hasta birkaç kez diş eti kanaması nedeni ile faktör replasman tedavisi almış olup kanadıkça tedavi verilerek izlenmektedir. Çoğunlukla minör kanamalar yaşamakta ve traneksamik asit tedavisine iyi yanıt alınmaktadır. Kasım 2021' de hastaya retina dekolmanı cerrahisi planlanmış olup preoperatif tedavi planı için polikliniğimizde değerlendirmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde FVIII düzeyi %3.2, FVIII inhibitörü düzeyi negatif (<0.6 BU/ml) saptanmıştır. Vücut ağırlığı 110 kg olan hastaya preoperatif 5500 ünite, işleminden 12 saat sonra 2000 ünite faktör VIII uygulandı. Operasyon sırasında ve sonrası herhangi bir kanama bulgusu olmayan hastaya cerrahi sonrası 2 gün daha hedef düzey %40-60 olacak şekilde faktör replasmanı uygulandı ve postoperatif ikinci günde taburcu edildi.

**Sonuç:** Hemofili A hastalarında mümkün olduğunca cerrahi işlemlerin planlı bir şekilde ve hematolog sorumluluğunda multidisipliner yaklaşım ile yapılması önerilir. Hastamızda olduğu gibi acil cerrahi gerektiren durumlarda dahi preoperatif hazırlık yapılması gereklidir. Retina dekolmanı, görme kaybına neden olabilen, acil cerrahi gerektiren bir durum olmasına rağmen mutlaka hematoloji hekiminin olduğu bir merkezde uygun doz ve sürede faktör replasmanı uygulanarak tedavi edilmelidir.

## P40- İNHİBİTÖR POZİTİF HEMOFİLİ A HASTASINDA MAJOR CERRAHİ SIRASINDA GELİŞEN HEMATÜRİ VE YÖNETİMİ

Onur Ozan Arslan<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>,Zuhal Demirci<sup>1</sup>,Güray Saydam<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Amaç:** Hemofili A, faktör VIII eksikliğinin neden olduğu X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hemofili A 5.000-10.000 erkekte 1'ini etkiler. Hemofili hastalarında hematüri sık görülmeyle birlikte genellikle iyi huylu olarak kabul edilir ve konservatif tedavi ile yönetilebilir. Cerrahi tedavi gerektiren ciddi hematüri nadiren bildirilmiştir. Ortopedik cerrahi için yatırılan hemofili A tanılı hastada gelişen hematürinin tedavisi ve yönetimin anlatılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Başarılı cerrahi girişim sonrasında beklenmeyen masif ürolojik kanamanın geliştiği inhibitörlü ağır hemofili A vakası sunulmuştur.

**Bulgu:** 44 yaş erkek hasta ortopedi tarafından planlanan total diz protez ameliyatı öncesinde merkezimizde değerlendirilmiştir. Hastanın 13 yaşında iken diş eti ve burun mukozasında tekrarlayan kanamalar nedeni ile tetkik edildiği ve uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı 52sn (aPTZ)(normal aralık 22.5- 31.3 sn), FVIII düzeyi <%1 (normal aralık %50-100) saptanarak hemofili A tanısı aldığı ve aile bireylerinde (dayılarda ve kız kardeşinin erkek çocuklarında) hemofili A olduğu öğrenildi. Düzenli takip ve tedaviyi red eden hastanın fizik muayenesinde her iki alt ekstremitede diz eklemlerinde hemartroz nedeniyle fleksiyon kontraktürü ve sağ dizde total protez varlığı izlendi. Sol diz protez ameliyatı öncesinde bakılan aPTZ düzeyi 39,2 sn ve FVIII düzeyi %1 ve FVIII inhibitörü %0.8 (BU/ml) olup operasyon öncesi hedef faktör düzeyi %100 olacak şekilde 4000 ünite (Ü) ve 12 saat sonra 2000Ü FVIII uygulandı. Post-operatif 1. günde hastanın aPTZ 44-51s üzerinde saptandı. İnhibitör varlığı düşünülerek düzeyi istendi. FVIII İnhibitörü 1.6 (+)BU/mL olarak sonuçlandı. Faktör replasman tedavisi kesilerek bypass edici ajan olan aktive protrombin kompleksi ile (aPCC) (2x50Ü/kg dozunda) ile tedaviye devam edildi. Operasyon sahası ve herhangi bir vücut bölgesinde kanaması olmadı. Takipte yapılan laboratuvar tetkiklerinde aPTZ:43,1 sn F8 düzeyi:%0,9 Faktör VIII İnhibitörü 3.2 (+) pozitifBU/mL olarak sonuçlandı. aPCC tedavisi ile izlenirken post-operatif 9. günde hastanın pıhtılaşma makroskopik hematürisi oldu. Hipotansiyon, taşikardi ve anemi nedeni ile transfüzyon gereksinimi de olan hastaya eritrosit süspansiyonu verilerek aPCC tedavisi kesildi ve rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa) tedavisine geçildi. 4- 6 saatte bir 90 µg/kg dozunda rFVIIa uygulandı. Hematürinin devam etmesi üzerine hastaya bilgisayarlı tomografi eşliğinde ürografi çekildi. Mesanede diffüz belirgin duvar kalınlık artışı izlendi. Sistoskopi yapılan hastada mesane içinde masif hematüri izlenmedi ancak mesane duvarından aktif sızıntı şeklinde kanama olduğu görüldü. Mesane içeriği yıkanarak temizlendi ve sonda ile hastaya 5 gün boyunca düzenli yıkama yapıldı. İzlemede hematürisi gerileyen hastanın tedavisine aPCC 50Ü/kg dozunda 2x1 olarak ile devam edildi. Taburculuk öncesi bakılan FVIII İnhibitörü negatif (<0.6 BU/mL) olarak izlendi. Hematürisine yönelik olarak antifibrinolitik ajanların kullanılmasından kaçınıldı.

**Sonuç:** Ağır hemofili A hastalarında beklendiği üzere kanamaların kontrolü ve yönetilmesi zordur. Ancak inhibitörlü hastalarda durum çok daha komplike ve zor hale gelebilir. İnhibitör pozitifliği saptandığı anda tedavide etkili hemostaz sağlamak amacıyla hedefe yönelik tedaviler en kısa sürede başlanmalıdır. Gerekirse hemostazı sağlamak için invaziv prosedürlere başvurulabilir. Hastamızda görüldüğü gibi by-pass edici ajanlara rağmen kanama kontrolü sağlanamamış ancak ürolojik kanama sistoskopik olarak yapılan müdahale sonrasında kontrol altına alınabilmiştir.

## P41- GEBELİK SONRASI KANAMANIN NADİR BİR NEDENİ, EDİNSEL HEMOFİLİ A: OLGU SUNUMU

**Tuba Ersal<sup>1</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>1</sup>, Vildan Özkocaman<sup>1</sup>, Ömer Candar<sup>1</sup>, Sinem Çubukçu<sup>1</sup>, Cumali Yalçın<sup>1</sup>, Bedrettin Orhan<sup>1</sup>, İbrahim Ethem Pınar<sup>1</sup>, Tuba Güllü Koca<sup>1</sup>, Rıdvan Ali<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Edinsel hemofili A (EHA), pıhtılaşma faktörü VIII'e (FVIII) karşı otoantikörlerin neden olduğu nadir fakat sıklıkla şiddetli bir kanama bozukluğudur. Vakaların %50'den fazlası idiyopattır [1], bununla birlikte malignite [2], otoimmün bozukluklar [3] ve ilaca maruz kalma [4] dahil olmak üzere EHA ile sıklıkla ilişkilendirilen birkaç durum vardır. Peripartum dönemdeki kadınlar arasında bir EHA formu tanımlanmıştır. [5-7]. EHA son derece nadir görüldüğünden, gebelikle ilişkili EHA'nın gecikmiş teşhisi sıklıkla kanamayla ilişkili komplikasyonlarla birlikte ciddi kanama riskine yol açar. Burada nadir olması nedeni ile postpartum dönemde EHA tanısıyla başarılı şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

**Bulgu:** Yirmi sekiz yaşında kadın hasta sezaryen ile sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiş. Taburculuğundan 3 gün sonra karın ağrısı şikayetiyle acil servise başvurmuş. Başvurusunda hemogloblin (Hg) 5g/dL saptanmış. Hasta acil operasyona alındığında batın içi kanama saptanmamış ama insizyonel kanaması varmış. Toplamda 3 kez daha operasyona alınmış ve masif kan transfüzyonu yapılmış. Kanaması durmayan hasta hastanemize sevk edilmiş. Postpartum 7. günde yeniden operasyona alınan hastanın batın içi sızıntı şeklinde yaygın kanamasının olduğu görülmüş. Bu sırada aPTT düzeyinin yüksek olması nedeni ile hematolojiye konsülte edildiğinde aPTT 59,6sn, PT 12,6sn idi. Hastanın öyküsünde kendisinde ve ailesinde kanama bozukluğu tariflememi. Karışım testinde aPTT 0. saat 28,7sn iken 2. saatte 49,2sn idi. Hastada inhibitör varlığı ve gebelikle ilişkili EHA ön planda düşünüldü. Lupus antikoagülanı negatifti. Aktive rekombinan faktör VII a (rFVIIa) ve prednizon tedavisi başlandı. Prednizon 500mg/gün (2 gün) ve rFVIIa 90 µg/kg 2 saatte bir başlandı. FVIII %0.25, FVIII inhibitörü 11.2 Bethesta Ünitesi (BÜ) saptanan hastanın tanısı kesinleştirildi. Bu tedavi ile birlikte kanamasının azalması nedeniyle doz aralıkları artırıldı. Kontrol FVIII düzeyi %0.70, FVIII inhibitörü 35 BÜ idi. Hastada steroid ve rFVIIa tedavisine devam edildi. Bir aylık steroid tedavisinin sonunda bakılan FVIII %0.93 ve FVIII inhibitörü 8 BÜ olarak ölçülen hasta parsiyel yanıtı kabul edilerek tedavisine siklofosfamid (2 gün 500 mg iv, sonrası 8 gün 100 mg/gün oral) eklendi. Kanamanın devam etmesi üzerine rFVIIa kesilerek aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) (12 saatte bir, 50İÜ/kg) başlandı. Ancak bu tedavi ile de kanamanın devam etmesi nedeni ile rituksimab başlandı. Rituksimab tedavisinden sonraki kontrolünde FVIII %13.6 ve FVIII inhibitörü 0.7BÜ geldi. Kanama bulgusu olmayan hasta takibe alındı.

**Sonuç:** EHA'da ölüm oranı %7,9-%22'dir ve hastalar ilk semptomların gelişmesinden sonraki ilk hafta içinde ölmektedir [8-10]. EHA'da etiyoloji tedaviye yanıtta rol oynamasa da, gebelikle ilişkili EHA, diğer durumlarla ilişkili EHA'dan daha iyi bir prognoza sahiptir. Gebeliğe bağlı EHA'nın bu iyileştirilmiş prognozu, hastaların daha genç yaşından ve genellikle eşlik eden malignite veya otoimmün hastalıkların olmamasından kaynaklanabilir [11]. EHA'nın kesin tedavisi, otoantikörün immünsupresyon yoluyla yok edilmesini içerir, ancak hastalar ağır ve ölümcül kanama riski altında olduğu için, eradikasyon tedavisi başarılı olana kadar kanamaların tedavisi için hemostatik tedavi gereklidir. Hastaların %70-80'inde tam remisyon sağlayan en yaygın kullanılan tedavi stratejisi, tek başına steroidler ve siklofosfamidten oluşmaktadır [12]. Kortikosteroid ve immunosupresif ilaçlarla yanıt alınamayanlarda anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimabın kullanılması önerilir. Hemostatik tedavi için, by-pass edici ajanlardan rFVIIa veya aPCC birinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır [13]. Peripartum EHA, postpartum kanamayla ortaya çıkabileceğinden, Jinekologların klinik semptomları ve laboratuvar bulguları konusunda farkındalığını artırmak önemlidir.



## P42- SPONTAN EPİDURAL HEMATOM GELİŞEN KONJENİTAL AFİBRİNOJENEMİLİ HASTA

**Bekir Ay<sup>1</sup>,Salim Ekici<sup>1</sup>,Sevcan İpek<sup>1</sup>,Can Acıpayam<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>KSÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye, <sup>2</sup>KSÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Amaç:** Konjenital afibrinojenemi ender rastlanan bir hastalık olup 1-2/1.000.000 prevalans ile seyreden, otozomal resesif kalıtılan herediter kanama bozukluklarındadır. Olgumuzda intrakranial kanama ile gelen konjenital afibrinojenemili 2 yaşında bir hastayı sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** İki yaşında kız hasta, son üç gündür başlayan bulantı kusma ile son bir gündür eşlik eden uykuya meyil şikâyeti ile çocuk acil servisimize başvurdu. Hastanın öyküsünde tekrarlayan diş eti kanaması ve venöz kan alındıktan sonra uzamış kanama şikâyetinin olduğu ve bu yönde tetkiklerinin devam ettiği öğrenildi.

**Bulgu:** Hastanın fizik muayenesinde genel durum orta-kötü, vital bulgular stabil saptandı. Boy, ağırlık ve baş çevresi yaşına uygun olarak normal persentil sınırları içinde. Nörolojik muayenesinde;GKS:13-14 ve bilinç düzeyinin letarjik olduğu görülmüştür. Meninks irritasyon bulguları olmayan hastanın, pupil ışık ve derin tendon reflexleri normal saptanmıştır. Hastanın diğer sistem muayeneleri normal sınırlardadır. Hastanın özgeçmiş ve soy geçmişi özellik bulunmadı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde hemogramda;WBC:6470/mm<sup>3</sup>, MNS:1940/mm<sup>3</sup>, HGB:11,5 g/dl, HCT:%33,6, MCV:74,3 fL PLT:225000/mm<sup>3</sup>, PTsec, INR ve APTT ölçülemeyecek düzeyde uzun, fibrinojen ise ölçülemeyecek düzeyde düşük görülüp, hastada afibrinojenemi tanısı düşünülmüştür. Hastanın görüntülemesinde: Beyin BT:Sol posterior parietalden oksipital lob inferioruna uzanan en geniş yerinde 21 mm ölçülen yer kaplayıcı lezyon (Epidural hematoma?). Beyin MR:Sol oksipital ekstraaksiyel alanda en kalın yerinde 18 mm ölçülen, kontrast tutulumunun izlenmediği epidural hematoma alanı. Takiplerinde kliniğinde düzelme olmayan hastaya beyin cerrahi tarafından epidural hematoma drenajı yapıldı. Hastaya operasyon öncesi ve sonrası taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve fibrinojen (Haemocomplettan P 1 g flakon) desteği verildi. Kliniği düzelen hastaya haftada bir gün 1 g fibrinojen konsantresi (Haemocomplettan P 1 g flakon) profilaktik verilerek çocuk hematoloji takibine alındı. Olgumuzda; FGA geni c.934.del mutasyonu homozigot ve F12 geninde heterozigot c.130G>A mutasyonu saptanmıştır. Anne ve babada FGA geni c.934.del mutasyonu heterozigot olarak saptanmıştır. Aileye genetik danışmanlık verilmiştir.

**Sonuç:** Konjenital afibrinojenemi oldukça nadir görülen bir koagülasyon bozukluğu olup çoğu vakada spontan kanama görülmemekte olup tanı moleküler genetik yöntemlerle koyulmaktadır. Yenidoğan döneminde göbük kanaması; sonraki dönemlerde spontan diş eti ve burun kanaması, ciltte ekimoz, uzamış menstrüasyon kanaması, cerrahi operasyon ve travma sonrası ciddi kanama, kas-iskelet kanamaları ve kafa travması şiddeti ile uyumsuz beyin kanama öyküsü varlığında afibrinojenemi tanısı klinisyenlerin aklında olmalıdır. Olgumuzda saptadığımız intrakraniyal kanama konjenital afibrinojeneminin yaşamı tehdit edici ender rastlanan başvuru şeklidir. Bu vakaların tespiti;travma veya operasyon sonrası oluşabilecek şiddetli kanamaları önlemede klinisyenlere önemli derecede katkı sağlayacaktır.

## P43- HEMOFİLİ A'DA KANAMA SIKLIĞI VE YERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Kemal Fidan<sup>1</sup>, Mustafa Baydar<sup>1</sup>, Nesibe Taşer Kanat<sup>1</sup>, Serhat Çelik<sup>1</sup>,  
Zeynep Tuğba Güven<sup>1</sup>, Neslihan Mandacı Şanlı<sup>1</sup>, Gülşah Akyol<sup>1</sup>, Ali Ünal<sup>1</sup>, Muzaffer Keklik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Mehmet Kemal Dedeman Hematoloji-Onkoloji Hastanesi

**Amaç:** Hemofili A (faktör VIII [8] eksikliği) erkekleri etkileyen kalıtsal X'e bağlı resesif kanama bozukluğudur. Hemofili A yaklaşık 5000 canlı erkek doğumunda bir görülür. Tüm hemofililerin %85'ini hemofili A oluşturur. Kanama bulgularının ağırlığı faktör VIII eksiklik derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Şiddet, büyük ölçüde faktör aktivite düzeyine bağlıdır ve şiddetli hastalık (ağır derecede) normalin < %1'i, orta derecede hastalık % 1-5 ve hafif derecede hastalık >%5'i (%5-%40) olarak tanımlanır. Hemofili A hastaların yarısı ila üçte ikisi ciddi hastalığa sahiptir. Şiddetli hemofili, doğumla başlayabilen yaralanma derecesi ile orantısız küçük travmalardan sonra spontan kanamalara (eklem içi veya kas içi) neden olur. Orta hemofili A hastalarında ara sıra spontan kanama, minör travma veya ameliyat sonrası uzun süren kanama olur. Buna karşılık, hafif hemofili, yalnızca majör bir travma veya ameliyat olduğunda ortaya çıkabilir. Yaygın kanama bölgeleri arasında eklem ve yumuşak dokular, kaslar, oral mukoza, gastrointestinal sistem ve intrakraniyal kanama bulunur. Hemartroz en sık kanama yeridir (tüm kanamaların %70-80'i). En sık diz eklemi (%45), sonrasında sırasıyla dirsek, ayak bileği, omuz, el bileği, kalça eklemde kanama gelişir. Kas ve yumuşak doku kanamaları (%10-20), %5-10 civarında ise ağız, diş eti, burun ve genitoüriner sistem kanaması görülür. Sindirim sistemi, boyun, boğaz ve üçüncü boşluk kanamaları nadir gelişir. Intrakraniyal kanama <%5 oranında görülür, ancak tehlikeli ve yaşamı tehdit eder.

**Yöntem:** 2013-2021 yılları arasında Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde takip edilen 24 hemofili A hastasının faktör düzeyleri, inhibitör durumu, proflaksi tedavisi, kanama yeri ve sıklığı geriye dönük incelendi.

**Bulgu:** Bu hastalardan 14'ünde (%58.3) ağır (<%1), 4'ünde (%16.7) orta (%1-5), 6'sında (%25) hafif (>%5) derecede faktör eksikliği mevcuttu. Faktör VIII inhibitör durumu tüm hastalarda negatifti. Ağır derecede faktör eksikliği olan hastaların 4'ü primer proflaksi, 2'si sekonder proflaksi alıyorken, 8'i (%57.15) kanadıkça tedavi (tersiyer proflaksi) alıyordu. Proflaksi tedavisi alan hastalarda toplam gelişen kanama sayısı 6 iken (eklem içi kanama: 4, ekimoz-hematoma: 1, hematüri: 1), proflaksi almayanlarda gelişen kanama sayısı 31 idi (eklem içi kanama: 17, hematoma-ekimoz: 9, GIS kanama: 1, kesi-travma sonrası kanama durmaması: 4). Proflaksi alan hastaların kanama sıklığı proflaksi almayanlara göre daha azdı. Orta derecede faktör eksikliği olan hastalarımızdan birine sağ kalça artropatisinden dolayı fizik rehabilitasyon verilmesi üzerine 6 ay boyunca sekonder proflaksi verildi. Fizik rehabilitasyon boyunca herhangi bir kanama gelişmedi. Orta derecede faktör eksikliği olan diğer 3 hasta ve hafif derecede faktör eksikliği olan 6 hasta da proflaksi almıyordu. Faktör proflaksisi almayan orta derecede faktör eksikliği olan hastalarımızın birinde 1 defa gastrointestinal (GIS) kanaması, 3 defa da üriner sistem kanaması gelişti. Hafif derecede faktör eksikliği olan hastaların birinde çok nadir görülen intrakraniyal kanama, iki hastada ise 1 defa kas içi hematoma gelişirken, diğer 3 hastada herhangi bir kanama gelişmedi.

**Sonuç:** Hemofili A'da kanama sıklığı ve yeri faktörün derecesi ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da ağır hemofililerde kanama sıklığı artmıştı ve en sık eklem içi kanama görüldü. Ağır hemofililerde görülen toplam kanama atak sayısı 37 iken, orta hemofililerde 4, hafif hemofililerde ise 3'tü. Ayrıca toplam gelişen 37 kanama odağının 22'si eklem içi kanama olarak gelişti. Yalnız hafif hemofili A vakalarımızdan birinin takibinde nadir görülen spontan MSS kanaması gelişti. Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliğinde temel tedavi yaklaşımı eksik olan faktörün yerine konmasıdır. Replasman tedavisi ya hastalar kanayınca (kanadıkça tedavi) ya da kanama sıklığını azaltmak amaçlı (koruma tedavisi-proflaksi) olarak yapılır. Proflaksinin başarısı hemofilik çocuklarda ve yetişkinlerde gösterilmiştir. Çalışmamızda da proflaksi alan hastalarda kanama sayısı daha az görüldü (proflaksi alan ağır hemofili A hastalarda kanama sayısı 6 iken, proflaksi almayanlarda ise kanama sayısı 31).

## P44- DİL KÖKÜ HEMATOMUYLA BAŞVURAN, YÜKSEK İNHİBİTÖR DÜZEYİ TAŞIYAN HEMOFİLİ A OLGUSUNDA KANAMA YÖNETİMİ

**Bahar Sevgili<sup>1</sup>,Zuhal Demirci<sup>1</sup>,Denis Sabriye Bozer<sup>1</sup>,Tural Pashayev<sup>1</sup>,  
Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>,Betül Kübra Tüzün<sup>1</sup>,Ajda Güneş<sup>1</sup>,Güray Saydam<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi

**Amaç:** Hemofili olgularında ağız içi kanamalar nadir olmamakla birlikte hava yolu obstrüksiyonu, aspirasyon riski nedeniyle acil müdahale gerektiren klinik tablolardır. İnhibitör gelişmiş hastalarda hızlı kanama kontrolü ve hava yolunun güvence altına alınması gerekmektedir. Olgumuzda yüksek inhibitör titresine sahip hemofili A olgusunda travmatik dil kökü kanaması yönetimimizi sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** bilinen Hemofili A tanılı 42 yaşında erkek hasta; acil servise, yüzüne yabancı cisim isabet ettikten sonra dil kökünde şişme yakınmasıyla başvurdu. Nefes darlığı, hematemez, tanımlanmadı ancak dil kökünde bası ve hırıltılı solunum tanımlandı. 2 yaşında merkezimizde kanama diyatezi nedeniyle tetkik edilen hasta, faktör VIII düzeyi %1 saptanması üzerine hemofili A tanısıyla izleme alındı. 1999 yılından bu yana faktör profilaksisi alan hastanın 2017 yılında faktör replasmanına dirençli hemartroz gelişmesi üzerine yapılan FVIII inhibitör ölçümü 13 BU/ml saptandı. Faktör VIII inhibitörü pozitif ağır hemofili A tanısıyla izleme alındı.

