



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROF. DR. SAVAŞ KANSOY

HEMOFİLİ HASTALARINDA HEMOSTAZIN MONİTORİZASYONUNDA SERBEST TROMBİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜNÜN YERİ

UZM. DR. YILMAZ AY

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. KAAK KAVAKLI

İZMİR 2010

ÖNSÖZ

Başta Prof. Dr. Kaan Kavaklı olmak üzere Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı' na ve tüm öğretim üyelerine eğitimimde ki katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bu projede, örneklerin toplanması ve testlerin yapılmasında emeği geçen Hematoloji Bilim Dalı'nda çalışan tüm hemşirelere ve laborantlara da ayrıca teşekkür ederim.

Yoğun tempoda çalıştığım bu dönemde benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen eşime teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Yılmaz AY

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ -----	ii
İÇİNDEKİLER -----	iii
KISALTMALAR ----	v
ŞEKİL ve TABLOLAR -----	vii
GİRİŞ ve AMAÇ ----	1
GENEL BİLGİLER -	4
Hemostaz Fiziyojisi -----	4
Primer Hemostatik Mekanizma-----	5
Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonuyl Fibrin Oluşumu ----	7
Fibrinolizis-----	8
Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörler -----	9
Hemofili A ve B -	10
Hemofilinin Klinik Seyri -----	11
Faktör Replasman Tedavisi -----	12
Hemofili A ve B de İnhibitör Gelişimi---	14
İnhibitörlü Hastalarda Klinik Belirtiler---	14
İnhibitörlü Hastalarda Tedavi -----	15
Protrombin Kompleks Konsantresi ----	15
Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