**Bulgu:** Acil serviste kulak burun boğaz hekimi tarafından yapılan endoskopik direkt bakıda hava yolu pasajını daraltan dil kökü hematomu tespit edildi. Kanama kontrolü sağlanabilmesi amacıyla hastanın elinde mevcut bulunan aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) 60 Ü/kg uygulandı. Takibinin 3. Saatinde kanama kontrolü sağlanamayan ve hırıltılı solunumu artan hastaya rekombinan faktör VII (Novoseven) 4x45 mcg/kg 6 saatte bir hemostaz sağlanana dek uygulanması planlandı. 36 saatlik izlem sonunda toplam 270 mcg/kg novoseven uygulamasıyla kanama kontrolü sağlandı. Hemostaz sağlandıktan sonra kulak burun boğaz tarafından hematoma boşaltılması amacıyla ponksiyon denendi; ancak drenaj sağlanamaması nedeniyle soğuk uygulama ile izlemi planlandı. Ponksiyon sonrasında tekrar kanama veya üst hava yolu obstrüksiyonu bulgusu izlenmeyen hasta acil durumlar anlatılarak poliklinik kontrol önerisiyle taburcu edildi.

**Sonuç:** Dil kökü ve farinks kanamaları, hava yolu obstrüksiyonu riski nedeniyle hemofili olguları için bir acil durumdur. Hemofilik olguların ağız içi travmalardan korunması için bilgilendirme ve eğitimin yanı sıra ağız içi kanamanın erken tanınması ve erken müdahalesi için hastalar ve ailelerinin bilgilendirilmesi gereklidir. Hava yolunun güvenliğinin sağlanması için cerrahi müdahaleler kadar hemostatik ajanların optimal doz ve düzeyde kullanılması hayati önem arz etmektedir. İnhibitörlü hastada hemostaz takibi için standart bir takip önerisi bulunmamakla birlikte erken bypass edici ajan kullanımı ve multidisipliner bir ekiple yakın hava yolu takibi önerilmektedir.

## P45- HEMOFİLİ KAPSAMLI BAKIM MERKEZİNDE TAKİPLİ HASTALARIN EKLEM SAĞLIĞININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

**Zühal Demirci<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>, Ayşenur Arslan<sup>2</sup>, Nur Soyer<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>1</sup>, Fahri Şahin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, <sup>2</sup>Osmaniye Devlet Hastanesi

**Amaç:** Eklem kanaması hemofili hastalarının hala en büyük medikal sıkıntısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Eklem sağlığının izlemi erken dönemde dejenerasyonları saptamak eklem harabiyetlerini en aza indirmeye hatta önlemeye yardımcı olacaktır. 5-10 yıllık izlemde eklem sağlığındaki değişiklikleri tanımlamak ve hemofili hastalarında eklem sağlığının bozulmasıyla ilişkili faktörleri belirlemektir.

**Yöntem:** Çalışmamıza Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezinde takipli yaşları 21 ile 69 olan 91 hemofili hastası dahil edilmiştir. Hastaların tanı yaşı, yıllık kanama sayısı, tedavi uyumları, hastalara yapılan ortopedik girişimler, profilaksi yaşı, profilaksi kullanım durumları değerlendirilmiştir. Hastaların eklem değerlendirmesi Hemophilia Joint Health Score (HJHS) ile değerlendirilmiştir. Günlük yaşam aktivitelerini yapabilmeleri için Hemofili Fonksiyonel Bağımsızlık Skoru (FISH) ile kullanılmıştır. Spss 15 kullanılmıştır. P <0.5 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir

**Bulgu:** Çalışmamıza dahil edilen hastaların medyan yaşı 38 (21-69) olarak saptanmıştır. Tanı aldıkları yaş medyanı 2 (0-30 ), ve profilaksiye başlama yaşı medyanı 27 (1-62) bulunmuştur. Yıllık kanama sayısı ortalama 11,06±7,0 (0-35) ve bir yılda kanayan eklem sayısı medyanı 2 (0-6) olarak saptandı. En az 1 ay ve üzeri süre içinde profilaksi doz artımı yapılan hastaların doz arttırmadan önceki kanama sayıları ortalama 20,06±10,7'dir. Hastaların % 53,8 i dizlerde kanama, %54,6 sı ayak bileği kanaması, % 47,3 ü de dirsek kanaması yaşamaktadır. Hastaların (n:16) doz artımı öncesi ve sonrası kanama sayıları arasında yapılan analizde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0,007). HJHS-ilk (n: 78) puanı ortalama 34,43±22,11 (1-95) ve FISH ilk (n: 87) puanı ortalama değer 25,08±5,1 (12-32) bulunmuştur. HJHS ve FISH bazı hastalara tekrar uygulanmış ve HJHS son (n:30) ortalama değer 38,6±19 (7-98), FISH son (n:68) 23,19±5,4(11-32) bulunmuştur. Profilaksiye başlama yaşı ile FISH ve HJHS puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmış olup (p<0,05) ne kadar geç profilaksiye başlanmış ise eklem açıklığı kayıpları ve fonksiyonel durumları o kadar kötü olarak bulunmuştur. Takip ettiğimiz hastaların yaşları arttıkça profilaksiye başlama yaşlarında da artış görülmüştür. Genç hastalarda profilaksiye erişim yaşı daha küçük yaşlarda olduğu görülmüştür. Hastalar Baby boomer, X,Y,Z kuşaklarına göre sınıflandırıldıklarında eklem açıklıkları puanı ve fonksiyon durum puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p<0,05). Profilaksi uyumları ile HJHS ilk ve FISH ilk puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Hastaların % 35,2 si RAS, % 15,4 ü total diz protezi, % 9,9 u artroskopi olmuş. Total diz protezi ve RAS uygulaması ile kuşaklar arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup sırasıyla p: 0,03, p: 0,01 saptanmıştır. Baby Boomer kuşağı hastaların %25 i, X kuşağı hastaların %29,6 sı ve Y kuşağının %5,8 i protez operasyonu olmuştu. En fazla Y kuşağı hasta grubuna (%49,01) RAS uygulanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda özellikle alt ekstremitte eklemleri en sık kanayan eklemler olarak bulunmuştur. Erken profilaksiye erişimin hemofili hastalarında eklem sağlığını olumlu yönde etkiledi gözlemlenmiş olup, profilaksi uyumu iyi olan fakat geç profilaksiye ulaşmış olan baby boomer ve X kuşağı için yaşa bağlı eklem harabiyetlerinin de artmasının HJHS ve FISH puanlarını olumsuz etkilediği sonucuna varılmaktadır.

## P46- YÜKSEK FAKTÖR DÜZEYİNE RAĞMEN ÜROTRORAJİ İLE GELEN BİR HEMOFİLİ B OLGUSU

**Meryem İrem Toksoy Şentürk<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>,Tural Pashayev<sup>2</sup>,Güray Saydam<sup>2</sup>,  
Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi

**Amaç:** Hemofili B, Faktör IX (FIX) eksikliği nedeniyle gelişen kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur. Kanama bulgularının ağırlığı FIX' un eksiklik derecesiyle doğrudan ilgilidir. Özellikle hafif hemofili B hastalarında kanamalar genellikle ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişir. Kanamayla başvuran ve yeterli faktör tedavisine rağmen kanama kontrolü sağlanamayan hastalarda faktör IX seviyeleri ölçülmeli ve inhibitör düzeyi bakılmalıdır. Uygun doz ve sürede FIX ile tedavi edilen ve inhibitör negatif hastalarda kanamanın devam etmesi beklenen bir durum değildir. Bu nedenle yüksek faktör replasmanına rağmen devam eden kanamalarda, kanamaya neden olabilecek mekanik, anatomik ve travmayla ilişkili nedenlerin de göz önünde tutulması gerekmektedir.

**Yöntem:** Faktör replasmanına rağmen kontrol altına alınamayan hematüri nedeni ile yatırılan hafif hemofili B tanılı vaka sunulmaktadır.

**Bulgu:** Ailede faktör eksikliği olması üzerine tarama yapılan ve FIX düzeyi %43.6 olan 42 yaşında erkek hasta kanama semptomları olmaksızın izlenmektedir. Ocak 2021' de ata biner tarzda düşme sonrası penil meatustan kan gelmesi nedeniyle acil servise başvurdu. Laboratuvar tetkiklerinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ):31.9 sn, INR:1, Hb:16.1 g/dl, Plt:213.000 /ml saptandı. Çekilen retrograf üretrografide ekstremitasyon izlendi. Hasta posterior üretrada komplet yaralanma nedeniyle yatırıldı ve suprapubik sistostomi açıldı. 65 kg olan hastaya operasyon öncesi faktör düzeyi %80-100 hedeflenerek 2400 ünite(Ü) FIX verildi. Operasyon sonrasındaki bir hafta boyunca hedef düzey %60-80 olacak şekilde günlük 2000Ü FIX uygulandı. Operasyon sonrası 7. günde kanaması olan hastaya ek faktör tedavisi uygulandı, bakılan APTZ düzeyi 28 sn ve FIX inhibitörü negatif saptandı. Kanama kontrolü sağlanan ve hemogramı stabil seyreden hastaya günde 1000Ü faktör replasmanı planlanarak taburcu edildi. Taburculuğun 4. gününde hem üriner sondadan hem penil meatustan kan gelmesi nedeniyle tekrar başvurdu. Hasta tekrar yatırılarak hedef düzey %100 olacak şekilde FIX tedavisine başlandı ancak yüksek doz faktör replasmanına rağmen kanama kontrolü sağlanamadı. Tetkiklerinde APTZ normal aralıkta, FIX: %67.3 ve FIX inhibitörü yine negatif sonuçlandı. Hastada faktör eksikliği ile ilişkili kanama düşünülmedi ve yapılan sistoüretroskopik bakışında ürolojik açıdan kanamayı açıklayacak bulgu izlenmedi. Çekilen bilgisayarlı tomografide penis sağ yarımında posttravmatik kavarnözal arter ile kavarnöz sinüs arasında arteriovenöz fistül ile uyumlu görünüm izlendi ve özellikle ereksiyon sonrası kanama olduğu öğrenildi. AV fistüle yönelik girişim planlanmadı ancak yara yeri iyileşme süresince ereksiyonun olmaması için hastaya üroloji tarafından medikal tedavi verildi ve önerilerde bulunuldu. Takipte faktör replasmanı verilmemesine rağmen kanama izlenmedi.

**Sonuç:** Özellikle hafif hemofili hastalarında görülen ciddi kanamalar genellikle şiddetli travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişir. Kanama ile başvuran ve yüksek faktör düzeyleri saptanan hastalardaki bazı kanamalar hemofili ile ilişkili olmayabilir. Yüksek faktör replasmanına rağmen devam eden kanamalarda, inhibitör düzeyine bakılmalı ve negatifse kanamaya neden olabilecek mekanik, anatomik ve travmayla ilişkili nedenlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

## P47- İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ A HASTASINDA HAYATI TEHDİT EDEN KANAMA: İLİOPSOAS KANAMASI

Mehmet Ertaş<sup>1</sup>,Kamuran Karaman<sup>1</sup>,Ahmet Faik Öner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Van YYÜ Tıp Fakültesi

**Amaç:** Hemofili A hastalarında tedavide uygulanan FVIII proteinine karşı “antikor-alloantikor” gelişebilir. Bu antikorların tedavide kullanılan faktör proteininin işlevini engellemesi söz konusu olduğunda “inhibitör” olarak tanımlanır. Burada yüksek titreli inhibitöre sahip Hemofili A’lı bireydeki ilopsoas kanaması sunulmuştur.

**Yöntem:** 20 yaşında ağır hemofili A tanısıyla takipli olan hasta topallama, yürürken kalçada ağrı şikayetiyle tarafımıza başvurdu. Hastanın yaklaşık 2 gün önce şikayetlerinin başladığı öğrenildi. Öyküsünde travma öyküsünün olmadığı ve ağrının spontan olarak oluştuğu öğrenildi. Ağır ‘Hemofili A’ tanısı ile çocuk hematoloji polklinikimizde takipli olan olgu öyküsünde yüksek titreli inhibitör nedeniyle uzun süre by-pass ajan ile profilaksi tedavisi aldığı saptandı. İnhibitör testi negatifleşen ve recovery test ile de inhibitör yokluğu doğrulanan olgu yaklaşık son bir yıldır FVIII preparatı ile profilaksi aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durum orta-iyi, vital bulgular stabil olarak tespit edildi, sol uylukta ekstansiyon hareket kısıtlılığı mevcuttu. Hastaya batin USG istendi. Sol iliopsoas kası içerisinde yaklaşık 5x3,5 cm ebatlarında kas dokusuna göre hiperekoik oval şekilli anekoik alanlar içeren düzensiz sınırlı heterojen belirgin vaskülarite kodlanmayan görünüm izlendiği rapor edildi (Hematom?). Hastaya kontrastlı batin MR çekildi, hematoma olarak yorumlandı. Hemogram, biyokimya, koagülasyon ,FVIII ve FVIII inhibitör düzeyi çalışıldı. Bakılan tetkiklerinde APTT:94,PT:13,INR:1 saptandı. Hayati tehdit eden iliopsoas kanaması olan olguya, FVIII düzeyi %80-100 olacak şekilde FVIII replasmanı yapıldı. Hastanın ağrısında azalma olmaması ve kontrol koagülasyonda APTT uzun üzerine recovery testi yapıldı. 1.saat FVIII düzeyi:2 , 2.saat FVIII düzeyi:1 gelmesi üzerine hastada inhibitör geliştiği düşünülüp rekombinant faktör VII 90mcg/kg’dan 2 saatte günde 12 doz olacak şekilde başlandı. Tedavisi faktör replasman tedavisi, istirahat ve fizik tedavi egzersizi olarak devam edildi. İlk olarak bypass ajan ile replasman tedavisinin ikinci dozundan sonra ağrısı tamamen geriledi. Takiplerinde hematomda belirgin küçülme ve klinik bulgularda tamamen düzelmeye saptandı. Hastanın İnhibitör düzeyi sonucu pozitif( Bethesda:15) olarak sonuçlandı.Takiplerinde şikayetleri tamamen düzelen hastaya haftada 3 gün profilaksi tedavisi düzenlenip şifaen taburcu edildi.

**Sonuç:** Sonuç olarak; Tüm ciddi kanamalar hastane ortamında tedavi edilmeli ve uygun dozda faktör ürünü kullanılmasına rağmen kanaması kontrol altına alınamayan hastalarda inhibitör varlığı mutlaka araştırılmalıdır. İnhibitörlü hastalarda hemostazı sağlayabilecek temel tedavi yaklaşımı bypass edici ilaçların kullanılmasıdır.

## P48- FXIII EKSİKLİĞİ VE SPONTAN İNTRAKRANİYAL KANAMALI İKİ OLGU

**Kardelen Bilgili<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>, Denis Bozer<sup>2</sup>, Betül Tüzün<sup>2</sup>, Zühal Demirci<sup>2</sup>,  
Güray Saydam<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

**Amaç:** Faktör XIII, koagülasyon kaskatının son basamağında fibrin stabilizasyonundan sorumlu bir transglutaminaz enzimidir. Kalıtsal veya edinsel olabilen pıhtılaşma testlerinde bozulma olmadan kanama, yara iyileşmesinde gecikme ve gebelik sorunları (düşükler) gibi klinik bulgularla karşımıza çıkan çok nadir bir faktör eksikliğidir. Kalıtsal eksikliğin erken bulgusu göbek kordonunda gecikmiş tip kanamadır. Hemofili ve tromboz merkezine sahip üçüncü basamak bir hastanede, aynı tarihlerde beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesinde kafa içi kanama nedeniyle izlenen ve çok ender görülen faktör XIII eksikliği olan iki hastanın klinik seyriyle postoperatif bakım süreçlerini sunmak istedik.

**Bulgu:** Olgu 1. 32 yaş erkek hasta 12 günlükken göbek kordonunda kanama nedeni ile yapılan ileri tetkiklerle Faktör XIII eksikliği tanısı almış. Olgu 08 Ocak 2022 de baş ağrısı bilinç kaybı nedeniyle ailesi tarafından acil servise getiriliyor. Geliş sırasında Glaskow koma skalası (GKS): M4/V6/E5 ve kraniyal BT görüntülemesinde; sağ frontoparietal ve sağ temporal alanda en kalın yerinde 4 cm'e ulaşan hematoma ve hemoraji sahaları, sağ frontal bölgede hematoma içerisinde düşük dansiteli alanlar, aktif kanama saptandı. Hastaya 6 ünite kriyopresipitat transfüzyonu sonrası acil cerrahi yapıldı. Sonrasında postoperatif birinci gün 6 ünite kriyopresipitat, postoperatif ikinci gün 3 ünite kriyopresipitat olmak üzere toplam 15 ünite transfüzyon yapıldı. Hemogloblin düşüklüğü olmayan ve bilinci açık olan hasta izleminin dördüncü günü yataklı servise alındı. Hastanın beşinci günde de dreni çekildi. Hastaya ömür boyu uygulanacak profilaktik tedavi olarak 3 haftada bir 10 ünite/kg Taze Donmuş Plazma (TDP) planlandı. Olgu 2. 25 yaşında erkek hasta 6 aylıkken sağ frontal hematomu olması üzerine yapılan tetkiklerle Faktör XIII tanısı almış. Daha önce ara ara TDP replasman öyküsü olan hastanın, son 5 senedir TDP replasman öyküsü yoktu. 1 Ocak 2022 de sabah saatlerinde baş ağrısı daha sonrasında kusma ve bilinç bulanıklığı olması üzerine acile getirilmiş. İlk değerlendirmede GKS: M4/V3/E3 ve kraniyal BT görüntülemesinde; posterior fossada sağda yaklaşık 4.5 cm boyutunda içerisinde hiperdens sahalar içeren hematoma saptandı. Hastaya 7 ünite kriyopresipitat transfüzyonu sonrası acil cerrahi uygulandı. Postoperatif birinci ve ikinci gün 6 ünite kriyopresipitat transfüzyonu yapıldı ve üçüncü gün gönderilen Faktör XIII düzeyi normal izlendi. Hastaya yatışı boyunca toplam 19 ünite kriyopresipitat yapılmış oldu. Hastanın dördüncü gününde dreni çekildi ve komplikasyon izlenmedi. Hastaya ömür boyu uygulanacak profilaktik tedavi olarak 3 haftada bir 10 ünite/kg TDP planlandı.

**Sonuç:** Faktör XIII eksikliği intrakraniyal kanama ile sık ilişkilidir ve vakaların %30'unda görülürken %15'inde ölümlerle sonuçlanmaktadır, tedavisinde TDP veya kriyopresipitat transfüzyonu önerilmektedir. Faktör XIII eksikliğiyle intrakraniyal kanama izlenen iki olgumuzda da kriyopresipitat ile komplikasyonsuz iyileşme sağlanmıştır ve kraniyal kanama nedeni ile profilaktik olarak 3 haftada bir TDP tedavisi planlanmıştır.

## P49- TİP III VONWILLEBRAND HASTALIĞI; TEDAVİSİ BU KADAR GÜÇ MÜ?

**Selime Aydoğdu<sup>1</sup>, Begüm Şirin Koç<sup>1</sup>, Funda Tekkeşin<sup>1</sup>, Ülkü Miray Yıldırım<sup>1</sup>, Suar Çakı Kılıç<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

**Amaç:** Ağır kanama diyatezi olan hastalar uygun faktörlerini klinik durumlarına göre kanadıkça veya profilaktik olarak alırlar. Etkin bir profilaksi komplikasyonların önlenmesi için çok önemlidir. Profilaksiye uyum hastalığın kümülatif maliyetini azaltmakta ve hastanın hayat kalitesini artırmaktadır (1). Hastaların tedaviye uyum sorunları tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ve kolaylaştırılmasına rağmen güncel bir sorundur. Bu yazıda ağır vonWillebrand faktör (vWf) eksikliği ile tedavi ettiğimiz (etmeye çalıştığımız) ancak tedavi uyum sorunları nedeniyle kronik sekel gelişmesini önlemeyemediğimiz adölesan yaşta bir hastadan bahsedilmiştir.

**Yöntem:** Üç yaşındayken tekrarlayan burun kanamaları nedeniyle yapılan tetkiklerinde vonWillebrand Tip III eksikliği tanısı almış, 13 yaş erkek hasta Şubat 2018'de diz eklemi kanaması ile acil polikliniğine getirildi. Başvurudan 2 yıl önce bisikletten düşme sonrası sağ diz eklemine kanaması olmuş, yoğun faktör replasmanı ile şişlik gerilemiş hareket kısıtlılığı devam ediyordu. Aynı dizde sonraki 2 yılda 8-10 kez kanama olmuş, bir kısmına müdahale edilip tedavi verilmişti. Profilaksi önerilmiş ancak uygulanamamıştı. Sağ dizde hematoma saptanan hastaya faktör replasmanı yapılarak profilaksiye geçilmesi planlandı. Ancak taburculuk sonrası poliklinik kontrollerine getirilmedi. FVIII%1.9, vWf:Ag %10, FVIII inhibitörü negatifti. Altı ay sonra üst GIS kanaması ile yoğun faktör replasmanı yapıldı haftada 2 gün olacak şekilde Hemate P profilaksisi başlandı. Kontrollere getirilmeyen hasta 1 ay sonra tekrar sağ dizde hematoma kanama ile başvurdu. Profilaksinin verilmediği öğrenildi. Sağ diz MR'da kronik sinovit bulguları saptandı. Aile tekrar faktör profilaksisinin önemi konusunda bilgilendirildi, profilaksiye devam önerildi. İki ay sonra tekrar sağ dizde hematoma başvuran hastanın profilaksiye devam etmediği öğrenildi. Sekiz ay sonra sağ quadriceps kasında kanama bulguları ile acil serviste görüldü, 2 haftadır profilaksi almadığı, aralıklı sağ dizinde şişlik olduğu öğrenildi. İki ay sonra tekrar sağ diz eklemine hematoma ile başvurdu, 3 günlük faktör replasmanı uygulandı, haftada 2 gün profilaksi önerisi ile hasta evine gönderildi. Dört ay sonra aynı şikayetlerle tedavi verildi. Hastanın ebeveyni evinin hastanemize uzak olduğu ve self infüzyon yapamadığı için evlerine yakın hastanede profilaksilerini almak istedi. İlgili merkezle görüşülerek profilaksilerini orada alması sağlandı. Dokuz ay boyunca hasta görülmedi. Ocak 2021'de başvurusunda gelmediği süre içinde içinde 4 veya 5 kez dizinde kanama olduğu belirtildi. Mart 2021'de poliklinik kontrolüne getirildi. İki hafta önce 3 günlük faktör uygulaması aldığı, profilaksiyi düzenli almadığı öğrenildi. Kontrol diz MR'da kronik sinovit bulguları devam ettiği görüldü. FVIII %2, vWf:Ag%3, Wf:RcoF%16 saptandı. Hasta Türkiye Hemofili Derneği tarafından yapılan deneyimli ortopedist ve Çocuk Hematoloji uzmanlarının katıldığı Hemofili Konseyi'nde değerlendirildi. Eklemde belirgin dejeneratif değişikliklerin tam gelişmediği ve radyoaktif sinovektomiden fayda görebileceği belirtildi. Radyoaktif maddenin ülkemizde olmayışı nedeniyle haftada 3 kez olacak şekilde yoğun profilaksiye alınması 3 ay sonra tekrar değerlendirilmesi kararlaştırıldı. Fizik tedavi ve egzersiz önerildi. Düzenli profilaksilerine getirilen ve fizik tedavi programına alınan hastanın kontrol muayenelerinde eklem hareketlerinin rahatladığı belirtildi. İzlemine devam edilmektedir.

**Sonuç:** Hemofili hastalarının tedaviye uyumunu değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Schrijvers ve ark.'nın (2) yaptığı çalışmada, tedaviye uyum oranı %58,8, Torres-Ortuño A. ve ark.'nın (3) çalışmasında %56 ve E.G. Kazancı ve ark.'nın Türkiye'deki yaptığı çalışmada tedaviye uyum oranı %66 olarak saptanmıştır (4). Yaş ve sosyoekonomik durum gibi hasta ilişkili nedenler; kanama sıklığı, venöz damar yolu ve ilaç dozu gibi tedavi ilişkili nedenler; maliyet ve sosyal güvence gibi sağlık sistemi ilişkili nedenler tedavi uyumunu etkilemektedir (5). Bizim hastamızda annenin self infüzyon öğrenemeyişi, yol parası maliyetini karşılama güçlüğü gibi sosyal nedenler daha ön planda görünmektedir. Self infüzyon tedavisinin öğretilmesi ve desteklenmesi tedavi uyumunun artması etkileyeceği düşünülmüştür.



# P50- FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ OLAN BİR ÇOCUK HASTADA MANDİBULA FRAKTÜRÜ

**Mustafa Cemaloğlu<sup>1</sup>, Sevde Karataşlıoğlu<sup>1</sup>, Selin Aytaç<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Kalıtsal Faktör XIII eksikliği, milyonda 1-3 sıklıkta görülen nadir rastlanan otozomal resesif geçişli bir kanama hastalığıdır. Akriba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda daha sık görülebilmektedir. Çocuklarda görülen başlıca kanamalar, yenidoğan döneminde göbekten kanama, intrakranial kanama, travma veya cerrahi girişim sonrası kanama ve yara iyileşmesinde gecikmedir.

**Yöntem:** Onbeş yaşındaki erkek hasta, travma sonrası sağ yanakta şişlik ve ağrı şikayeti ile Antakya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurdu. Fizik muayenesine sağ yanakta şişlik ve kızarıklık şikayeti vardı. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri ve koagülasyon testleri normaldi. Hastanın özgeçmişinde yenidoğan döneminde uzamış göbek kanaması şikayeti ile kanama diatezi açısından değerlendirildiği ve altı yaşına kadar çeşitli merkezlerce tetkik edildiği, kanamaları oldukça taze donmuş plazma tedavisi aldığı, ailenin kendi isteği üzerine başvurduğu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında yapılan tetkikler sonucunda Faktör XIII eksikliği (faktör XIII: <%1 ) tanısı konulduğu öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık olan ailede kanama diatezi ile izlenen başka hasta olmadığı öğrenildi. Hastanın tekrarlayan epistaksis ve diş eti kanamaları olması ve eritrosit transfüzyonu gereksinimi gösteren ve/veya Hb değerinde 2gr ve üzerinde düşmeye yol açan kanamaları olması nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 9 yaşındayken 10 -20 ünite/kg dozda plazma kaynaklı FXIII ile her 3-4 haftada bir profilaksi tedavisi başlandığı, profilaksiyi düzenli kullandığı ve profilaksi tedavisi altında hiç kanaması olmadığı öğrenildi. FXIII eksikliği olan hastaya 10 ünite/kg dozdan faktör XIII replasmanı yapıldı ve bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ mandibula korpusundan inferio-posteriordan antero-superiora doğru uzanan deplase fraktür hattı görüldü. Mandibula ekstraoral barton bandajı uygulaması ile atele alındı. Günlük poliklinik kontrollerinde şişliğin gerilediği, kanama bulgusunun olmadığı görüldü faktör ve faktör XIII replasmanına 5 ünite/kg/gün dozunda iki gün daha devam edildi. İki hafta sonraki kontrolde bandaj atel çıkarıldı.

**Sonuç:** Faktör XIII (fibrin stabilize edici faktör) pıhtılaşmanın son aşamasında rol oynayan bir protransglutaminazdır. Kalıtsal veya edinsel nedenlerle ortaya çıkan eksikliklerde pıhtılaşma testlerinde bozulma olmadan kanama, yara iyileşmesinde gecikme gibi klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Ağır FXIII eksikliğinde (<%1 ) spontan kanama ve kafa içi kanama riski oldukça yüksektir. Bu hastalarda profilaksi, hem etkili-güvenli, hem de FXIII yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle kolay uygulanabilmektedir. Plazma kaynaklı FXIII konsantresi, 10-20 Ü/kg/doz 3-4 haftada bir dozda birçok hastada faktör düzeyini %5 ve üzerine çıkarmakta ve spontan kanama riski azalmaktadır. Faktör düzeyinin %3-10 arasında olması tekrarlayan kanama ataklarını engellemeye yeterli olacağı düşünülmektedir. Faktör düzeyi %1-4 arasında olan olgulara da eğer majör kanama geçirmişlerse kanamadan koruyucu tedavi önerilmelidir. Tekrarlayan dozlarda FXIII verilmesinin tromboz ve alerjik reaksiyonlar açısından riskli olduğu da akılda tutulmalıdır. Hastamız, ilk gün 10 ünite/kg/doz olacak şekilde faktör replasman desteği almış, faktör temini ile ilgili sıkıntılar nedeniyle sırasıyla ikinci ve üçüncü günlerde 5 ü/kg/doz'dan akut kanama tedavisi ile fayda görmüştür. Hastamızda, herhangi ek bir komplikasyona rastlanmamış; son kontrolde şişliği tamamen düzelmiş, dil ve konuşma fonksiyonlarında herhangi engellilik durumu saptanmamıştır.

# P51- HEMOFİLİ B TANILI HASTADA GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN COVID 19 ENFEKSİYONU

Özge Ucuz<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>,Güray Saydam<sup>2</sup>,Fahri Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>EÜTF İç Hastalıkları A.B.D, <sup>2</sup>EÜTF Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Hemofili B, faktör IX (FIX) eksikliğine bağlı gelişen kalıtsal bir hastalıktır. Tüm hemofili olgularının %15' ini içerir. Sıklıkla eklem boşluğuna ve kas içine kanamalarla prezente olur. Kanama bulgularının ağırlığı FIX düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Hemofili hastalarında sindirim sistemi kanamaları nadir görülür ancak yaşamı tehdit edebilir. Genellikle tromboembolik olaylar ile seyreden covid-19 enfeksiyonunun hemofili hastalarındaki seyri ile ilgili veriler oldukça azdır. Hemofili hastalarında kanamaya yatkınlık oluşturup oluşturmadığı net olarak bilinmemektedir.

**Yöntem:** Bu makalede hafif hemofili B nedeni ile takipli olan hastada görülen gastrointestinal kanamaya sebep olan covid 19 enfeksiyonunun takip ve tedavi süreci retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgu:** 33 yaş erkek hasta hemofili B nedeniyle takipli olup kanadıkça faktör replasman tedavisi uygulanmaktadır. Hastanın tanı anındaki FIX düzeyi %7.1 ve Faktör IX inhibitörü negatiftir. Hasta hematokezya nedeni ile acil serviste değerlendirildi. Alt gastrointestinal sistem (GIS) kanaması nedeni ile yatırıldı. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde son bir hafta içinde covid 19 enfeksiyonu olan birey ile temas etmiş olduğu ve 3 gündür diyare olduğu öğrenildi. Hastaya yapılan covid-19 pcr testi pozitif saptandı. Çekilen batin bilgisayarlı tomografisinde distal ileal anslar düzeyinde uzun segment konsantrik duvar kalınlık artışı submukozal ödem mezenterik engorjman ve pelvik yer yer hafif yüksek dansiteli serbest sıvılar izlenmiştir. Radyolojik görünüm enfeksiyöz enflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilmiş olup Covid-19 enfeksiyonunun gastro intestinal tutulum bulguları olarak değerlendirilmiştir. Hedef faktör düzeyi %80 olacak şekilde vücut ağırlığı 57kg olan hastaya 3600 ünite (U) faktör IX replasmanı yapıldı. Hastanın oral alımı kesilerek 4x1 proton pompa inhibitörü başlanmış ve 4-6 saatte bir hemogram takibi yapılmıştır. 24 saat sonra yapılan tetkiklerinde hemoglobün 15.3' den 12 g/dl'ye gerilemiş olduğu izlendi ve Aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 81.4 sn (normal aralık.... ) FIX düzeyi %5.5 olarak sonuçlandı. Takip eden iki gün boyunca hedef faktör düzeyi %60 olacak şekilde 2400 U FIX uygulandı. Klinik ve hemogram bulguları stabil olan hastaya girişimsel işlem planlanmadı. Covid 19 enfeksiyonuna yönelik olarak hastaya ek olarak 3 gün 250 mg pulse prednol, colchium dispert ve GIS tutulumu nedeniyl flagyl tedavisi verildi. Takipte kanaması olmayan hasta taburcu edildi.

**Sonuç:** Covid-19 hastalarının %3 ila %79' unda GIS semptomları görülebilir. Erişkinlerde en sık ishal ve karın ağrısı görülmekle birlikte hastalığın ciddi seyrettiği olgularda, GIS kanamalarına %4-%13.7 oranında rastlanabilir. Hemofili hastaları covid-19 enfeksiyonu seyri sırasında kanama ile başvurabilmektedir, ancak spontan GIS kanama hemofilide sık değildir. Covid-19 hastalığında artmış trombotik olaylar bilinmektedir ancak hemofili hastalarında kanama görülebilmektedir. Hastalığın yönetimi hemofili B hastalarında uygun doz ve sürede faktör replasman tedavilerinin yanında standart GIS kanama protokolüyle aynıdır.

## P52- FV+FVIII EKSİKLİĞİ, NADİR GÖRÜLEN FAKTÖR EKSİKLİKLİ BİR VAKA

**Ferda Can<sup>1</sup>, Tekin Güney<sup>2</sup>, Sema Akıncı<sup>1</sup>, İmdat Dilek<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>TC Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, <sup>2</sup>SBÜ TC Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü, <sup>3</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi TC Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

**Amaç:** FV+FVIII eksikliği; milyonda 1 sıklıkla görülen, otozomal resesif geçişli olması nedeniyle akraba evliliği sık olan toplumlarda daha sık bildirilmiş bir nadir faktör eksiklik durumudur. Bu kombine eksikliğin tek bir gendeki bozukluktan kaynaklandığı gösterilmiştir. Genelde ılımlı bir kanama kliniği de görülse de cerrahi, diş çekimi, travma sonrası, kadınlarda menstruel kanamalar ve doğum sonrası kanamalar sıklıkla görülür. Bu nedenle hastaların tanısı göz önüne alındığında hem FV hem FVIII replasmanının önemli olduğu bilinmelidir.

**Bulgu:** 25 yaşında kadın hasta, diş işlemi sonrası kanaması olması üzerine faktör VIII eksikliği olduğu söylenen hasta yeni yapılacak diş işlemi öncesi polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde adet kanamalarında uzama ile birlikte ailede anne ve ablada hemofili taşıyıcılığı, abide hemofili hastalığı olduğu söylenmişti. Hastanın başvuru tetkiklerinde aPTT: 45.7 sn, PT: 21.7 sn, INR: 2, fibrinojen: 3.62 g/L, trombosit sayısı: 304 x 10<sup>9</sup>/L, FVIII düzeyi %24, vWF Ri:Co %117 idi. Hastanın hem aPTT hem PT uzaması olması üzerine istenen FV düzeyi % 5.4, FX düzeyi %81 tespit edildi. Hastaya FV+FVIII eksikliği tanısı konuldu. Diş taşı temizleme işleme lokal ve sistemik traneksamik asit tedavisi ile yapıldı. Kanama tespit edilmedi. Hasta diğer işlemler öncesi mutlak hematoloji başvurusu önerilerek takibe alındı.

**Sonuç:** Nadir görülen, tek tek olan faktör eksikliklerinden farklı klinik seyir ve tedavisi olan FV+FVIII eksikliği; hafif hemofili A'nın FV eksikliği ile birlikte olduğu durumdan ayrit edilmelidir. Temelde genetik geçiş farklılığı ve kanamaların tipine göre aile ve hasta öyküsüyle ayırım yapılabilen bu durumlar için bazen hastamızda olduğu gibi karışıklıklar karşımıza çıkabilecektir. Bu durumda hastanın aPTT uzaması yanısıra PT uzunluğu da varda mutlaka ortak yolak faktörlerinde olan ve en sık görülen FV+FVIII bozukluğu durumunun akla gelmesi gerekmektedir. Nitekim hastaların kanama durumunda tedavi şekilleri değişecektir. Klinik kanamalar, Faktör V'in tek kaynağı olan taze dondurulmuş plazma (TDP) ile kontrol edilebilir. Yine cerrahi işlemler öncesi TDP ile profilaksi gereklidir.

## P53- HEMOFİLİ C: NADİR BİR KANAMA BOZUKLUĞUNUN OLGU SUNUMU

**Hayrunnisa Albayrak<sup>1</sup>, Merve Gökçen Polat<sup>1</sup>, Kemal Aygün<sup>1</sup>, Emel Merve Yenihayat<sup>1</sup>, Haşim Atakan Erol<sup>1</sup>, Serkan Ünal<sup>1</sup>, Sinan Mersin<sup>1</sup>, Ayfer Gedük<sup>1</sup>, Özgür Mehtap<sup>1</sup>, Pınar Tarkun<sup>1</sup>, Abdullah Hacihanefioğlu<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

**Amaç:** Faktör XI eksikliği kadınları ve erkekleri etkileyen otozomal resesif geçişli aynı zamanda otozomal dominant geçiş de gösterebilen bir kanama bozukluğudur. Yahudi olmayan genel popülasyonda Faktör XI eksikliği yaygın değildir ve yaklaşık görülme sıklığı 1/1 milyondur. Faktör XI eksikliği bulunan hastalarda spontan kanamalar nadirdir, ancak cerrahi müdahaleler ve travma sonrası önemli kanamalar mümkündür. İzole uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerleri faktör XI eksikliği için uyarıcı olmalıdır. Tedavide temel yöntem eksik olan faktörün yerine koyulmasıdır. Bu olguda Faktör XI eksikliği (hemofili C) tanısı alan olgunun kanama diyatezi açısından yönetimi sunulmuştur.

**Bulgu:** 20 yaşında erkek hasta, sol uylukta ağrı, şişlik şikayetiyle başvurdu. 2 yıl önce basketbol maçında darbeye bağlı aynı bölgede hematoma öyküsü vardı. Ailesinde kanama hastalığı bulunmayan hastanın kullanmakta olduğu bir ilaç yoktu. Fizik muayenede sol uylukta hafif şişlik, ancak peteşi, pupura, ekimoz, periferik LAP ve organomegali yoktu. Acil yapılan yüzeysel usg'de sol rektus kası içerisinde 3,5 cm ve 2 cm çaplı hematoma saptandı. Koagülometri testlerinde protrombin zamanı normal, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 92 saniye olup uzamıştı (N:25-35 saniye). Karışım testinde aPTT normal gelmesi üzerine faktörlere karşı gelişen inhibitörden uzaklaştırıldı. Hemoglobini: 14,6 gr/dl lökosit:7920 lenfosit:1970 plt:293000 idi. Lupus antikoagülanı negatif, faktör 8 düzeyi %78, faktör 9 düzeyi %99, faktör XI düzeyi %4 idi. Hastaya faktör XI eksikliği (Hemofili C) tanısı koyuldu. 10 ml/kg'dan TDP replasmanı yapıldı. TDP uygulamasından 6 saat sonra ölçülen aPTT normaldi. Takiplerinde hematoma boyutu gerileyen hastanın 2 yıllık takibinde tekrar kanaması olmadı.

**Sonuç:** Faktör XI eksikliği yeterince tanınmayan bir antite olmasına rağmen, kanama çalışmaları ile zayıf korelasyonu ve klinik prezentasyonda geniş değişkenliği olan nadir bir kanama bozukluğu olmaya devam etmektedir. Faktör XI eksikliği belirlenen hastalarda temel tedavi eksik faktörün yerine konmasıdır. Hemostaz için gerekli minimum plazma faktör XI düzeyi 15-30 mg/dl olarak bildirilmektedir. Ancak, fazla replasman sonrasında tromboz gelişebilme riskine dikkat edilmelidir. Konsantre faktör XI hazırlanması zor ve pahalıdır. Bu nedenle, ürün replasmanı yapılması gereken durumlarda ilk tercih TDP kullanımımızdır.

## P54- APENDEKTOMİ SONRASI TRAVMA GEÇİREN HEMOFİLİ B HASTASI VE SUÇLULUK PSİKOLOJİSİ

**Mustafa Bilici<sup>1</sup>, Serap Karaman<sup>1</sup>, Ayşegül Ünüvar<sup>1</sup>, Şifa Şahin<sup>1</sup>, Furkan Adem Canbaz<sup>2</sup>, Deniz Tuğcu<sup>1</sup>, Hikmet Gülşah Tanyıldız<sup>1</sup>, Zeynep Karakaş<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Ana Bilim Dalı

**Amaç:** Hemofili hastalarında düzenli profilaksi tedavisine rağmen cerrahi olaylar/travmalar hastalık yönetimini komplike hale getirmekte ve hastalar çocukluk yaş grubunda olduğundan kendilerini suçlu hissedebilmektedirler. Bu nedenle yeterli güven ilişkisi sağlamak kanama etyolojisinin anlaşılmasında önem kazanmaktadır.

**Yöntem:** Ağır hemofili B tanılı bir olguda apendektomi sonrası izlem ve travma sonrası gelişen komplikasyonun yönetimi irdelendi.

**Bulgu:** On iki yaşında erkek hasta, yedi aylık iken intramuskuler enjeksiyon sonrası bacak ön dış yüzünde şişlik ve kanama nedeni ile tetkiklerinde ağır hemofili B (Faktör IX: % 0.4) tanısı konularak izleme alındı. Genetik incelemede hemizigot c.304T>C (p.Cys102Arg) mutasyonu mevcuttu. İlk eklem kanaması 2.5 yaşında sol dirsekte hemartroz şeklinde idi. Öncesinde 3-4 kez baldır ve kolda ufak travmalar sonrasında hematomlar gelişmişti. Eklem kanamasından sonra plazma kaynaklı FIX preparatı ile haftada bir kez profilaksi başlandı (42 ünite/kg). Beş yaşına kadar ciddi kanama atağı olmayan hastanın 5-6 yaş aralığında sağ dirsekte ve sol ayak bileğinde hemartroz, düşme sonrası diş kırılması ve alt dudak kanaması şikayetleri olması ve hiperaktif bir hasta olması nedeni ile haftada 2 kez rekombinan FIX ile profilaksi (50 ünite/kg) başlandı. On bir yaşında haftada 2 kez profilaksi altında iken hasta kusma ve karın ağrısı şikayetleri ile çocuk acile başvurdu. Batın muayenesinde istemsiz defans mevcuttu. Batın ultrasonografide apandiks lümen çapı 8 mm ölçülmesi nedeni ile hastaya batın BT de çekildi, akut apandisit tanısı konuldu. Çocuk cerrahisi tarafından yatırılan hastaya operasyon öncesi traneksamik asit 10 mg/kg/doz x 3 ve 2500 ünite (70 ünite/kg) faktör IX preparatı verildi. Operasyon sırasında herhangi bir kanama gözlenmedi. İlk dozdan 18 saat sonra 2000 ünite (55 ünite/kg) ve devamında 24 saat ara ile 1500 ünite (40 ünite/kg) FIX tedavisi 7 gün devam edildi ve kanaması olmayan hasta ayaktan izlenmek üzere taburcu edildi. Apendektomiden 14 gün sonra dışkıda taze kan şikayeti ile hasta tekrar başvurdu. Batın BT'de çekimde intraluminal yerleşimli 20x23 mm hematoma saptandı. Hasta tekrar yatırılarak FIX tedavisi başlandı. Anamnez derinleştirildiğinde hastanın ameliyat sonrası evde istirahat etmesi gerekirken kardeşi ile birlikte koltukta zıpladığı, zıplarken kardeşinin elinin apendektomi olduğu bölgeye çarptığı öğrenildi. İlk başvuruda 12 saat ara ile 2000 ünite (55 ünite/kg) iki kez, devamında 12 saat ara ile 1000 ünite (27.5 ünite/kg) iki kez verildikten sonra, üçüncü gün tekrar rektal kanama olması üzerine günde 2000 ünite (55 ünite/kg) üç gün daha devam edildi. İzleyen beş gün boyunca 24 saat ara ile 1000 ünite (27.5 ünite/kg) uygulandı. Tedavinin dördüncü gününden sonra dışkıda kan görülmedi. Bir hafta sonra çekilen BT de hematoma gerilemişti. On günlük faktör tedavisinden sonra ilk hafta, haftada 3 kez; daha sonra haftada 2 kez faktör IX tedavisine devam edildi. Hasta halen, haftada 2 kez faktör tedavisi almakta olup, sorunsuz izlemine devam edilmektedir.

**Sonuç:** Çocukluk döneminde hastalar çok hareketli oyunlar oynadıklarından; fark etmeden ufak travmalara maruz kalabilmektedir. Kanamalar sıklıkla kas içi ya da eklem içi kanamalar şeklinde olmaktadır. Vakamızda apendektomi sonrası travmanın tetiklediği GİS kanaması nedeniyle 10 gün daha tedavi gereksinimi ortaya çıkmıştır. İlk anamnez alındığında hasta suçluluk psikolojisi ile olayı anlatmamış, anamnez derinleştirildiğinde doğru öykü anlaşılmıştır. Maliyet de düşünülerek; operasyonlar sonrasında ilk 1-3 aylık dönemde harekette sınırlama sağlanmalıdır.

## P55- ATROPATİ VE EGZERSİZ

**Ebru Ataş<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi

**Amaç:** Hemofili en sık görülen, en ciddi konjenital koagülasyon faktör eksikliğidir. (1) Kanın pıhtılaşma işlemi için gerekli olan faktör 8 veya faktör 9 adlı proteinlerde eksiklik veya kusurlu yapıyla karakterize, X'e bağlı olarak taşınan herediter bir hastalıktır. (2)

**Yöntem:** Hemofili hastalarında en önemli ve en sık gözlenen komplikasyon kas iskelet sistemine ait kanamalardır. Çoğunlukla eklem kanaması şeklinde olan bu kanamalar zamanla eklem yapısında dejeneratif değişikliklere neden olarak hemofilik artropati gelişmesine yol açmaktadır. Hemartrozun ağır hemofili hastalarında görülme sıklığı %75-90 civarındadır. (3,4) En sık olarak diz eklemi tutulur, bunu sırasıyla dirsek, ayak bileği, kalça ve omuz eklemi takip eder. (5,6)

**Bulgu:** Sadece hematolojik tedavi, kas iskelet kanamasını önlemek ve tedavi etmek için yeterli değildir. Bu tür hastalarda hemofilik artropatiyle birlikte gelişen sedanter yaşam tarzı genellikle, azalmış kas kuvveti, zayıf denge ve koordinasyon, artmış obezite riski gibi hareketsizlikle ilgili sorunlara yol açmaktadır. Bu problemler instabiliteye ve eklem yüklerinde değişikliklere, böylece yeni kanamaların ortaya çıkmasına ve eklem hasarının artmasına neden olur. (7)

**Sonuç:** Sportif aktiviteler fiziksel, mental ve duygulanım açısından kişileri rahatlatır, yaşam kalitelerini artırır. Hemofilili hastaların genel sağlık, eklemlerinin korunması ve kaslarının güçlendirilmesi için düzenli egzersiz yapmaları çok önemlidir. (8)

## P56- HEMOFİLİ B OLGUSUNDA SAÇ EKİMİ İŞLEM YÖNETİMİ

**Tural Pashayev<sup>1</sup>,Zühal Demirci<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>,Bahar Sevgili<sup>1</sup>,Nur Akad Soyer<sup>1</sup>,  
Güray Saydam<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Hematoloji BD

**Amaç:** Hemofili B (Faktör IX eksikliği) X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren doğumsal bir kanama bozukluğudur. En sık kanama şekli hemartroz ve hematomlardır. Tıbbın gelişimi ile yeni uygulanan profilaktik tedaviler (faktör replasmanı, gen tedavileri) ve kanama- komplikasyonların iyi yönetimi hemofili ile takipli hastaların genel sağkalımında uzama sağlamıştır. Orta yaş gruplarında önemli sorunlardan olan estetik kaygı sorunu önemli hale gelmiştir. Bizim vakamızda da saç ekim estetik cerrahisi uygulanmıştır.

**Bulgu:** Hastamız 41 yaşında erkek. Hasta 20 yaşındayken diş çekiminde uzayan kanama ile merkezimize başvurmuş. Rutin tetkiklerinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) uzun saptanması üzerine hastaya bakılan FIX düzeyi %16.4, kontrolünde ise %7.1 saptanmıştır. Hasta hafif Hemofili B ile izleme alınmıştır. Hasta 2 ay önce saç ekimi planı ile tarafımıza başvurdu. Bakılan FIX düzeyi %9.4 ve FIX inhibitörü negatif saptandı. Saç ekim işleminde median olarak 13-14 ampül lokal anestetik kullanıldığından ve işlem 8 saat civarında sürdüğünden kafa cildinden kanama riski yüksek olarak değerlendirilmiştir. Kanamanın fazla olması saç ekimi işlemin süresini uzattığından ve lokal anestezi gereksinimini arttırdığından dolayı işlem öncesi hedef faktör düzeyi %100 olarak belirlendi ve işlem öncesinde 7000 ünite FIX replasmanı uygulandı. Sonraki iki gün ise 24 saat arayla 4000 ünite FIX replasmanı yapıldı. İşlem başarıyla tamamlandı ve hastada beklenen kanama dışında kanama uzaması ve ya artışı gözlenmedi.

**Sonuç:** Estetik cerrahiler günümüz estetik dünyasında çok fazla uygulanmaktadır. Hemofili hasta popülasyonunda yaşam standartının yükselmesi ile estetik cerrahi isteği artmıştır. Saç cildi çok fazla sinir ucuna sahip olduğundan ve kanlandığından saç ekimi hem ağrılı hem de kanamalı işlemdir. Ağrı fazla olduğundan dolayı 14-15 ampül lokal anestetik ihtiyacı duyulmaktadır. Yeni saç ekim metodlarının gelişimi (FUE-sapfir yöntemi) bu işlemi hızlandırır da işlem ortalama 8 saat sürmektedir. Tüm bunlardan dolayı kanamalı hastalığı olan hastalarda işlem öncesi ve sonrasında yeterli replasman yapılarak kanamanın kontrolü önem arz etmektedir. Saç estetiğinin giderek popüler olması nedeniyle önümüzdeki yıllarda kılavuzlarda işlem öncesi faktör düzeyi ile ilgili bilgilerin yer alması gerekecektir.

# P57- MASİF EPİSTAKSİS İLE BAŞVURAN GLANZMAN TROMBASTENİLİ OLGUNUN REKOMBİNANT FAKTÖR VIIa İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

**Hale Bülbül<sup>1</sup>, Cengiz Ceylan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

**Amaç:** Glanzmann trombasteni, trombosit integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (önceden glikoprotein [GP]IIb/IIIa olarak bilinir) eksikliği veya azalmış fonksiyonu ile karakterize otozomal resesif kalıtılan kalitatif bir trombosit fonksiyon bozukluğudur. Klinik belirtiler çoğunlukla mukokutanöz kanama ile sınırlıdır. Normal trombosit sayısı ve görünümüne rağmen parmak ucu bakılan periferik kan yaymasında trombositlerin kümeleşmemeleri dikkat çeker. Çoklu trombosit transfüzyonu alan hastalarda integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  ve/veya insan lökosit antijeni (HLA) antijenlerine karşı antikorlar ortaya çıkabilir. Bu durum transfüzyona dirençli kanama ile sonuçlanabilir.

**Bulgu:** E.Ö, 25 yaşındaki kadın hasta kliniğimize masif epistaksis nedeni ile yatırıldı. 8 aylıkken glanzman trombasteni (GT) tanısı alan hastanın öyküsünden dış merkezde kulak burun boğaz tarafından epistaksisi için burun içi kanamalı bölgeye koterizasyon işlemi uygulanıp ekstrafor tampon yerleştirildiği ve bu müdahaleden sonra kanamasının daha da arttığı öğrenildi. Fizik muayenesinde burun içi aktif kanama odakları, kol ve bacaklarda ekimozlar izlendi. Laboratuvarında lökosit:  $16,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ , nötrofil:  $13,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobin: 6,6 gr/dl, hematokrit: %22, trombosit:  $360 \times 10^3/\mu\text{L}$ , üre: 34 mg/dl, kreatinin: 0,7 mg/dl, AST: 16 U/L ALT: 10 U/L INR: 1,03 sn, APTZ: 20,7 sn ve fibrinojen: 250 mg/dl olarak tespit edildi. Hastaya trombosit transfüzyonu ve beraberinde traneksamik asit ampul 3x1 tedavisi planlandı. Işınli aferez trombosit transfüzyonuna rağmen kanaması kontrol altına alınmayan ve hemogram düşüşü devam eden hastada trombosit alloimmunizasyonu düşünüldü. Bu nedenle ilk olarak birinci derece yakınlarından trombosit transfüzyonu yapıldı. Ancak bununla da kanaması kontrol altına alınamadı. Yatışı boyunca toplam 6 ünite aferez trombosit, 8 ünite random trombosit ve 8 ünite de eritrosit transfüzyonu verildi. Daha önceden hayatı boyunca faktör replasman tedavisi verilmeyen hastaya günde toplam 3 kez olacak şekilde 2 saat aralıklarla 90 mcg/ kg' dan (maksimum 270 mcg/kg) rekombinant faktör VIIa tedavisi planlandı. Bu tedaviden 12 saat öncesinden traneksamik asit tedavisi stoplandı. 78 kg ağırlığındaki hastanın tedavisi, 2 mg lık ampullerden 2 saat aralıklarla 3x3.5 ampul (3x7 mg) olarak düzenlendi. Yatışı boyunca aralıklı olarak toplam 12 gün faktör replasman tedavisi aldı. Kanaması kontrol altına alınan hastada herhangi bir yan etki gözlenmedi. Kliniği ve vitalleri stabil olan hasta önerilerle taburcu edildi.

**Sonuç:** GT' li hastalarda kanamaların durdurulması ve invazif girişimlerin yönetimi çok zor olabilir. İşlem öncesinde hastaya mutlaka trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Ancak bizim hastamızda müdahale öncesi trombosit veya faktör replasmanı gibi herhangi bir profilaksi verilmeden işlem yapıldığı için ciddi kanama sorunu yaşanmıştır. Lokal uygulamalar, desmopressin (DDAVP), steroid ve traneksamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar tedavi için yararlı olabilir. Masif kanamaların durdurulmasında sık olarak trombosit transfüzyonunun tercih edilmesi sonucu, alloimmunizasyon riskinin yüksek olması nedeniyle tedaviye yanıt alınmayan bir durum gelişebilir. Alloimmunizasyon gelişimi %30-70 oranında bildirilmektedir. Bu nedenle, trombosit transfüzyonu konusunda hassas davranılmalı ve HLA uygun trombosit kullanımına çalışılmalıdır. Rekombinant faktör VIIa yan etkisi az olan, GT' li hastaların kanama atakları ve operasyonlarında kullanılacak alternatif bir tedavidir. Bizim olgumuzda da bebeklik çağından bu yana kanamalarına trombosit transfüzyonu ile müdahale edilmesi sonucunda alloimmunizasyon geliştiği düşünüldü. Rekombinant faktör VIIa tedavisi ile kanaması herhangi bir yan etki görülmeden başarılı bir şekilde kontrol altına alındı. Sonuç olarak trombosit replasmanına refrakter kanamalı olgularda alloimmunizasyon mutlaka akılda tutulmalı ve faktör VIIa tedavisine geç kalınmadan başlanmalıdır.



## P58- AĞIR HEMOFİLİ A'LI BİR ÇOCUKTA TEKRARLAYAN OMUZ ÇIKIĞI

Irmak Üstündağ Albayati<sup>1</sup>, Sırma Karamercan<sup>1</sup>, Zühre Kaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji BD

**Amaç:** Literatürde en kapsamlı sistematik derleme ve meta analize göre 18 yaş altı çocuklarda travma sonrası tekrarlayan omuz çıkığının; epifizi kapalı 14 yaş üstü erkek çocuklarda, epifizi açık 14 yaş altı çocuklara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>1</sup> Hemofilik olgularda ise şu ana kadar 2 olguda omuz çıkığı bildirilmiştir.<sup>2,3</sup> İlk olguda omuz çıkığı tekrarlayan hemartrozlarla ilişkili bulunurken 14 yaşındaki ikinci olguda tekrarlayan omuz çıkığı sonucu eklemde kilitleme izlenmiştir. Biz de 4 yaş 11 aylık ağır tipte hemofilik A tanısı ile izlenen erkek çocukta tekrarlayan omuz çıkığı deneyimimizi sunduk.

**Bulgu:** Alın bölgesine travma sonrası 1.5 yaşında ağır tipte hemofilik A tanısı (FVIII: C 0.9%, inhibitör (-)) alan hastanın FVIII konsantrisi ile tedavisi sonrası damar yolu sorunu da olduğundan yakın izleme alındı. Hastanın izleminde farklı zamanlarda sağ dirsek hemartrozu, sol biceps kas içi hematomu ve sağ dizde hemartrozu gelişmesi üzerine 3.5 yaşından itibaren hastaya haftada 1 gün 1x1000 IU faktör VIII profilaksisi başlandı. Hasta faktör profilaksisi altında iken 1 ay önce okulda düşmesi sonrası sol omuzda çıkık ve sol suprakondiler bölgede fraktür hattı saptanması üzerine öncesinde 50 IU/kg faktör VIII tedavisi ile redüksiyon işlemi yapılarak kolu atele alındı. Üç gün boyunca faktör tedavisi alan hastanın sonrasında haftada 3 gün FVIII profilaksi programına alındı. Ancak damar yolu sorunu olması nedeniyle haftada 3 profilaksi, 4 hafta boyunca uygulanabildi. Tekrar haftada bir kez 50 IU/kg FVIII profilaksisine alındı. İlk omuz çıkığından 6 hafta sonra hastanın aynı eklemde tekrar çıkık tespit edildi. Yüzeysel ultrasonda eş zamanlı hematroz saptandı. Faktör tedavisi altında ikinci kez redüksiyon yapılan hastada inhibitör negatif olup 3 günlük tedavi sonrası faktör profilaksisi haftada 2 kez uygulanmaya başlandı. Yaklaşık 1 aydır faktör profilaksisi altında olan hastada kanama ve omuz çıkığı tekrarlanmadı.

**Sonuç:** Sunduğumuz olgu, literatür taramasında bu kadar küçük yaşta tekrarlayan omuz çıkığının hemofilik olgularda ilk kez bildirildiğine ve hemofilik hastalarda omuz çıkığının hemartrozla ilişkili olabileceğine ve düzenli profilaksi almaları gerektiğine işaret etmektedir. Kaynaklar 1.Olds M, Donaldson K, Ellis R, Kersten P. In children 18 years and under, what promotes recurrent shoulder instability after traumatic anterior shoulder dislocation? A systematic review and meta-analysis of risk factors. Br J Sports Med. 2016;1135-1141 2.McCuskey WH. Subluxation of the humeral head associated with hemarthrosis in a patient with hemophilia. AJR Am J Roentgenol 1991; 157:648 3.Heim M, Horoszowski H, Martinowitz U. Hemophilic arthropathy resulting in a locked shoulder. Clin Orthop Relat Res. 1986;202:169-172.

## P59- TEK MERKEZDEKİ NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ VE FARKINDALIK OLUŞTURULMASI

Talha Akdoğan<sup>1</sup>,Zühal Demirci<sup>1</sup>,Tural Pashayev<sup>1</sup>,Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>,Nur Akad Soyer<sup>1</sup>,  
Güray Saydam<sup>1</sup>,Fahri Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hemofili Ve Tromboz Merkezi

**Amaç:** Nadir faktör eksiklikleri(NFE) Faktör(F) VIII, FIX ve von Willebrand faktör eksikliği dışındaki eksikliklerin tümüne verilen ortak isimdir. Bu eksiklikler fibrinojen, FII, FV, FVII, FX, FXI, FXII, FXIII VE K vitaminine bağlı faktörlerdir. NFE tüm faktör eksikliklerinin yaklaşık olarak %3-5'ini oluşturmaktadır. NFE otozomal resesif geçiş gösterdiği için erkek ve kadınlarda görülebilmektedir. Ülkemizde akraba evliliği sık görüldüğü için bu hastalığa karşı farkındalığın artırılması gerekmektedir.

**Yöntem :** Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezine başvurup nadir faktör eksikliği tanısı alan 126 hasta verisi retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgu:** Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezinde nadir faktör eksikliği tanılı 126 hasta takip edilmektedir. Hastalar incelendiğinde en sık faktör eksikliği %46 oranıyla FVII eksikliğidir. Hastalarımızın medyan yaşı 39'dur (min 19- max 82). Hastalarımızın %59.5 kadın %40.5 erkektir. Hastalarımızın %33.1 i invaziv işlem öncesi yapılan tetkiklerle, %15.3' ü rutin tetkiklerde tespit edilerek tanı almıştır. Hastaların %4'ü göbek kordonu kanaması sonrasında ve %36.3 ü ekimoz, epistaksis ve diğer mukokutanöz kanama sonucu tanı almıştır. Takipte 5 hasta intrakranial kanama geçirmiştir.. Hastalarımızın %31.4' ünün ailesinde faktör eksikliği öyküsü mevcut, %4.2' sine ise kanama diyatezi öyküsü vardı. Hastalar değerlendirildiğinde %71.9 unda ekimoz, diş eti kanaması, menometroraji gibi kanama diyatezi belirtmişlerdir. Hastalar tedavi açısından incelendiğinde %45.6 'sı tedavisiz olarak izlenmekte olup %15.2' sine faktör replasman tedavisi, %27.2' sine tdp transfüzyonu ve %6.4üne tdp ve faktör replasmanı birlikte uygulanmıştır. Profilaktik tedavi ile takip edilen hastaların oranı %8.7 idi. Hastaların %35.8inin ek hastalığı ( en sık HT, DM) bulunuyordu. Faktör II, VII, IX, X eksikliği olan 2 hastada İnsan Protrombin Kompleksi profilaksisi, FVII eksikliği olan 2 hastada rFVIIa profilaksisi, Afibrinojenemi tanılı 4 hasta da konsantre insan fibrinojeni profilaksisi uygulanmaktadır. K vitaminine bağlı kombine faktör eksikliği olan 2 hasta düzenli K vitamini replasmanı uygulanmaktadır.

**Sonuç:** NFE seyrek görülmesi nedeniyle başvuru anında düşünülmesi ve tanı konulması gibi bazı problemleri de beraberinde getirmektedir. Hastalarımız incelendiğinde pek çoğu pre-operatif yapılan tetkikler ve rutin yapılan tetkikler sonrasında tarafımıza yönlendirilme sonucu tanı almıştır. Hastaların tetkikleri değerlendirilirken INR-APTZ testlerinde uzama görüldüğü zaman hastaların hematoloji polikliniğine yönlendirilmesi önem taşımaktadır. NFE tanısı konulmadığı takdirde hastalarda intrakranial kanamaya kadar varan geniş yelpazede kanama diyatezi meydana gelmektedir. Bu hastalıklara karşı farkındalık artırılarak ülkemizde geliştirilecek ulusal kayıt sistemi nadir faktör eksiklikleri olan hastaların tanı almasını, etkin tedavi edilebilmelerini ve herşeyden önemlisi hayatı tehdit eden kanamalardan kayıpların azaltılmasını sağlayabilir.

## P60- İNHİBİTÖRLÜ BİR HEMOFİLİ HASTASINDA PORT KATETERİ TAKILMASI SONRASI GELİŞEN HEMATORAKS VE YÖNETİMİ

**Sinan Mersin<sup>1</sup>, Merve Gökçen Polat<sup>2</sup>, Serkan Ünal<sup>3</sup>, Kemal Aygün<sup>2</sup>, Emel Merve Yenihayat<sup>2</sup>, Hayrunnisa Albayrak<sup>2</sup>, Haşim Atakan Erol<sup>2</sup>, Özgür Mehtap<sup>2</sup>, Ayfer Gedük<sup>2</sup>, Pınar Tarkun Türkmen<sup>2</sup>, Abdullah Hacihanıoğlu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dr. Ersin Arslan EAH Gaziantep, <sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi EUH, <sup>3</sup>Kastamanu EAH

**Amaç:** Hemofili tanılı hastalarda cerrahi girişimler uygun faktör replasmanı olmasına rağmen riskli işlemlerdir. Bu hastalarda başta majör cerrahiler olmak üzere her işlem sonrası cerrahi alanda kanama riski vardır. İnhibitörü olan hastalarda ise bu risk yönetimi daha zor olup bu konu ile ilgili net belirlenmiş kılavuzlar bulunmamaktadır. Biz de bu sebep ile inhibitörlü bir hemofili A hastasında replasman tedavisi sebebi ile takılan port kateteri sonrası gelişen hemotoraks vakasını sunmayı planladık.

**Yöntem:** Vaka Raporu

**Bulgu:** Yaklaşık 3 yaşında iken ağır hemofili A tanısı alan (Faktör düzeyi <%1) ve 7 yaşından beri inhibitör oluşması sebebi ile (BETHESDA ünitesi değişen aralıklar ile 3-13 arası) takip edilen yaklaşık 60 kg ağırlığında 23 yaşındaki erkek hasta düzenli olarak Faktör 8 by-pass tedavisi, aktifleşmiş protrombin kompleksi konsantresi (FEIBA) kullanmakta. Bu tedavinin dozu en son haftada 3 kez 3500 U olarak düzenlenmiş. Hastanın daha önceki hikayesinde ise birçok kanama hikayesi ile (Yoğun bakım gerektirecek üst GIS kanama dahil) inhibitör gelişmesi sonrası pediatrik hematoloji servisinde birçok kez yatırılmış ve farklı tedavileri denenmiş. Bu tedaviler arasında immün tolerans tedavisi, yüksek doz Faktör 8 tedavisi ve domuz kaynaklı faktör 8 tedavisi bulunmaktaymış fakat hiçbirinden yanıt alınamamış. Hastanın bakım evinde kalması ve damar yolu problemleri yaşaması sebebi ile hastaya son olarak port kateteri takılmış ve profilaksi tedavilerini buradan almaktaymış. Hasta port kateteri takıldıktan yaklaşık 3 ay kadar sonra ateş şikâyeti ile pediatri servisine yatırılmış ve hastaya yapılan yüzeysel ultrasonografide port etrafında koleksiyon izlenmesi sebebi ile kateter enfeksiyonu düşünülerek IV antibiyoterapi (meropenem, vankomisin ve mikafungin) başlanmış. İzlemlerinde çekilen toraks tomografisinde port takılan sağ tarafta 6 cm kalınlığında hemotoraks izlenmesi üzerine hastaya profilaksi dozu yerinde 12 saatte bir 4500 ünite FEIBA başlanmış. Takipne gelişmesi ve ateşlerinin tekrarlama üzerine hastaya önce örnekleyici torasentez (10 ml hemorajik mayi) ve sonrasında tüp torakostomi uygulanmış. Tüp torakostomi sonrası hastanın tedavisi FEIBA 2x3000 IU ve faktör 7 (Novoseven) 2x4 mg olarak tekrar düzenlenmiş. 3 gün sonra takiplerinde drenajın gelmesi olmaması üzerine faktör 7 dozu 2x3 mg a düşüldü. Sonrasında tüp çekilmesi planlanmış ve operasyon günü faktör 7 tedavisi 6x4 mg alan hastanın tüpü kanama olmadan çekilmiş. İzlemlerinde alınan hiçbir kültürde üreme olmayan hastada port enfeksiyonu düşünülmemiş ve hasta tekrar profilaksi dozunda FEIBA alacak şekilde taburcu edilmiş.

**Sonuç:** Hemofilili hastalar için cerrahi işlemler işlem sonrası kanama riski yaratması dışında sonraki dönemlerde de nadiren kanamaya sebep olabilir. Bu hastalarda hastaya uygun profilaksi tedavisi verilmesi için çeşitli kılavuzlar bulunmakta fakat inhibitörlü hastalarda vaka raporları dışında kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmadığı için klinikte takip eden hematoloğun tecrübesi bu konuda yönlendirici olmaktadır. Ayrıca damar yolu açılmasının rutin profilaksi alan hastalar için oluşturduğu zorluklar nadiren kateter açılması gibi riskli işlemlere de sebep olabilir. Bu vakanın oluşması ve sonrasındaki yönetimi bundan sonraki vakalar için tecrübe edindirebilir fakat yine de bu vakaların toplandığı derleme çalışmalarına ihtiyaç bulunmakta.

## P61- İNHİBİTÖR POZİTİF HEMOFİLİ A HASTASINDA DEV HEMATOM

**Buket Avcı<sup>1</sup>, Fatma Keklik Karadağ<sup>2</sup>, Tural Pashayev<sup>2</sup>, Zuhale Demirci<sup>2</sup>, Güray Saydam<sup>2</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, <sup>2</sup>Ege Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Amaç:** Hemofili A ve B hastalarında infüze edilen faktöre yönelik bir antikor olan ve faktörün işlevini engelleyen inhibitör görülebilir. İnhibitörlerin gelişimi, sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle hemofilik hastalarda ciddi komplikasyonlara ve önemli klinik zorluklara yol açabilmektedir. Artmış inhibitör titresi, genellikle mL başına  $\geq 0,6$  Pıhtı bazlı Bethesda birimi (BU) düzeyi olarak tanımlanır. İnhibitörler hemofili A'da hemofili B'ye göre daha yaygındır ve hemofilide inhibitör prevalansının %3.6 ila %25 arasında değiştiği bildirilmiştir. İnhibitörlü hastalarda kanama atakları, morbidite ve mortalite artmıştır. Türkiye'de inhibitör pozitif hemofili hastalarının tedavisi için rekombinant insan aktive FVII ve plazma kaynaklı aktive protrombin kompleks konsantresi (FEİBA) mevcuttur

**Yöntem:** Travma sonrası sırtında masif hematoma ile başvuran inhibitörlü hemofili A hastasının yönetimi sunulmaktadır.

**Bulgu:** 28 yaşında erkek, sırtında şişlik şikayeti ile başvurdu. 1 yaşındayken morarma sonrası şiddetli hemofili A teşhisi konulmuştu. Ailesinde herhangi bir kanama bozukluğu öyküsü yoktu. 14 yaşındayken inhibitör tespit edildi ve FEİBA (faktör sekiz inhibitör bypass ajanı) gibi aktifleştirilmiş protrombin kompleks konsantresi (aPCC) ile profilaksi uygulamaya başlandı. İhtiyaç halinde haftada üç kez FEİBA 1500 IU olarak tedavisini alıyordu. Ocak 2021'de kapı çarpması sonrası sol kolunda ve sırtında büyük hematoma oluşan hasta acil serviste değerlendirildi. (Resim-1). Fizik muayenede kan basıncı (KB) 90/50 mmHg; nabız 105/sn olarak ölçüldü. Laboratuvar testlerinde hemoglobin düzeyi 6 g/dl, aktif parsiyel tromboplastin zamanı 48 sn idi. Düşük tansiyon nedeniyle eritrosit transfüzyonu başlandı. FEİBA 50 U/kg dozundan 2500U verildi. 8 saat sonra hastanın hemodinamisi stabil oldu ve KB= 100/60 mmHg olarak ölçüldü ve FEİBA 50U/kg dozundan uygulandı. Hasta 7 gün hastanede kaldı. FEİBA 1. günde 3 kez 50U/kg dozundan verildi. 2. günde Hb düzeyi tekrar 6,7mg/dl düzeylerine düştü ve FEİBA 6 saatte bir 50U/kg dozundan verildi. Hasta FEİBA 2x2500U ile taburcu edildi. 5 gün sonra hematoma küçülen hastaya 1 hafta boyunca FEİBA 1500 U/gün dozundan verildi. Bir hafta sonra FEİBA 1500 U gün aşırı olarak uygulandı.

**Sonuç:** Beklenmeyen ve şiddetli kanama atakları inhibitör pozitif hemofilik hastalarda hayatı tehdit edici olabilir. Hemofili merkezi ve deneyimli hemofili personelinin iyi ve erken müdahalesinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir.

## P62- OLGU SUNUMU: PANDEMİ DÖNEMİNDE FAKTÖR 12 EKSİKLİĞİ OLAN HASTANIN COVID-19 AŞI UYGULAMASI

Özde Elver<sup>1</sup>,Nevin Alayvaz Aslan<sup>1</sup>,Nil Güler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Paü Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Pandemi döneminde faktör eksikliği olan bireylerde aşılama normal popülasyondaki bireyler kadar önem arz etmektedir. Ancak Faktör 12 eksikliği hastalarında tromboembolik olay sıklığı %1-8 olduğu için, covid enfeksiyonu veya aşılama sonrasında bu hastalarda tromboz sıklığında artış olup olmadığı bilinmemektedir. Bu yazımızda faktör 12 eksikliği ile takip edilen hastanın covid 19 aşılama sürecinin yönetimini paylaşacağız.

**Bulgu:** Kasım 2019 yılında Faktör 12 eksikliği tanısı alan 21 yaşında kadın hasta Covid-19 pandemi döneminde aşılama konusunda bilgilendirilmek için hematoloji polikliniğine başvurdu. Covid19 aşısı(sinovac) öncesi labrotuar testleri; APTT:68.4, PT:11.5, INR:0.98, d-dimer:147 ng/mL ve fibrinojen:256 mg/dL olarak tespit edildi. Hastanın aktif şikayeti olmaması üzerine; covid-19 aşısı(sinovac) 15 Eylül 2021'de yapıldı. Hastanın covid-19 aşısı(sinovac) sonrası 3. ve 7.gün d-dimer ve fibrinojen takip yapıldı. Hastanın 3.gün; d-dimer: 148 ng/mL, fibrinojen:282 mg/dL ve 7.gün; d-dimer:119 ng/mL, fibrinojen:269 mg/dL olarak tespit edildi. Hastanın covid-19 aşısı sonrası kontrollerinde tromboz dahil ek problemi olmadı. Hastaya 2.doz covid-19 aşısı(sinovac) d-dimer takibi yapılmadan 27 Ekim 2021'de uygulandı. Hastanın takiplerinde herhangi bir sorun yaşanmadı.

**Sonuç:** Dünyada yaklaşık 9.7 milyar aşı yapılmıştır; ancak faktör 12 eksikliği olan hastaların normal popülasyona göre tromboz riskinin yüksek olduğu göz önüne alındığında covid-19 enfeksiyonunun ve aşılama sürecinin takip verilerinin kayıt altına alınması ve sonuçların analiz edilmesi önerilir.

## P63- OLGU SUNUMU: COVID-19 AŞISI (M-RNA) SONRASI TROMBOFLEBİT ATAĞI İLE TROMBOFİLİ TESPİT EDİLEN OLGU

İsmail Can Kendir<sup>1</sup>, Nevin Alayvaz Aslan<sup>1</sup>, Nil Güler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PAÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Aralık 2019'da Çin'de başlayan covid-19 pandemisi Mart 2020'de küresel bir salgın haline geldi. Dünya genelinde 338 milyondan fazla vaka ve 5.5 milyondan fazla ölüm nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Tüm Dünyada yapılan aşı sayısı 9.7milyar olarak saptanmıştır. Türkiye'de ise şimdiye kadar 140 milyon 87 bin aşı yapılmıştır. Şu an kullanımda olan covid-19 aşıları ile ilgili önemli bir yan etki bildirilmemiştir. Bu yazı ile covid-19 aşısı sonrası gelişen tromboz olgusunu paylaşacağız.

**Bulgu:** 40 yaşında kadın hasta 07 Temmuz 2021 tarihinde 3.doz covid-19(m-RNA) aşısı sonrası kolda kızarıklık ve ağrı şikayeti ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Ek hastalık ve ilaç kullanıma öyküsü olmayan hastanın m-RNA aşısı öncesinde asetilsalisilik asit 100 mg 5 gün kullandığı öğrenildi. Hastanın öyküsünde aşından 24 saat sonra yaygın myalji ve 39 derece ateşi olması üzerine; hidrasyon amacı ile damar yolu açıldığı saptandı. Ateşi olan hastanın başvurusunda bakılan; wbc:7050 K/uL, nötrofil:4440 K/uL, hbg:13.5, plt:200bin, CRP: 12.4 mg/L, d-dimer: 275 ng/mL ve fibrinojen:350 mg/dL olarak tespit edildi. Hidrasyon sonrası şikayetleri gerileyen hastanın damar yolu çekilerek taburcu edildiği öğrenildi. Damar yolu girişiminden 7 gün sonra damar yolu trasesinde kızarıklık, ısı artışı ve ağrısı olması üzerine hematoloji kliniğine başvuran hastanın tetkikleri tekrarlandı. Wbc: 8240 K/uL nötrofil:3850 K/uL, hbg:13.9, plt:259bin, CRP:3.01 mg/L, d-dimer:391 ng/mL ve fibrinojen:380 mg/dL olduğu tespit edildi. Üst ekstremitte doppler USG'de sefalik vende 15 cm'lik hat boyunca tama yakın tromboz ve tromboflebit tespit edildi. Kalp damar cerrahisi tarafından da değerlendirilen hastaya düşük moleküler ağırlıklı heparin (enoxaparin) 1mg/kg dozunda 12 saatte bir subkutan uygulanmaya başlandı. Hematolojik açıdan hastadan trombofili paneli, protein c ve s, antitrombin III, antifosfolipid ve antikardiolipid antikorlar, lupus antikoagülanı gönderildi. Tedavi ile hastanın ilk ayında şikayetleri geriledi. Kontrol üst ekstremitte dooplerde sefalik vende 3 cm'lik parsiyel tıkanıklık görüldü. Hastanın gönderilen tetkiklerin arasında; Faktör V Leiden ve Protrombin gen mutasyonunu saptanmıştır. Diğer tetkikleri normal olan hastanın düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi 3 aya tamamlandı. Ancak 4.doz covid-19 aşısı (m-RNA aşısı) öncesinde tekrar düşük moleküler ağırlıklı heparin başlandı. Hastada Hereditör trombofili risk faktörü saptanması sebebi ile 4.doz aşı sonrası düşük moleküler ağırlıklı heparine 1 ay daha devam edilmesi planlandı.

**Sonuç:** Covid-19 salgının güncelliğini koruduğu bu dönemde covid-19 aşılama oranları artması ile salgının önüne geçilebilecektir. Covid-19 aşısı (m-RNA aşısı), asemptomatik trombofili hastalarında minör trombüs gelişmesini tetikleyebilir. Ancak Covid enfeksiyonun kendisinin mortal seyreden ve majör tromboembolik komplikasyonlara neden olan bir durum olduğu düşünüldüğünde; salgının kontrolü ve aşılamanın önemi aşıkardır.

## P64- İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ A TAKİBİ SONRASI İNHİBİTÖRÜN KAYBOLMASIYLA YAPILAN SAÇ EKİMİ

Ferda Can<sup>1</sup>, Tekin Güney<sup>2</sup>, Sema Akıncı<sup>1</sup>, İmdat Dilek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Hemofili A hastaları güncel tedavi yaklaşımları ile neredeyse yaş gruplarıyla ile aynı yaşam süresine ulaşmaktadır. Hastaların sadece kendilerini kanamalardan korumak yanında akrabaları ile aynı hayat kalitesine uygun yaşama isteği görülmektedir. Bu amaçla yaşam kalitesini artırmak için, yapılan çalışmalar yeni tedavi seçenekleri ile de bazal faktör düzeylerini hafif hemofili düzeylerinin üzerinde takip etmeyi hedeflemektedir.

**Bulgu:** 36 yaşında erkek hasta, 1 yaşında burun kanaması ile ağır hemofili A tanısı almış. Ailede abi sünnette aynı tanı ile kanama nedeniyle kaybedilmiş, yeğeni ise hemofili A tanılı. Profilaksi almadığı dönemde hedef eklem gelişen hastaya tersiyer profilaksi 2013 yılında başlanmış. 2015 yılında travma sonrası batin içi kanama nedeniyle yoğun faktör kullanımını takiben inhibitör gelişen hastanın pik inhibitör düzeyi 8 BÜ olarak saptanmış. Hastaya haftalık 2 kez olacak şekilde aPCC 30 Ü/kg ünite profilaksi verilmiş. Son 3 yıldır haftada 30 Ü/kg aPCC ile profilaksi tedavisi almakta olan hastanın ayda bir hemartrozu mevcut iken polikliniğimize takip amaçlı başvurdu. İlk başvuruda fizik incelemede sağ dizde belirgin olmak üzere her iki dizde hedef eklem bulguları mevcuttu. Faktör VIII düzeyi <%1, FVIII inhibitör 1 BÜ idi. Hastanın saç ekim isteği olması üzerine hastaya 50 ü/ kg ünite aPCC sonrası işlem yapıldı. İşlemden sonra 1-2 saat süren kanama nedeniyle dış merkeze başvuran hastaya TDP verilmişti. Hasta takipte saç ekiminin ikinci seans işlemi öncesi polikliniğimize başvurdu. Dış merkez referans bir laboratuara gönderilen FVIII inhibitör düzeyi 0,7 BÜ olarak tespit edildi. Hastanın inhibitör negatif olması nedeniyle saç ekimi işlem öncesi 30 Ü kg Ü FVIII konsantresi ve transamin verildi. İşlem sonrası kanama gözlenmedi. Hastanın kullanmakta olduğu aPCC profilaksisi inhibitör negatif olması üzerine kesilerek haftada 2 gün 1500 Ünite FVIII konsantresi ile profilaksiye devam edildi. Birinci ay kontrolünde, hastanın 1 kez tek doz faktör uygulaması ile duran hemartroz atağı geçirdiği öğrenildi. Hasta polikliniğimizde takibe devam etmektedir.

**Sonuç:** Hemofili hastalarında inhibitör gelişimi istenmeyen ve yönetimi oldukça zor olan bir durum olup inhibitör titreleri hastanın kanama kliniği ile korelidir. Düşük titreli hastaların inhibitörleri geçici olabilmekte, takip-tedavileri yüksek inhibitörlü hastalara göre nispeten daha iyi yönetilebilir olmaktadır. Bu nedenle hemofili hastaların inhibitör açısından 6-12 ayda bir taramasının yanı sıra inhibitörü olan hastanın inhibitör titrelerinin belli aralıklarla takibi önem taşımaktadır. Hastamızda olduğu gibi zaman içinde azalan hatta kaybolan inhibitör durumu hastaların yönetimini değiştirebilir. Hemofili hastalarında inhibitör olsun olmasın cerrahi ve girişimler öncesi mutlak uygun tedavi planı ile hastaların kanamalarının engellenmesi de önemli bir konudur. Biz de bu vakamızla, hem giderek artan kozmetik girişimler öncesi uygun tedavi gerekliliğini vurgulamak hem de zaman içinde inhibitör durumunun değişiminin önemini vurgulamak istedik.

## P65- KONJENİTAL FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ VE GEBELİK

**Veysel Erol<sup>1</sup>,Nevin Alayvaz Aslan<sup>1</sup>,Nil Güler<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Hastanesi-Hematoloji BD

**Amaç:** Faktör VII eksikliği, plazma faktör VII seviyeleri ile zayıf korelasyon gösteren geniş klinik spektrumda kendini gösteren bir hastalıktır. Faktör VII aktivite düzeyleri > %10 olduğunda kanama olasılığı düşük olmakla birlikte faktör düzeyi saptanamayacak olan asemptomatik vakalar da mevcuttur. Hastalığın toplumdaki sıklığı 1/ 300.000 –500.000 olarak bildirilmiştir. Burun ve diş eti kanamaları gibi mukozal kanamalar, vücutta kolay morarmalar, eklem içi kanamalar, kadınlarda menoraji sık gözlenen kanama bulgularıdır. Uzamış protrombin zamanı ve FVII düzeyinin düşüklüğü tanı için önemli laboratuvar bulgularıdır. Tedavide tdp, pcc, plazma kaynaklı FVII ve rekombinant FVIIa preparatları kullanılmaktadır. Sezaryen ve benzeri major cerrahi sonrası kanaması olan hastalarda rFVIIa'nın riski, potansiyel faydaları ve optimal dozu, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla standardize edilememiş, lokal tecrübeler doğrultusunda yaklaşımlar geliştirilmiştir.

**Yöntem:** Olgu: Konjenital faktör 7 eksikliği nedeniyle takipli olan 26 yaşında kadın hasta, hematoloji polikliniğine INR de uzama olması nedeniyle 12 haftalık gebe iken yönlendirildi. Hastaya 2018 ve 2019 yıllarında ara ara durmayan menorajileri nedeniyle hastaya rFVII tedavilerinin verildiği öğrenildi. Yapılan tetkiklerinde INR 2,46 sn olarak raporlanan hastadan faktör 7 düzeyi istendi ve %59 olarak raporlandı. Geliş laboratuvar değerleri WBC:6640 k/u/l, NEU:4850 k/u/l, HB:11,2 gr/dl, PLT:230000 k/u/l, APTT:26,7 sn, INR:2,46 sn, AST:13 u/l, ALT:9 u/l, LDH:153 u/l, CRP:26,6 u/l olan hasta aylık takibe alındı. Daha önceki şikayetleri ile uyumsuz raporlanan FVII düzeyi gebeliğinin 15.haftasında tekrarlandı ve %30 olarak sonuçlandı. Gebeliğin 29.haftasında, olası k vitamini eksikliğine sekonder faktör eksikliğini dışlamak için F2,7,9 ve 10 düzeyleri istendi ve sırasıyla %81,%48,%150 ve %56 olarak sonucu geldi. Miad gebelik sürecine kadar ek bir şikayeti ve bulgusu olmayan hastaya sezaryen planlandı. Daha önce rFVII tedavisi gerektirecek yoğun kanamalarının olduğunu söyleyen hastanın FVII düzeyinin %30 olmasına rağmen, hemostatik düzeyi sağlamadığı düşünülürdü. Doğum eylemi sırasında rFVII profilaksisi uygulaması planlandı. Kilosu 90 kg olan hastaya, preop 30 dk önce 20 mcg/kg (2 mgr) , 4 saatlik aralarla protrombin zamanı takibi ve, post-op 0.,1.,2.,3. ve 4.günlerde PTZ deki uzama doğrultusunda 1 mg lık toplam 9,5 mg rFVII uygulanmıştır. Verilen dozlar doğrultusunda günlük 13.2 mcg/kg ortalama rFVII dozu uygulanmıştır. Post-op 4.günü kanaması olmayan hasta hematoloji poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edilmiştir. Sezaryen günü (1. Gün): 2 mg (INR:2,77) ve 1,5 mg (INR:1,79), 2. günü: 1 mg (INR 1,99), 3. günü 1 mg (INR:1,77)+ 1 mg (INR:2,32), 4. günü 1 mg (INR:1,32) ve 5. günü 1 mg (INR:2,04) INR düzeyi doğrultusunda uygulanmıştır.

**Bulgu:** Tartışma: Olgumuzda standart 4-6 saatlik aralarla rFVII uygulaması yerine hastaya PTZ değerinde uzama ve kanama şikayetleri doğrultusunda rFVIIa tedavisi uygulanmış ve hastada herhangi bir komplikasyon ve sıradışı bir kanama gelişmemiştir.



## P66- EDİNİLMİŞ ÇOKLU FAKTÖR EKSİKLİĞİ (VİTAMİN K İLİŞKİLİ FII, FVII, FIX, FX) SAPTANAN HASTADA TEDAVİ YÖNETİMİ

Osman Akıdan<sup>1</sup>, Merve Kestane<sup>1</sup>, Nergiz Erkut<sup>1</sup>, Özlen Bektaş<sup>1</sup>, Mehmet Sönmez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.D.

**Amaç:** Vitamin K bağlı pıhtılaşma faktörlerinin edinilmiş eksikliği nadir izlenen bir koagülasyon bozukluğudur. Klinik bulgular asemptomatik hastalıktan ciddi kanamalara kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Edinilmiş K vitamini eksikliği oral antikoagülan kullanımı, antibiyotik tedavisi sonrası bağırsak florası değişimi, şiddetli ishalin eşlik ettiği enteropatiler, safra sekresyonunun azalması veya yokluğuna yol açan safra yolu obstrüksiyonu gibi yetersiz biyoyararlanımlar, şiddetli karaciğer hastalığı, HCV enfeksiyonunda peginterferon ve ribavirin birlikte kullanımı ve otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişebilmektedir. Bu vaka takdiminde edinilmiş K vitamini eksikliği gelişen bir hastada tedavi yaklaşımı sunuldu.

**Yöntem:** vaka takdimi

**Bulgu:** 31 yaşında kadın hastada 2020 ağustos ayında COVID19 enfeksiyonu sürecinde ibuprofen, klorfeniramin, oksolamin, parasetamol, düşük molekül ağırlıklı heparin ve asetil salisilik asit kullanımı sonrası burun, kulak ve ağız içi kanaması gelişiyor. 2016 yılında kolunda morarma nedeniyle yapılan tetkiklerinde koagülasyon parametreleri normal sınırlarda iken, COVID19 enfeksiyonu sonrası trombosit 315.000 /mm<sup>3</sup>, PT:57 sn, aPTT:54 sn INR:5,8 olarak saptanıyor. Yapılan mixing testide PT, APTT, INR değerlerinin normale geldiği izleniyor. Takiben bakılan FII, FVII, FIX, FX, protein S ve protein C düzeyi düşük saptanıyor. K vitamini ve Faktör II düzeyi bakılmayan hastaya K vitamini başlandı. K vitamini ile PT, APTT, INR değerlerinin normal sınırlarına geriledi, ancak 15 günde bir vitamin K replasmanı gereksimi olan olan hastada ikinci ayda tedaviye yanıtızlık gelişti. Tedavi koagülasyon faktörü II,VII,IX,X (Cofact 2000 ünite) olarak değiştirildi. Cofact ile koagülasyon parametreleri düzeldi, 43 gün tedavi ihtiyacı olmayan hastanın sonrasında tedavi ihtiyacı 10 güne kadar düştü, takiben tedaviye yanıtızlık gelişti. Tedavi öncesi gönderilen vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) ve gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) enzim düzeyleri normal olarak saptandı. Metil prednisolon 2x16 mg başlanan hastanın tedavisi doz azaltarak bir aya tamamlandı. Hastanın koagülasyon değerlerinde tekrar düzelme izlendi.

**Sonuç:** Bu vaka bize nadir görülen edinilmiş K vitamini eksikliğine yaklaşımı ve steroid tedavisi ile düzelen hastada enzim düzeyinde gelişebilecek ve mevcut tetkiklerle saptanamayan antikorlar açısından dikkatli olunması gerektiğini ve patogeneizde COVID19 enfeksiyonunda olabileceğini göstermekteydi.

## P67- POSTOPERATİF DURDURULAMAYAN KANAMA İLE TANI ALAN, KALICI EKLEM HASARI GELİŞMİŞ İKİ KARDEŞ HEMOFİLİ A

Ayşe Şimşek<sup>1</sup>,Hüseyin Tokgöz<sup>1</sup>,Ümran Çalışkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>KTO Karatay Tıp Fakültesi

**Amaç:** Hemofili, faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalarla kendini gösteren bir grup hastalıktır. Hemofili A yaklaşık 5.000-10.000 erkek doğumunda bir olarak görülür. Bu doğumsal kanama bozukluğunun tanısı yaşla birlikte artar. Faktör aktivitesi <%1 olan hastalar “ağır hemofili” kliniği gösterirken % 1-5 arasında olanlar “orta hemofili” ve >%5 olanlar “hafif hemofili” kliniği gösterirler. Hemofiliye bağlı eklem içi kanamaların nispeten daha ileri yaşlarda da görülerek hastaların tanı almasını sağlayabilir. Bu olgu sunumu bu açıdan özgün ve nadir olması nedeni ile sunulmuştur.

**Yöntem:** Literatür eşliğinde nadir iki olgunun sunumu

**Bulgu:** Daha önce bilinen hastalığı olmayan 6 yaşında erkek hasta dış merkezde sağ dizinden artoz nedeniyle opere edilmiş. Postoperatif 2.gün eklem içine kanama nedeniyle tekrar opere reopere edilmiş. Kanama sonucu Hgb değerinin 4,4'e düşmesiyle hasta tarafımıza kanama bozukluğu açısından danışıldı. Hastaya eritrosit süspansiyonu hazırlanmış ama verilmeden tarafımıza gönderildi. Hastanın hikayesi derinleştirildiğinde 2 yıl önce Özbekistan'da sünnet olduğu 1 aydan daha uzun süren kanamasının olduğu öğrenildi. Eklemlerinde de travma sonrası şişlikler olduğu belli bir süre eklem hareketlerinin azaldığı sonra normal hayatına devam ettiğini ailesi söyledi ayrıca sağ diz sol ayak bileğinin kalıcı eklem hasarı ve şişliği olduğu aksayarak yürüdüğü ve abisinin de aynı şekilde sünnet sonrası durdurulamayan kanaması olduğu, sol dirsek ve sağ dizinde hareket kısıtlılığı olduğu, eklem kanamalarının olduğu da öğrenildi. Muayenesinde sağdiz çapı sol dize göre 4 cm artmıştı, ve suture yerlerinden sızıntı şeklinde kanama vardı. Sol uyluk bölgesinde belirgin şişlik ve sertlik vardı ve bu bölgeden IM enjeksiyon yapıldığı öğrenildi, sol ayak bileğinde şişlik vardı, buradan da ponksiyon yapıldığı öğrenildi. Yapılan tetkiklerinde WBC:13800 ANS: 10400 Hgb: 9,5 PLT: 101000 idi. INR: 0,98 APTT: 88,7 Karışım testi 0. Dk: 88,7 10. Dk: 30,9 ve 45. Dk: 31,2 Faktör VIII: 0,1 Faktör IX: 93,9 Faktör VIII inh: Kan grubu B Rh pozitif. Hastaya ES transfüzyonu yapıldı. Faktör VIII düzeyi hızlı çalıştırılarak yarım saatte sonuç alındı ve hastaya 8 saat arayla 50 IU/kg faktör tedavisi başlandı. Ortopedi bölümümüzle hastayı konsülte ettik, acil cerrahi operasyon ve ponksiyon yapmayı düşünmediler, faktör desteği, soğuk uygulama ve elevasyon önerdiler. Takiplerinde kanaması duran, dizdeki şişliği ve uyluktaki sertlik gerileyen hastanın taburcu etmeden önce tetkik etmek için abisini de çağırdık. Abisi geldiğinde sol dirsekte aktif kanaması mevcuttu yatırarak tetkik ve tedavi planladık. WBC: 4340 ANS: 2230 Hgb: 10,2 Plt: 295000 INR: 1,04 APTT: >120 Karışım testi 0. Dk: >120 10. Dk: 36 ve 45. Dk: 34 Faktör VIII: 0,1 Faktör IX: 71,3 idi.

**Sonuç:** Hemofili günümüzde erken dönemde henüz eklemler kalıcı hasar almadan tanısı koyulabilen ve uygun proflaksi ile başarı ile yönetilebilen bir hastalıktır. Ancak klasik tanı yaşından daha ileri yaşlarda kronik eklem hasarı ile tanı alabilen hastalar da vardır. Bu durum nadir olması nedeni ile akla gelmediği takdirde ciddi sonuçlara yol açabilir.

## P68- TÜRKİYE'NİN KUZEYİNDE AĞIR KALITSAL FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ

Canan Albayrak<sup>1</sup>

**Amaç:** Ağır kalıtsal Faktör XIII eksikliği, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hemostaz bozukluğudur. Tarama testlerinin normal olması, tanı konulmasını zorlaştırabilir. Çalışmamızın amacı, kliniğimizde tanı alan ağır kalıtsal Faktör XIII eksikliği hastalarının klinik, laboratuvar özelliklerini ve genetik sonuçlarını belirlemektir. Hastanemizde tanı alan ve tedavi edilen altı hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Yöntem:** Hastanemizde tanı alan ve tedavi edilen altı hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgu:** Hastalarımızın hepsinde PT, APTT testi normal sınırlarda olup, Faktör XIII'ün plazmasındaki aktivitesi %1'den azdı. Dört erkek, iki kız olmak üzere altı hasta tanı aldı. Ortanca tanı yaşı 3.5 yıldır (en erken 6 aylık, en geç 23 yaş). Hastaların hepsinin anne ve babası akrabaydı. Hepsinde yenidoğanda göbek kanaması vardı. Bu nedenle hastaneye başvurmuşlar ancak tarama testleri normal bulunmuş ve bu dönemde tanı almamışlar. Dört hastada intrakraniyal kanama vardı, birinde sekiz ve on yaşlarında iki kez beyin kanaması oldu. Bir hasta yenidoğan dönemindeki beyin kanamasından sonra beyin felci tanısıyla izlenmiş, yürüyemeyen konuşamayan hasta, zaman zaman ağız içi kanamalarla acil olarak hastaneye gelmiş, eritrosit süspansiyonu verilerek eve dönmüş, ileri tetkik yapılmamıştır. Bir kız hasta 11 yaşında iliopsöas hematomu ile başvurmuş operasyon öncesi tanı almış ve taze donmuş plazma ile opere edilmiştir. Adet kanamaları traneksaminik asit ile kontrol altına alınmaktadır. Mandibulasında hematoma olan bir hasta vardır. Beş yaşında sünnet sonrası kanama ile gelen bir hasta ileri tetkiklerle tanı almıştır. Beyin kanaması sonrası taze donmuş plazma ile profilaksi alan üç hasta vardır. Genetik analiz ile iki hastada faktör XIII'ün A alt biriminde biri novel, diğeri bilinen iki farklı homozigot mutasyon tanımlandı.

**Sonuç:** Faktör XIII eksikliği nadir görülen bir kanama bozukluğudur. Akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda sıklığı artmaktadır. Özellikle hayatı tehdit eden veya sakat bırakan intrakraniyal kanamalarla ilişkilidir. Göbek kanaması ile başvuran hastalarda ileri tetkiklerle tanı konulmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

# ANTI-TFPI MOLEKÜLLER

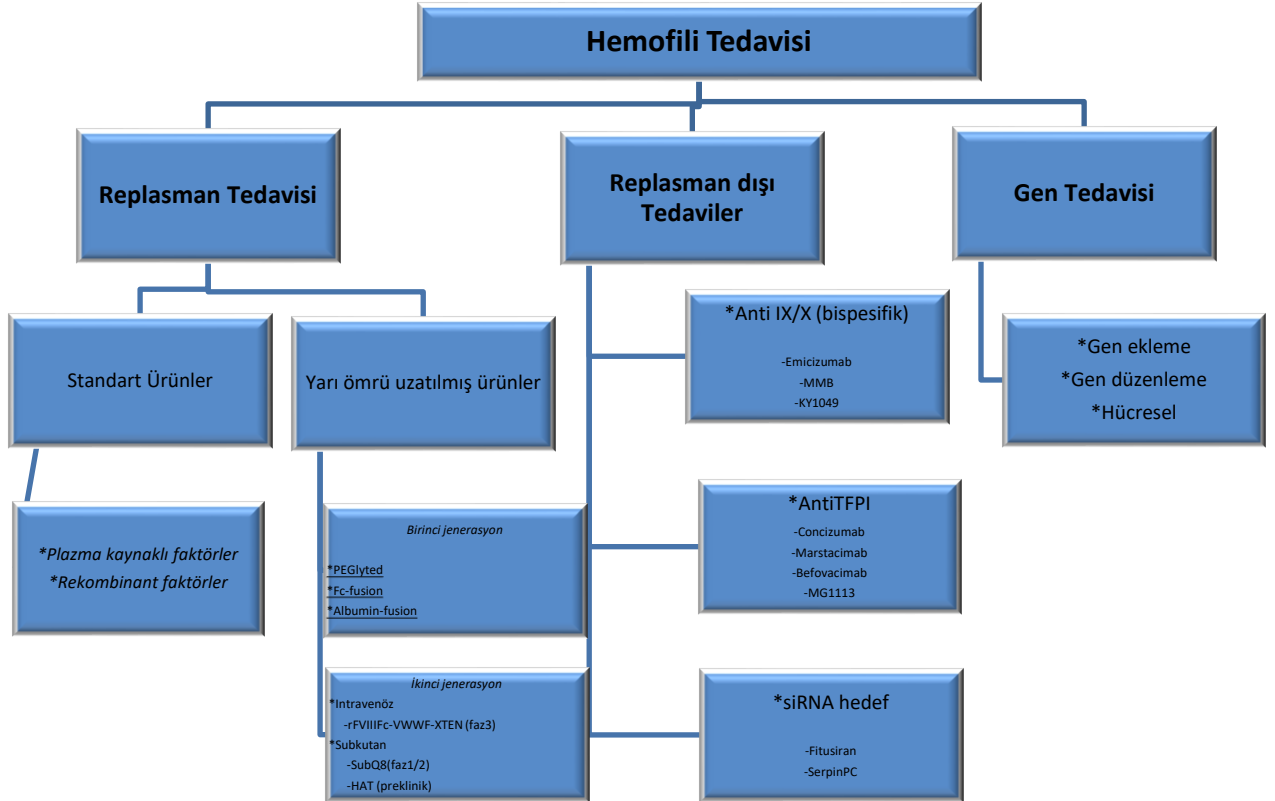
Elif Güler Kazancı

## Hemofili A Tedavisi Tarihi:

1950 yılı öncesine kadar Hemofili-A 'nın tedavisi maalesef imkansızdı. Bu nedenle de hastaların ortalama yaşam ömürleri 15 yıl olarak verilmekteydi. 50 'lilerin ortasında hemofilide kanama ile mücadelede tam kan replasmanı kullanılmaya başlamasıyla hastaların yaşam ömürleri de uzamaya başlamıştır. 1970 yılına gelmeden tedavide kriyopresipitatlar ve plazma kaynaklı faktör konsantrasyonları kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte plazma kaynaklı HCV ve HIV gibi viral enfeksiyonlarda görülmeye başlanmıştır. Bu enfeksiyonlar Faktör VIII ve Faktör IX 'un rekombinant teknolojiyle üretilmesine yönelik klonlama çalışmalarına hız vermiştir. Sonunda 1990'larda rekombinant faktör konsantrasyonları tedavi girmiştir. 2000'lerde ise primer profilaksi standart tedavi olmuştur. Rekombinant teknolojiye rağmen hemofili tedavisi maalesef 2010 lara kadar zorluğunu devam ettirmektedir. Yarı ömrü uzatılmış faktörlerin üretilmesi ile tedavinin takibindeki zorluklarda azalma hedeflenmiştir (1). 2015 yılı ile birlikte sadece faktör üzerinden değil koagülasyon kaskadının diğer parçalarının hedef alındığı, moleküler düzeyde ve gen düzeyinde yeni tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır (2).

## Hemofili A'nın Medikal Tedavisi:

Tedavinin temelini eksik olan faktör VIII in yerine konması oluşturur. Bununla birlikte Hemofili A'nın medikal tedavisi üç başlık altında incelenir.



Rekombinant teknoloji sayesinde eksik olan faktörlerin tedavide kullanılması hastaların beklenen ortalama yaşam sürelerini uzatmıştır. Faktör replasman tedavisi uygulaması tedavi uygulama sıklığı, damar yolu açılma ihtiyacı gibi nedenlerden dolayı başta hasta olmak üzere, hasta yakını ve sağlık personelinin de dahil olduğu tedavi yorgunluğu olarak adlandırabileceğimiz bir durum söz konusu olur. Bu nedenle de faktör dışı uygulamalar konusunda yeni tedavi, yöntemlerinin geliştirilmesine sebep olmuştur. Replasman dışı tedavilerde hedef koagülasyon kaskadında yer alan diğer ara elemanlardır. Bunlarda günümüzde de en umut verici olan da Doku Faktör İnhibitörü ne karşı geliştirilen ilaçlardır.

#### **Doku Faktörü ve Doku Faktörü İnhibitörü:**

Doku faktörü koagülasyon kaskadında ekstrinsik yolda görev alan faktör VII 'e bağlı faktör X' u aktive eden Class 2 bir sitokin reseptörü olan transmembranal bir glikoproteindir. Doku faktörü, hemostazdan sorumlu ekstraselüler bölge, stabilizasyondan sorumlu transmembranal bölüm ve görevi tam bilinmeyen sitoplazmik bölüm olarak 3 bölgeden oluşur (3,4).

Doku Faktör İnhibitörü ise  $\alpha$  ve  $\beta$  subünitlerden oluşur. Faktör VII 'e bağlanan K1, faktör X 'a bağlanan K2 ve agregasyondan sorumlu K3 bölümleri olmak üzere üç farklı bölgesi vardır. Ant-TFPI ilaçlarda hedef bu bölgelerdir (4,5).

#### **Anti-TFPI ilaçlar:**

Doku faktörünün tedavide kullanılıp kullanılmayacağı konusunda ilk çalışma 1991 yılında Nordfang ve ark.(6) tarafından yapılmıştır. İn vitro olarak tromboplastin zamanının kısaltıldığı gösterilmiştir. Daha sonrasında 1995 yılında Erhardtson ve ark.(7) Hemofili li tavşanlarda TFPI blokajı yaparak kanama zamanının 26 dakikadan 11 dakikaya indirebilmişlerdir. Bu çalışmalarını takiben bu güne kadar toplam 5 molekül üzerinde çalışılmıştır.

##### *\*Bax499:*

Takeda firması çalışmaları yönetmiştir. Çalışmalarda eski adı ARC-19499 olarak da bilinir. Preklinik çalışmalarda hemofili plazmasında %70 inhibisyon yapmıştır. Ancak Faz I çalışma sırasında kanama olaylarında artma nedeniyle 2010 yılında çok erken bir dönemde çalışma sonlandırıldı (8).

##### *\*Befovacimab:*

Bayer firması çalışmaları yönetmiştir. BAY-1093884. Kunitz tip I ve tip2 reseptörler spesifik IgG2 yapıda monoklonal antitodidir. Preklinik çalışmalarda 2015 yılında prokoagulan etki gösterilmiş, Faz I çalışmaları Hemofili A ve Hemofili B li hastalarda yapılmış farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar sonucunda etkili görülmüş ve Faz 2 çalışmalara geçilmiştir. Ancak 3 hastada santral sinir sisteminde tromboz gelişmesi üzerine çalışmalar sonlandırılmak zorunda kalmıştır (9,10).

##### *\*Marsatocimab:*

Pfizer firması çalışmaları yürütmektedir. PF-06741086. Kunitz tip 2 bölgesine spesifik IgG1 yapısında monoklonal antikordur. Preklinik çalışmaları Parng ve ark. Tarafından 2018 yılında yayınlanmıştır. Cardinal ve ark. Faz I çalışmalarını yönetmiş, 42 günlük takipler sonucunda ilacın güvenilir bir farmakodinamik ve farmakokinetiğe sahip olduğu gösterilmiştir. 3 farklı 10 farklı şehirde yapılan çok merkezli diğer bir Faz I/ b çalışmasında ise Mahlangu ve ark. hastaları 114 gün takip etmiş, 6 ay önceki ve çalışma sırasındaki 6 ayda kanama oranlarında %80-96 azalma elde etmişlerdir. Faz 3 çalışmaları hala devam etmektedir (11).

**\*Concizumab:**

Nova-Nordisk firması tarafından çalışmalar yürütülmektedir. MAb-2021. Kunitz tip 2 bölgesine spesifik IgG4 yapısında monoklonal antikorlardır. Lauritzen ve ark. 2012 yılında prelinik çalışmasında ex vivo olarak, hemofilili tavşanlarda doza bağımlı olarak azalmış epidermis kanaması olduğu ve 5 dakikada azalmış kan kaybı miktarı olduğunu göstermiştir (12). Concizumab ile ilgili Faz I çalışmalar Explorer 1 ve Explorer 3 adı altında, Faz 2 çalışmalar Explorer 4 ve Explorer 5, Faz 3 çalışmaları ise Explorer 7 ve Explorer 8 adı altında yürütülmüştür (13). En son olarak 3 hastada nonfatal trombotik olay gelişmesi üzerine çalışmalara ara verilmişti. Geçtiğimiz günlerde çalışmalara tekrardan devam edilmesi kararı verildi. Mevcut durumda da en umut verici Anti-TFPI molekül Concizumab olarak görülmektedir.

**\*MG1113:**

2020 yılında ilk verileri paylaşılan en yeni monoklonal antikorudur. Kunitz 2 bölgesine spesifik IgG4 yapısındadır. Greencross firması tarafından çalışmaları yürütülmektedir (14).

Sonuç olarak henüz tamamlanmış bir molekül yoktur. Hala altın standart profilaktik replasman tedavisidir.

**Referanslar:**

1. Franchini, M., & Mannucci, P. M. (2012). Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*, 7(1), 1-8.
2. Peters, R., & Harris, T. (2018). Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(7), 493-508.
3. Mackman, N. (2009). The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesthesia and analgesia*, 108(5), 1447.
4. Chowdary, P. (2020). Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *International journal of hematology*, 111(1), 42-50.
5. Wood, J. P., Ellery, P. E., Maroney, S. A., & Mast, A. E. (2014). Biology of tissue factor pathway inhibitor. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(19), 2934-2943.
6. Nordfang, O., Valentin, S., Beck, T. C., & Hedner, U. (1991). Inhibition of extrinsic pathway inhibitor shortens the coagulation time of normal plasma and of hemophilia plasma. *Thrombosis and haemostasis*, 66(10), 464-467.
7. Erhardtsen, E., Ezban, M., Madsen, M. T., Diness, V., Glazer, S., Hedner, U., & Nordfang, O. (1995). Blocking of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) shortens the bleeding time in rabbits with antibody induced haemophilia A. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 6(5), 388-394.
8. Dockal, M., Hartmann, R., Knappe, S., Palige, M., Kammlander, W., Kunckova, K., ... & Scheiflinger, F. (2012). Effect of increased tissue factor pathway inhibitor (TFPI) levels on factor Xa inhibition and global hemostasis in the presence of TFPI-antagonistic aptamer BAX 499. *Blood*, 120(21), 2207.
9. Paz P, Xie J, Aswad F. Antibody engineering of anti-TFPI bypass therapeutic BAY 1093884: Isotype selection and sequence optimization. *Blood*. 2015;126(23):3496.
10. Gu, J. M., Zhao, X. Y., Schwarz, T., Schuhmacher, J., Baumann, A., Ho, E., ... & Koellnberger, M. (2017). Mechanistic modeling of the pharmacodynamic and pharmacokinetic relationship of tissue factor pathway inhibitor-neutralizing antibody (BAY 1093884) in cynomolgus monkeys. *The AAPS Journal*, 19(4), 1186-1195.

11. Patel-Hett, S., Martin, E. J., Mohammed, B. M., Rakhe, S., Sun, P., Barrett, J. C., ... & Brophy, D. F. (2019). Marstacimab, a tissue factor pathway inhibitor neutralizing antibody, improves coagulation parameters of ex vivo dosed haemophilic blood and plasmas. *Haemophilia*, 25(5), 797-806.
12. Hilden, I., Lauritzen, B., Sørensen, B. B., Clausen, J. T., Jespersgaard, C., Krogh, B. O., ... & Bjørn, S. E. (2012). Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(24), 5871-5878.
13. Shapiro, A. D., Angchaisuksiri, P., Astermark, J., Benson, G., Castaman, G., Chowdary, P., ... & Oldenburg, J. (2019). Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*, 134(22), 1973-1982. Kwak, H., Lee, S., Jo, S., Kwon, Y. E., Kang, H., Choi, G., ... & Hwang, S. H. (2020).
14. Kwak, H., Lee, S., Jo, S., Kwon, Y. E., Kang, H., Choi, G., ... & Hwang, S. H. (2020). MG1113, a specific anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, rebalances the coagulation system and promotes hemostasis in hemophilia. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, 4(8), 1301-1312.



# HEMOFİLİ VE BİYOBENZERLER

**Funda Tayfun Küpesiz**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji B.D, Antalya

Biyoteknoloji, biyolojik bilimler (biyokimya, biyoloji, mikrobiyoloji) ve teknoloji arasındaki etkileşimler sonucu, canlı doku ve hücrelerin kullanılarak yeni ürünlerin elde edildiği multidisipliner bir bilim ve teknoloji dalıdır. İlaç endüstrisinin en hızlı gelişen alanıdır. Biyolojik tıbbi ürün; etkin madde veya maddeleri biyolojik bir kaynaktan (bitki ve hayvan hücreleri, bakteri, virüs, mantar) üretilen ya da biyolojik bir kaynaktan saflaştırılan, kalitesi, imalat süreci ve kontrolleri fizikokimyasal ve biyolojik testler ile birlikte gösterilen tıbbi üründür. Biyolojik ürünler; sitokinler, enzimler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri, aşılarda, monoklonal antikorlar, hücre tedavisi ürünleri, oligonükleotidler ve peptid terapötikler olarak gruplandırılabilir.

Biyobenzer tıbbi ürün ise ruhsatlı bir biyolojik tıbbi ürüne (referans tıbbi ürün) yüksek düzeyde benzerlik gösteren ürünlerdir. Referans tıbbi ürünlere; kalite özellikleri, biyolojik aktiviteleri, güvenilirlik ve etkinlik açısından benzer olmalıdır. Benzerlik karşılaştırılabilirlik çalışmaları ile gösterilmelidir. Hedef Ürün Kalite Profili (HÜKP) ve molekül özellikleri referans tıbbi ürünle karşılaştırılabilir olmalıdır.

Biyolojik ürünlerin karmaşık yapısı nedeniyle, biyobenzer ürünlerin ruhsatlandırılma standartları jenerik ilaçlardan farklıdır. Biyobenzer ürün geliştirilmesi ayrı bir denetleme ve onay yöntemi gerektirir. Ruhsatlandırma standartları; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurumu (**FDA**), Avrupa İlaç Kurumu (European Medicine Agency, **EMA**) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (**TİTCK**) tarafından yapılır. Biyobenzer ilaçlarda 'Karşılaştırılabilirliğin' gösterilebilmesi için; farmasötik kalite çalışmaları, karşılaştırmalı kalite çalışmaları, karşılaştırmalı prelinik çalışmalar, karşılaştırmalı klinik çalışmalar ve risk yönetim planı yapılması gereken çalışmalardır.

Biyobenzerler orijinal referans biyolojik ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen benzer versiyonlarıdır. AB farmasötik mevzuatına göre; biyobenzer ilaçlar referans ürünle en az 10 yıllık klinik ve düzenleyici deneyimden sonra pazara girerler.

## **Koagülasyon faktörlerinin biyobenzerleri**

Pıhtılaşma faktörü konsantrasyonlarının geliştirilmesi, hemofili tedavisinde bir devrim yaratmıştır. Plazma kaynaklı faktör konsantrasyonları kanamaların tedavisinde ve önlenmesinde hastaların yaşamını iyileştirdi. Ancak bu yerine koyma tedavisinin, antikor (inhibitör) oluşumu, her bir konsantrasyon ürün partisi için kullanılan çok sayıda plazma bağışçısı gerekliliği ve plazma kaynaklı transfüzyonla bulaşan enfeksiyon görülmesi gibi bazı dezavantajları vardı. Bu dezavantajları aşabilmek için Faktör VIII ve IX 'un için

geliştirilen üretim süreçlerinde; faktör konsantrenin saflığını, çözünme profilini arttırdı. Enjeksiyon hacimleri azaltıldı. Plazma türevli konsantrelerin viral inaktivasyonu transfüzyonla bulaşan enfeksiyon riskinin neredeyse ortadan kaldırılmasını sağlandı. Rekombinant faktör konsantreleri geliştirildi.

Hemofili A ve B nadir görülen bozukluklardır. Her 10.000'de 5'inden daha azında görülürler. Nadir hastalıkların tedavisine yönelik ilaçlar (faktör ürünleri) "Nadir ilaç" statüsünde kabul edilir. Nadir hastalıkların genellikle hastalığı tedavi edebilecek birkaç ürünü vardır. Ancak hemofili A ve B'de bu durum farklıdır. Piyasada kullanımda olan pek çok faktör replasman ürünü (plazma kaynaklı, rekombinant, yarı ömrü uzatılmış modifiye faktör replasman ürünleri) yanında; monoklonal antikolar, küçük moleküller mevcut olup gen tedavisi gibi ürünler de geliştirilme aşamasındadır. Hemofili A ve B tedavi ajanlarının pazarlama ruhsatı başvurusu için gerekli gereksinimleri, ilaç çalışmaları için gerekli hasta sayısını belirleyen özel kılavuzlar mevcuttur. Tıbbi ürünler kalite, güvenlik ve etkililik bazında ruhsatlandırılır. Kalite diğer ürünlerle aynı şekilde değerlendirilebilir. Ancak; nadir hastalıklar-ilaçların güvenlik ve etkililik değerlendirmesinde bazı zorluklar vardır. Güvenlik ve etkililik için çok sayıda hasta üzerinde deneme yapılması gerekir ki hasta popülasyonunun sınırlı olması nedeniyle bu mümkün değildir. Faktör konsantreleri, ister plazmadan elde edilmiş olsun ister rekombinant teknoloji ile üretilmiş olsun, biyolojik ürünlerdir.

Tüm biyolojik ürünler, canlı organizmalardan üretildikleri için doğal bir değişkenliğe sahiptir. Bu değişkenlik; hem seriler içinde hem de ürün partileri arasında ve tüm üretim süreçlerinde görülebilir. Tedavi edilecek hasta popülasyonunda ilaç güvenliği ve etkinliği doğru ve güvenilir olarak tahmin edebilmek için; yüksek kaliteli ve tutarlı bir ürün sağlamak gerekir. Bunun için de değişkenliğin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi şarttır. Biyobenzerler ile ilişkili istenmeyen yan etkilerin tespit edilmesi, değerlendirilmesi ve önlenmesi için; sıkı ruhsatlandırma, pazarlama sonrası devamlı izlem ve geniş ölçekli farmakovijilans uygulanmalıdır.

Farmakovijilans "günlük klinik uygulamada ilaçların güvenliği ile ilgili klinik verilerin toplanması, ilaç uygulamasında karşılaşılan sorunların takibi, sorumlu nedenlerin saptanması, tanınması, araştırılması, kaydedilmesi, duyurulması ve gerekli önlemlerin alınması" şeklinde tanımlanabilir.

İnhibitörler, hemofiliklerde halen öngörülemez risk oluşturmaktadır. Bir biyobenzer ürün, başka yönlerden benzer dahi olsa, immünojenite riski açısından referans tıbbi ürünle aynı olmayabilir. Biyobenzer referans tıbbi ürüne kıyasla daha immünojenik olmamasının sağlanması gerekir. Biyobenzer koagülasyon faktörleriyle ilişkili immünojenite riski halen bilinmiyor. Bir başka endişe kaynağı da immünojenitenin klinik çalışma ortamı dışında tespit edilememesidir. Biyobenzer koagülasyon faktörleri açısından aktif pazarlama sonrası farmakovijilans değerlendirilmesini gerektirebilir.

## Hemofilide Biyobenzerlere İhtiyacımız Var mı?

Hastaların tıbbi bakıma erişimin eşitliği sağlayabilmek ve sağlık sistemlerini sürdürülebilir kılmanın yolu bir yolu; ilaçların maliyetlerinin düşürülmesi ve ilaç üretiminin artırılmasını desteklemektir. Biyobenzer ilaçların geliştirilmesi; maliyeti düşürme, erişilebilirliği artırma ve üretimin sürekliliğini sağlama potansiyeline sahiptir. Hemofili nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, birçok faktör konsantresi mevcuttur ve ufukta başka yenilikçi ürünler de bulunmaktadır.

Standart faktör VIII ve IX konsantreleri için biyobenzerlerin avantajları net değildir.

Piyasada hali hazırda çok sayıda faktör konsantresi var olup; ilaca erişim zor değildir. Bu ilaçlarında patent hakkı en az 10 yıl olacaktır. İnhibitör geliştirme riski olmayan ya da düşük olan bir yeni ürüne ihtiyaç vardır. Bu ihtiyacın da biyobenzer ilaçlar geliştirilerek giderilmesi olası değildir.

Faktör replasman tedavisi AR-GE alanı mevcut konsantreler için biyobenzer ürün geliştirmek yerine yeni nesil ürünler ve eski faktör konsantrelerinin yerini alan “biyo-iyileştiriciler” geliştirmek üzerine çalışmaktadır.

rVIIa için bir biyobenzer lisansını almak avantajlı görünmektedir. İnhibitör pozitif hemofili hasta sayısı hemofili hasta sayısından daha azdır. Konjenital faktör VII eksikliği olan hasta sayısı daha da azdır. rVIIa patent hakkı 10 yılını aşmış durumdadır. rFVIIa için biyobenzer geliştirme çalışmaları sonucunda referans tıbbi ürün Eptococ alfa (NovoSeven)'nın biyobenzer ürünü AryoSeven 2012 yılında ruhsatlanmış ve İran'da kullanıma girmiştir. Yapılan çalışmalar ile inhibitörlü hemofili A hastalarında biyobenzer ürününün profilaksi ve kanama tedavilerinde etkililik, güvenlik ve yan etki profili açısından referans tıbbi ürün ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. Ruhsatlandırma sonrası gözlemsel çalışmada da yan etkiler açısından referans ürün ile karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir.

## Kaynaklar:

1. Montacir O, Montacir H, Eravci M, Springer A, Hinderlich S, Mahboudi F, et al. Bioengineering of rFVIIa Biopharmaceutical and Structure Characterization for Biosimilarity Assessment. *Bioengineering*. 2018;5(1).
2. Thomas AE. Biosimilars and haemophilia. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2018;24(1):17-9.
3. Toogeh G, Abolghasemi H, Eshghi P, Managhchi M, Shaverdi-Niasari M, Karimi K, et al. Evaluation of Aryoseven Safety (Recombinant Activated Factor VII) in Patients with Bleeding Disorders (An Observational Post-Marketing Surveillance Study). *Iranian journal of pathology*. 2016;11(3):204-9.
4. Devrim Demir-Dora, 'Biyofarmasötik Ürünlerin Geliştirilmesinde Biyobelirteçler', *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 5(2):75-83, 2017.
5. Devrim Demir Dora, Biyobenzer tıbbi ürünlerin üretim süreci ve kalitesinin güvenilirlik ve etkililik üzerine etkisi, *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2021; 60: Ek Sayı /Supplement 77-82.
6. Demir Dora D. Biyobenzerliğin gösterilmesinde kalite çalışmaları. Özdem SS, editör. *Biyobenzer ve Biyoeshdeğer İlaçlarda Güncel Yaklaşımlar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p 9-15.
7. Tamilvanan S, Raja NL, Sa B, Basu SK. Clinical concerns of immunogenicity produced at cellular levels by biopharmaceuticals following their parenteral administration into human body. *Journal of drug targeting*. 2010;18(7):489-98.
8. <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac209.pdf>

# OLGU SUNUMU: İNHİBİTÖRLÜ OLGUDA CERRAHİ

Lale Aydın Kaynar

Ankara Sanatoryum Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## Olgu 1(Düşük yanıtı inhibitörlü cerrahi olgusu )

23 yaşında, erkek, ağır hemofili tanısıyla takip edilen hastanın aynı zamanda romatizmal kalp hastalığı nedeniyle NHYA sınıf 3 Kalp yetmezliği de mevcut. Hastada nefes darlığı ve çarpıntı şikayeti ile tetkik edilirken aort kapak replasmanı cerrahisini gerektiren ciddi aort yetersizliği saptandı. Kalp damar cerrahisi, hematolog, anestezi uzmanı, transfüzyon hekimi, yoğun bakım uzmanı, fizyoterapist ve hemşireden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından hastaya operasyon planlandı. Preop rekombinant faktör VIII temin edildi. Başlangıç Faktör VIII düzeyi  $< 1\%$  , İnhibitör düzeyi 2.8 BU olarak saptanan hastaya 2000 IU FVIII başlangıç dozu olarak verildi. Anamnestik yanıt izlenmeyen hastaya preop 6000 IU FVIII tedavisi verildi. 15. dk da bakılan Faktör VIII düzeyi  $\%83.7$  olarak bulundu. Hasta ekstrakorporeal dolaşım desteği ile ameliyata alındı. Ameliyat sonrası uzun süreli antikoagülasyondan kaçınmak için hastanın deforme olan kapağı biyo-protez kapak ile değiştirildi. Ameliyattan sonra 2.000 U faktör VIII dozu daha verildi. Faktör VIII seviyeleri günlük olarak ölçüldü ve buna göre faktör VIII dozu titre edildi. Ameliyat sonrası ilk 3 gün kendisine günde iki kez 2.000 IU faktör VIII verildi ve daha sonra iyileşmesine bağlı olarak sonraki 10 gün boyunca doz azaltıldı. Hasta ilk 4-5 günde  $\%80$ 'in üzerinde bir faktör VIII düzeyi ile yönetildi ve sonraki 5 gün boyunca faktör VIII düzeyi yaklaşık  $\%40$ 'ta tutuldu. Komplikasyon olmaksızın hızlı iyileşme görülen hastada faktör VIII dozları azaltılarak, 10. günden itibaren faktör VIII seviyesinin  $\%5$ 'in üzerinde kalması sağlandı. Hastaya toplam 38158 IU rekombinant faktör VIII kullanıldı. Hastaya ameliyat sonrası 14. gününe kadar traneksamik asit verildi. Hastaya ilk 48 saat IV Heparin infüzyonu verildi . Sonraki 10 gün boyunca DMAH tedavisi verildi. Ameliyatın 1. gününde dren çıkarıldı ve 10 gün içinde sternotomi yarasının iyileştiği görüldü. Hasta postoperatif 15. günde stabil durumda taburcu edildi. Hasta taburcu olurken herhangi bir antikoagülasyon yapılmadı. Ameliyattan 1 yıl sonra hastanın herhangi bir komplikasyon olmaksızın normal aort kapak fonksiyonu ile iyi durumda olduğu görüldü(1).

## Olgu 2 (Yüksek yanıtı inhibitörlü olguda cerrahi)

69 yaşında, erkek, ağır hemofili tanısıyla izlenmekte olan hasta 40 yaşından sonra ilk kez faktör tedavisi ile karşılaştı. 25 infüzyon sonrası inhibitör gelişti (5 BU). Yüksek yanıtı inhibitör pozitif olan hasta (3686BU) klinik olarak ihtiyaç oldukça aPCC (aktive protrombin kompleks konsantresi) ile tedavi edilmekteydi. Melena ile başvuran hastaya yapılan endoskopide ülser ve yapılan biopsi sonucunda da mide kanseri tanısı koyuldu. Endoskopi öncesinde  $112\mu\text{g}/\text{kg}$  rFVIIa verilen hastaya işlem sonrası  $90\mu\text{g}/\text{kg}$  ,sonrasında da her üç saatte bir  $75\mu\text{g}/\text{kg}$  toplam 4 doz daha infüzyon yapıldı. Endoskopi sırasında özofagus ülserlerinden orta derecede kanama dışında kanama izlenmedi. Major cerrahi öncesi İnhibitör

titresi 128 BU olarak bulundu. Laparotomi öncesi 112µg/kg rFVIIa verildi. Total gastrektomi, omentektomi ve distal özofagusun rezeksiyonu ve ayrıca perigastrik ve çölyak lenf nodlarının çıkarılması işlemleri yapıldı. Özofago-jejunostomi ile ameliyat tamamlandı. Biri karına, diğeri toraksa olmak üzere iki adet drenaj tüpü yerleştirildi. Ameliyat sırasında çok az kanama oldu . 92µg/kg rFVIIa, ilk infüzyondan 2 saat sonra tekrar verildi. Ameliyattan sonra ilk 12 saat 2 saatte bir , 24 saate kadar 3 saatte bir ,48 saate kadar 4 saatte bir, 3-8 gün 80µg/kg şeklinde tedaviye devam edildi. 7.gün drenajlar çekildi, enteral beslenmeye geçildi. 8.günde melena görülmesi üzerine rFVIIa 92µg/kg çıktı. Hg:6.5mg/dl ye düşmesi nedeniyle 4 ü eritrosit tx yapıldı. Melena 10 gün sürdü. rFVIIa azaltılarak 28.günde kesildi. Tedavi ilişkili yan etki izlenmedi. 35.günde taburcu edildi (2).

Bu tür inhibitörlere sahip hemofilik hastalarda acil ya da elektif cerrahi yönetimi önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Birçok çalışma, yüksek yanıtli inhibitörleri olan hemofili hastaları için cerrahide birinci basamak tedavi olarak rFVIIa ve aPCC kullanımını desteklemektedir. Hangi bypass edici ajan, hangi dozda kullanılmalı; uygulanacak cerrahi işlem(major,minör) türü, hastanın daha önceki yanıtı, ilgili merkezin deneyimine göre tedavi bireyselleştirilmelidir. Her türlü girişim, hemofili konusunda deneyimli merkezlerde yapılmalı, girişimlerden önce inhibitör testi istenmelidir. Faktör ve bypass edici ajanlara ulaşılabilirlik sağlanmalıdır. Bypass edici ajan tedavisi uygulanan hastalarda klinik cevap yanında, tromboz yönünden izlem de gereklidir. Düşük titreli inhibitörü olan hastaların cerrahi girişimlerinde yüksek dozlarda ve sık aralıklarda faktör konsantresi verilmesi ile hemostaz sağlanabilir(1. OLGU). Yüksek cevaplı inhibitörü olan hastalarda yapılacak olan cerrahi veya tıbbi girişimlerde bypass edici ilaçlar kullanılır(2.OLGU).Tek bypass edici ajan ile etkili sonuç alınamazsa ardışık tedavi uygulanır. Genel olarak her iki bypass edici ajan küçük cerrahi girişimlerde 1-5 gün ve büyük cerrahilerde 10-14 gün kullanılır. Yüksek titrede inhibitörlü hastalarda aPCC ve rFVIIa ile yapılan tedavilerde tromboemboli , YDP ve akut myokard infarktüsü gibi trombotik komplikasyonlar görülebilir(3).

### **Emicizumab profilaksi alan inhibitörlü hastalarda cerrahi**

Majör cerrahi gerekliliğinde düşük yanıtli inhibitörlü hastalarda Faktör VIII konsantreleri, faktör seviyesi ölçümleri ile izlenerek kullanılabilir. Anamnestik yanıtı dikkat edilmelidir. Yüksek yanıtli inhibitörlü hastalarda bypass edici ajanlar tercih edilebilir. TMA riski nedeniyle bypass edici ajanlardan öncelikle rFVIIa kullanılmalıdır. aPCC kullanan olgularda 100 U/kg/gün ve üzerindeki dozlarda tromboz riski belirgin olarak artmaktadır. RFVIIa tedavisine cevap vermeyen aPCC kullanımı zorunlu olan olgularda aPCC dozunun 50 IU/kg'yi geçmemesi önerilir. Minör cerrahi sırasında faktör tedavisi gerekemeyebilir ya da gerektiğinde düşük dozlarda kullanılabilir(3).

Deneyimli merkezlerde inhibitörlü olgularda da atık cerrahi işlemler daha güvenilir olarak yapılabilmektedir.

## Kaynaklar

1. Sharat Damodar, Prashantha Bhat, Praveen Kumar, Rajesh TR, and Ratan Gupta . Successful Aortic Valve Replacement Surgery in a Patient with Severe Haemophilia a with Low Titre Inhibitor . Indian J Hematol Blood Transfus. 2014 Sep; 30(Suppl 1): 64–66
2. A. Rocino,\* A. Carola,\* M. L. Papa, et al. Major surgery for a gastric cancer in a haemophilic with high inhibitor titre successfully performed by the use of recombinant FVIIa Haemophilia (1999),5,441-444.
3. THD Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.2 -Eylül 2021 79-109.

# KOMBİNE FAKTÖR EKSİKLİĞİ OLAN OLGUDA CERRAHİ

Fatoş Dilan Atilla

Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Pıhtılaşma faktörleri fibrinojen, protrombin, faktör (F) V, kombine FV ve VIII, FVII, FX, FXI, FXIII ve K vitamini eksikliğine bağlı multipl faktörlerin eksiklikleri de dahil olmak üzere nadir koagülasyon bozuklukları, genellikle otozomal resesif şekilde aktarılır. Toplum genelinde nadir faktör eksikliği insidansı düşüktür ve homozigot ya da çift heterozigot eksiklikler FVII eksikliğinde 500.000'de 1 iken protrombin (FII) ve FXIII eksikliklerinde 2 milyonda 1'e kadar değişiklik göstermektedir. FVII (%38) ve FXI (%27) eksiklikleri en yaygın görülen nadir faktör eksiklikleridir. Bunları fibrinojen, FV ve FX (%8-9), FXIII (yaklaşık %6) ve kombine FV ve FVIII (yaklaşık %3) eksiklikleri takip eder. En nadir faktör eksikliği %1 oranla FII eksikliğidir.

Nadir faktör eksikliklerinin çok ender oluşu, onların doğal tarihi hakkındaki bilgilerimizi sınırlandırmaktadır. Her nadir faktör eksikliğinin minör travma sonrası kanamalardan, çok ağır vakalara kadar değişebilen, doğumda ya da hayatın geri kalanında ortaya çıkabilen birçok kanama semptomları sergileyebildiği artık çok iyi bilinmektedir. FV ve FVIII'in kombine eksikliği, her iki koagülasyon faktörünün aktivite ve antijen düzeylerinin birlikte düşüklüğü (genellikle %5-20) ile karakterizedir. İki koagülasyon bozukluğunun bir arada bulunması, her bir bozuklukta ayrı ayrı gözlenen hemorajik eğilimi güçlendirmemektedir. Hafif-orta şiddette klinik kanamalar görülür. Bu nadir kanama bozukluğu 1954 yılında Oeri ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Otozomal resesif kalıtım gösterir. Tüm dünyada 100-150 arasında aile tanımlanmıştır. Milyonda 1-2 vaka; akraba evliliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Sephardic Yahudileri (Tunus Yahudileri) ve orta doğu kökenlilerde siktir. Çoğunlukla kolay morarma, epistaksis ve diş çekimini takip eden kanama şeklinde beliren semptomlar genellikle hafiftir.

Hastalıktan etkilenen kadınlarda menoraji ve postpartum kanama rapor edilmiştir. Hemartroz ve umbilikal kord kanaması gibi daha şiddetli semptomlar çok nadir gözlenmiş, GIS ve SSS kanamaları sadece birkaç hastada rapor edilmiştir. Yumuşak doku hematomları ise olağan dışıdır.

Genetik sebebi araştırıldığında, 1988 yılında, her iki faktörün naklinde hücre içi şaperon görevi olan ve bir 53-kDa tip 1 transmembran proteini olan lektin mannoz-bağlayan proteinini (öncesinde ERGIC-53 olarak adlandırılan) kodlayan LMAN1 genindeki mutasyon ile nedensel olarak ilişkilendirilmiştir. 2003 yılında etkilenmiş ailelerin %15'inin LMAN1'lerinde hiçbir mutasyon olmadan, eksiklik ile ilişkili başka bir loküs tanımlanmıştır. Buna, multipl koagülasyon faktör eksikliği 2 (Multiple Coagulation Factor Deficiency; MCFD2) proteinini kodlayan MCFD2 geni adı verilmiş olup, özel olarak endoplazmik retikulumdaki uygun şekilde katlanmış FV ve FVIII'i işlemekte ve LMAN1'in kofaktörü olarak hareket etmektedir.

FV-FVIII eksikliği çoğunlukla kanadıkça (on-demand) tedavi edilir ve düzenli profilaksi gereksinimi olmaz. Çok nadir hastada profilaksi gerekebilir. Hem FV hem FVIII içeren tedavi taze donmuş plazmadır. Bunun yanında hafif FVIII eksikliğinde desmopressin (DDAVP) verilebilir. Orta-ağır FVIII eksikliğinde ise FVIII konsantreleri tercih edilmelidir.



# BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİDE EHL ÜRÜNLER

**Yılmaz Ay**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Son altı dekatta hemofili tedavisinde önemli gelişmeler oldu. Güvenli ve etkili faktör konsantrelerine ulaşılabilmesi kolaylaştı, hemofili tedavi merkezleri ile multidisipliner bakım gelişti, ayrıca eklem sağlığını koruyan ve kanamaları engelleyen profilaktik replasman tedavisi yaygınlaştı. Eklem hastalığına bağlı morbidite azaldı ve vital kanamaların engellenmesi ile mortalite düştü. Ancak bütün bu gelişmelere rağmen halen hastaların çözüm beklediği bazı problemleri devam etmektedir. Eklem kanamaları tamamen engellenememekte ve bazı hastalarda progresif eklem hasarı halen görülebilmektedir. Bununla birlikte, akut kanamalarda ve profilakside kullanılan standart faktörlerin yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle sık infüzyon ve intravenöz uygulama zorunluluğu hemofiliklerin tedaviye uyumunu negatif yönde etkilemektedir. Ayrıca, hemofili tedavisinin en büyük sorunu inhibitör gelişimi devam etmektedir. Bu sorunları çözmek için; uzun yarı ömürlü faktörler (EHL) (1,2,3,4), trombin oluşumunu restore eden ajanlar ve gen tedavisi üzerinde çalışmalar sürmektedir.

## **Uzun yarı ömürlü faktörler (EHL)**

### **Rekombinan faktör ürünlerinin yarı ömürlerini uzatma stratejileri.**

1. Klirens reseptörleri ile etkileşimin azaltılması (PEGylation): Pegilasyonda polietilen glikol FVIII veya FIX'a kovelan bağlanır, böylece faktörün farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde iyileşme olur. Ayrıca moleküllerin immunolojik özellikleri de değişir. Pegilasyon, pegile proteinin klirens reseptörlerine bağlanmasını azaltarak FVIII ve FIX'un yarı ömrünü uzatır. Pegile moleküllerin genellikle immunojenitesi daha düşüktür (5-9).
2. Fc reseptörleri aracılığıyla intrasellüler degradasyon yolağından kurtarma (Fc füzyon proteinler, Albumin füzyon proteinler): Human immunglobulin G1 (IgG1)' in Fc domain'i ile terapötik proteinin rekombinan teknoloji aracılığıyla füzyonu, dolaşan IgG' nin yarı ömrünü uzatan neonatal Fc reseptörle sayesinde avantaj sağlar. Fc füzyon molekülleri endositoz yoluyla hücreye alınır. Daha sonra, endozom içindeki Fc domain asidik pH da neonatal Fc reseptöre bağlanır. Nötral pH da neoantal Fc reseptörü, Fc füzyon molekülünü tekrar plazma membranına taşır ve dolaşıma salınır. Böylece Fc füzyon molekülü lizozomal degradasyondan korunur, klirensi gecikir ve fonksiyonel plazma yarı ömrü uzar. Aynı koruyucu mekanizma endojen albumin ile de kullanılır. Albumin ile rekombinan füzyon FIX' un yarı ömrü uzatan bir diğer stratejidir (10-15).

3. XTEN füzyonu: EHL FVIII yarı ömrünün beklentinin altında kalması FVIII'i taşıyan von willebrand faktörün (vWF) yarı ömrü (15-19 saat) ile ilişkilidir. Bu nedenle rFVIIIc'ye ek olarak taşıyıcı proteini olan vWF'e XTEN molekülü bağlanarak (rFVIIIc-vWF-XTEN) yarı ömür 3-4 kat uzatılmıştır (16)

EHL ürünlerle ilgili önemli klinik çalışmalardaki profilaksi rejimlerinde 4 strateji uygulanmış (3,4);

- 1) Sabit doz ve aralık; FIX için haftada bir, FVIII için haftada 2
- 2) PK temelli; sabit aralık, hedef dip değere göre doz ayarlama
- 3) Fenotip temelli; Kanama paterni ve aktiviteye göre değişken doz ve aralık
- 4) Kolaylık ve uyum temelli; Daha yüksek doz, daha uzun uygulama aralığı

EHL faktörlerle yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına baktığımızda; FVIII' in yarı ömrünün 1,2-1,5 kat (rFVIIIc-vWF-XTEN molekülünde 3-4 kat), FIX' un yarı ömrünün ise 3-5 kat uzadığı saptandı. PTP (daha önce çok kez faktörle karşılaşmış) hastalarında inhibitör gelişmediği ve bu ürünlerin iyi tolere edildiği görüldü. Ancak PUP (daha önce faktör uygulanmamış) hastalarda inhibitör gelişimi standart faktörlerle benzer bulunmuş. Kanamaların tedavisinde ve önlenmesinde etkili olduğu saptanmıştır. Standart faktörlere göre farmakokinetik avantaj sağlayan EHL ürünleri sayesinde; daha az sıklıkta faktör uygulama, kateter gereksiniminde azalma, tedaviye uyumda artma, kanadıkça tedaviden profilaksiye geçiş, daha aktif yaşam, yıllık kanama sayıları ve subklinik eklem kanamalarında azalma ve uzun dönem eklem sağlığının iyileşmesi ile hastaların yaşam kaliteleri artabilir (2,4).

## Kaynaklar

1. **Carcao M.** Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. **Haemophilia**. 2014;20:99-105. doi: 10.1111/hae.12405.
2. Berntorp E, Andersson NG. **Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products**. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):518-25. doi: 10.1055/s-0036-1571315.
3. **Young G, Mahlangu JN.** **Haemophilia**. Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials. 2016;22:25-30. doi: 10.1111/hae.13028.
4. **Laffan M.** New products for the treatment of haemophilia. **Br J Haematol**. 2016;172(1):23-31. doi: 10.1111/bjh.13797.
5. Giangrande PCP, Ehrenforth S, Hanabusa H, et al. Abstracts ISTH: Clinical evaluation of novel recombinant glycopegylated FVIII (turoctocog alfa pegol, N8- GP): efficacy and safety in previously treated patients with severe hemophilia. A—results of a pathfinder 2 international trial. Abstracts of the XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; June 20–25, 2015; *J Thromb Haemost* 2015;13:1–997
6. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2014;12:488–496
7. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015;126:1078–1085
8. Collins PW, Young G, Knobe K, et al; paradigm 2 Investigators. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014;124:3880–3886
9. Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated pediatric hemophilia B patients. *Blood* 2014;124:1513
10. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al; A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014;123:317–325
11. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13: 967–977
12. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al; B-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369:2313–2323

13. Fischer KKR, Bradbury M, Ragni M, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in pediatric subjects with hemophilia B: an interim analysis of the kids Blong study. *Blood* 2013;122:3599
14. Powell J, Shapiro A, RagniM, et al. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br J Haematol* 2015;168:113–123
15. Santagostino E, Jacobs IC, Voigt C, Feussner A, Limsakun T. Pharmacokinetic results of two phase III clinical studies of coagulation factor IX (recombinant) albumin fusion protein (rIX-FP) in previously treated patients. *Blood* 2014;124:1491.
16. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV. 1BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Eng J Med*. 2020;383:1018-1027.

# OLGU ÜZERİNDEN İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ HASTASINDA KANAMA TEDAVİSİ

Neslihan Karakurt

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank EAH

Hemofilide inhibitör, hastaya uygulanan faktör VIII/ IX'e karşı gelişen, IgG yapısında, uygulanan faktörün etkisini nötralize eden alloantikordur. Ağır hemofili A'da sıklığı %20- 30dir. İnhibitör gelişen hastada kanama sıklığı artmaz ancak hemostazı sağlamak zorlaşır.

On günlükken antekubital bölgeden kan alma sonrası gelişen hematoma nedeniyle alınan tetkikleri sonucu ağır hemofili A tanısı alan hastada beş aylıkken inhibitör gelişti (6,4 BU/mL) Aktifleştirilmiş protrombin kompleks konsantresi (aPCC) ile profilaksi başlandı (70 U/kg/doz, haftada 2). Sosyal nedenlerle düzenli tedavi almayan ancak belirgin kanaması da gelişmeyen hasta 2,5 yaşında iliopsoas kanaması tanısı aldı. Hasta acilen hospitalize edildi. Yatak istirahatine alındı. Güncel inhibitör düzeyi bilinmeyen hastanın tedavisine yüksek doz Faktör VIII verilerek başlandı. Ancak toparlanma testinde FVIII düzeyi %30 saptanan, inhibitör düzeyi 9 BU/mL saptanan hastanın tedavisine aPCC ile devam edildi. Tedavinin dördüncü gününde kanaması tekrarlayan ve hemoglobin düzeyi düşen hastanın tedavisine rekombinan Faktör VIIa (rFVIIa) ile devam edildi. Sekiz günlük faktör replasman tedavisi sonunda hematoma sınırlandırıldığı tespit edilen, ağrısı geçen ve yürümesi düzelen hasta taburcu edildi ve aPCC ile profilaksiye alındı. İki ay sonraki kontrolünde ultrasonda hematoma tamamen rezorbe olduğu görüldü.

Yüksek titreli inhibitörler ( $\geq 5$  BU/mL) genelde kalıcı olma eğilimindedir, tedavide *by-pass* edici ajan tercih edilmektedir. rFVIIa ve aPCC uzun yıllardır kullanımda olan *by-pass* edici ajanlardır. Etkinlikleri ve güvenilirlikleri birbirine benzerdir. Ancak tedaviye cevapta bireysel farklılıklar olabilmektedir. Kanamanın tek ajanla kontrol altına alınamadığı durumlarda ardışık tedavi tercih edilebilir. Ardışık tedavinin tecrübeli merkezlerde yapılması ve hemostaz laboratuvar takibinde mümkünse tromboelastografi kullanılması önerilir. Ardışık tedavide sıklıkla önerilen dozlar üçer saat arayla dönüşümlü olarak aPCC 50 U/kg/doz (günlük maksimum doz 200 U/kg) ve rFVIIa 90  $\mu$ g/kg/dozdur.

## Referanslar:

1. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, Astermark J, Brons PP, Castaman G et al; INSIGHT Study Group. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013 Sep 12;122(11):1954-62. doi: 10.1182/blood-2013-02-483263. Epub 2013 Aug 7. Erratum in: *Blood*. 2014 May 8;123(19):3056.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW,; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management

- of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: Haemophilia. 2021 Jul;27(4):699. PMID: 32744769.
3. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Eur J Haematol. 2019 Feb;102(2):111-122. doi: 10.1111/ejh.13193. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30411401; PMCID: PMC6936224.
  4. Hemofili Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, THD, 2021
  5. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al; UK Haemophilia Centre Doctors. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013 Jan;160(2):153-70.

## FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ VE CERRAHİ: OLGU SUNUMU

### Başak Adaklı Aksoy

Faktör VII serin proteaz ailesinden bir glikoprotein olup başlıca karaciğerden sentezlenir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 4 saat olup koagülasyon kaskadı, ekstrinsik yolağın başında bulunur. Doku faktörü ile girdiği etkileşim ile aktifleşerek faktör X'un aktiflenmesine ve böylece fibrinojenden fibrin oluşumuna katkıda bulunur. Faktör VII eksikliği nadir görülür ve konjenital veya edinsel olabilir ancak bu sunumda konjenital eksikliği olan bir vaka paylaşılacaktır.

Olgumuz 6 yaşında bir erkek hasta olup bilateral inguinal herni operasyonu öncesi yapılan değerlendirmede Protrombin zamanı (PT) ve INR değerlerinde uzama tespit edilerek tarafımıza danışılmıştır. Öyküsü sorgulandığında; yürümeye başladığı zamandan itibaren özellikle travmaya açık ekstremitelerde zaman zaman ekimotik alanlar olduğu, aşı uygulamalarında görece büyük ekimozlar geliştiği hatta bir uygulama sonrası kas içi küçük bir hematoma olduğu ve lokal önlemlerle gerilediği ve doktora başvurulmadığı öğrenilmiştir. Kendisinde veya ailesinde başka bir kanama – pıhtılaşma bozukluğu düşündürür öykü olmayan hastamızın fizik muayenesinde patolojik olarak; alt ekstremitelerinde birden çok, gövdede bir adet farklı çap ve yaşlarda ekimoz saptanmıştır. Özetle; Hastanın hayat tehdit eden kanaması yok, 4 yaşında uygulanan KKK aşısı sonrası kolunda hematoma gelişmiş olup, eşlik eden bir hastalığı, enfeksiyon bulgusu yok ve ailede bilinen kanama / kanamalı hastalık ve akrabalık yoktur. Pediatrik cerrahi tarafından gerçekleştirilecek bilateral inguinal herni ve sirkumsizyon operasyonu öncesi yapılan tetkiklerinde hemogramı normalken PT: 33 sn, INR: 1,7 ve aPTT normal görülmüştür. İkinci kontrol sonuçları benzer saptanmıştır. Ayrıntılı tetkiklerinde; diğer tetkikleri normalken Plazma FVII: C seviyesi % 5.8 (düşük) görülmüştür.

Human Genom Mutation Database'e göre 13. kromozomda yer alan FVII geninde 330 kadar mutasyon mevcuttur ve halen yenileri tanımlanmaya devam etmektedir. Bu mutasyonların homozigot veya compound heterozigot olması orta veya ağır kanamalara sebep olabilir. Konjenital Faktör VII eksikliği otozomal resesif kalıttır, 1/500.000 sıklığında görülür ve E:K oranı teorik olarak eşittir(1). Ancak kadınlarda örneğin tanı almamış adet kanamaları gibi kanamalar ile bildirilen oranlara göre erkeklerde daha sık görülür. Farklı mutasyonların varlığı nedeniyle asemptomatik bireylerden ağır kanamalara kadar geniş bir klinik spektrumda görülebilir. Ayrıca diyet yağ içeriği, yaş, obezite, seks hormonları plazma FVII düzeyini etkiler. Konjenital Faktör VII eksikliğinin iki tipi olup; Tip 1: Plazma seviyesi düşüklüğü, Tip 2: Sentezlenen F VII'nin defektif olması ve F VII: Antijen düzeyinin normal olması ile karakterizedir. Prenatal genetik tanı ağır kanamalı ailelerde mümkündür, genetik tanı yapılamıyorsa 17-21. Haftalar arası kordosentez ile elde edilen kanda pıhtılaşma çalışmaları yapılabilir. Klinik bulguları; burun/ diş eti kanaması, menoraji, kolay berelenme, post-operatif kanama, hematoma, hemartroz, hematüri, gastrointestinal kanama, santral sinir sistemi kanaması olabilir. Laboratuvarda; PT ve INR uzunken, aPTT ve trombosit sayıları normaldir. Plazma Faktör VII:C seviyesi düşük olup Tip 2'nin tayini için antijenik çalışma gerekebilir.

Olgumuz gibi konjenital FVII eksikliği tanısı alan olgularda hastanın ve ailesinin tıbbi geçmişi çok önemli olup kanama riskinin saptanmasında dikkatle değerlendirilmelidir. Özellikle cerrahi planlanan olgularda sorulması gereken sorular; Faktör VII eksikliğinin ciddiyeti nedir?, Planlanan cerrahi girişimlerin kanama riski nedir?, Operasyon sonrası kanama riski ve yara iyileşmesi hızı nedir?, Hastanın faktör replasman ihtiyacı nedir?, Faktör replasmanı uygulanacaksa dozu, sıklığı ve süresi ne olmalıdır?, Bu hasta profilaktik replasman tedavisi almalı mıdır? şeklinde özetlenebilir.

IRF7(Internal Registry of F7) ve STER(Seven Treatment Evaluation Registry) çalışmalarının sonuçlarına bakılacak olursa plazmada bulunan Faktör VII 'nin %25'in üzerinde olması hemostazın sağlanması için yeterlidir. Ancak aynı zamanda klinik bulgular ile FVII düzeyi arasında net bir korelasyon yoktur. %10'un üzerinde faktör düzeyleri ile ciddi kanama görülen olgular bildirilebildiği gibi %10'un altında faktör düzeyleri olup hayatı tehdit eden bir kanama geçirmemiş olgular da mevcuttur. Genel olarak %1'in altında ciddi kanama riski, %10'un altında spontan kanama riski ve %20'nin altında travma ve cerrahi ile kanama riski olduğu kabul edilir. Kanama derecesi asemptomatik, majör veya minör kanama olabilir (tablo 1: kanamaların sınıflandırılması).

Kanamının derecesi	Tanımlanması
Asemptomatik	Kaydedilmiş kanama olmaması
Minör kanama	Deri, mukoza, yumuşak doku kanamaları (ekimoz, diş eti ve burun kanaması, menoraji, hematüri-GIS kanaması hariç)
Majör kanama	Tehlikeli organ kanamaları (kas-eklem kanaması, GIS ve MSS kanaması)

Ülkemizden Oymak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada faktör düzeyi %2 ve 3 olup intrakranial kanama ile başvuran iki olgu bildirilmiştir(2). Yine Koç ve arkadaşlarının çalışmasında kanama riski ile düzey arasında tam bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir(3).

Yapılacak cerrahi girişimin ne olduğunun ve tekniğinin tam olarak bilinmesi kanama riski ve miktarı hakkında bilgi edinilmesini böylece alınacak önlemlerin doğru saptanmasını sağlar. Majör cerrahi olarak bilinen Ortopedik, KVC, nörolojik sistem, açık batın operasyonları ve minör cerrahi olarak bilinen Endoskopik girişimler, biyopsi ve diş işlemleri için alınması gereken önlemler farklı olacaktır. Operasyonlarda kanama riskini azaltmak için mümkün olan en kısa, kanama riski düşük hatta mümkünse laparoskopik girişimler tercih edilmeli, sütür ve koter teknikleri ile kanama kontrolüne özen gösterilmeli, kesi mümkün olduğunca küçük olmalı, postoperatif yakın izlem ve pansuman ile yara yerinin enfekte olması önlenmeli, lokal ve sistemik traneksamik asit kullanımı ile fibrin stabilizasyonu sağlanarak kanama riski azaltılmalı ( 40-60 mg/kg/gün) ve cerrahi sonrası erken mobilizasyon, varis çorabı gerekirse LMWH kullanımı planlanmalıdır. Bizim olgumuzda planlanan cerrahi işlem laparoskopik transabdominal preperitoneal bilateral inguinal herni (TAPP) ve sirkumsizyon işlemleri olup her iki işlem için de yoğun kanama beklentisi yoktu. Ancak hastanın daha önce aşı gibi bir minör girişim ile kanamış olması ve spontan ekimozları nedeniyle yine de işlem öncesinden başlayarak faktör VII uygulaması yapılmasına karar verildi.

Faktör replasmanı için ilk seçenek rekombinant FVIIa (rFVIIa) konsantresidir. Ülkemizde şiddetli kanama ve cerrahi operasyon durumunda 12 doza kadar hematoloji hekimlerince reçete edilebilmekte ve geri ödemesi yapılmaktadır. Ancak ne dozda ve ne kadar süreyle kullanılacağı konusunda tam bir uzlaşma yoktur. Wiszniewski ve arkadaşlarının çalışmasında 2002-2011 yılları arasında farklı cerrahi operasyonlar geçirecek 17 hasta için rFVIIa kullanılmış olup operasyon öncesi 1. saat 30 mcg/kg/doz, operasyon sonrası 12. saat 30 mcg/kg/doz, operasyon sonrası 1. gün 12 saatte bir 15 mcg/kg/doz ve 2-3-4. günler günde tek doz 15 mcg/kg olacak şekilde uygulanmış ve hiçbir hastada ciddi kanama yaşanmamıştır. Aynı zamanda cerrahiye takip eden 3. günde bile PT değerleri normale tamamen dönmemiş olup bu durum acil durumlarda faktör uygulaması yapılarak hastaların opere edilebileceği PT değerlerinin normale dönmesinin beklenmesi gerekmediği şeklinde yorumlanmıştır(4). Yine STER kayıtları ile yapılan değerlendirmelere göre; 61 majör, 49 minör operasyon geçiren 110 hasta incelendiğinde kanama riski açısından tek gerçek belirleyicinin hastanın önceki kanama öyküsü olduğu sonucuna varılmış, perioperatif 20 mcg/kg civarında rFVIIa dozlarının kanamayı önlemede yeterli olduğu, yüksek riskli



operasyonlarda ise 8 enjeksiyona kadar uygulanabileceği belirtilmiştir(5). Biz hastamızda rFVIIa uygulamasını operasyon öncesi 1. saat, operasyon sonrası 1. Saat ve operasyon sonrası 4. saatte 90 mcg/kg/doz olarak uyguladık ve uygulamamıza operasyon sonrası 1. gün 60 mcg/kg/doz – 3 doz, operasyon sonrası 2. gün 30 mcg/kg/doz – 3 doz ve operasyon sonrası 3. gün 15 mcg/kg/doz – 2 doz olacak şekilde uyguladık, bu uygulama literatür önerisinden fazla sayıda ve yüksek dozda uygulama içermekle birlikte nadir görülen bu faktör eksikliği ile ilgili literatürde mevcut bilgi birikiminin ve deneyimin azlığı nedeniyle güvenli olması amacıyla bu şekilde uygulandı ve hastamızda hiçbir kanama gözlenmedi. Kanamalı hastalarda düzenli profilaksi açısından düşünüldüğünde; F VII ve FVIIa'nın kısa yarılanma ömrü nedeniyle uzun dönem profilaksi rutin önerilmez. Daha önce SSS, GIS kanamaları, tekrarlayan hemartroz ve gebelikte kanama öyküsü olan hastalarda ise haftalık 2-3 kez total 90 mcg/kg/doz olacak şekilde profilaksi verilebilir. Diğer tedavi seçenekleri arasında Plazma kaynaklı faktör VII konsantresi, Protrombin kompleks konsantreleri (PCC) bulunur ancak bu bileşenler kullanılırken tromboembolik komplikasyon riski akılda tutulmalıdır. Benzer şekilde acil durumlarda özellikle elde rFVIIa bulunmadığında tercih edilebilecek taze donmuş plazma ile enfeksiyon, TRALI ve TACO gibi komplikasyon riskleri mevcuttur.

1. Farah R, Danal JA et al. Life-threatening bleeding in factor VII deficiency: the role of prenatal diagnosis and primary prophylaxis. *British Journal of Haematology*, 2015, 168, 452–466
2. Oymak Y, Yıldırım AT, et al. Faktör VII eksikliği olan hastalarda kanama semptomlarının ve Faktör VII aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2012; 2(2):102-106.
3. Koç Şenol B, Zülfikar B. Clinical problems and surgical interventions in inherited factor VII deficiency. *Turk Pediatri Ars* 2020; 55(2): 184–90.
4. Wisniewski A, Szczepanik A, Misiak A et al. Prevention of bleeding and hemorrhagic complications in surgical patients with inherited factor VII deficiency. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2015, 26:324–330.
5. Di minno MN, Napolitano M et al. Role of clinical and laboratory parameters for treatment choices in patients with inherited FVII deficiency undergoing surgical procedures: evidence from the STER registry. *British Journal of Haematology*, 2018, 180, 563-570.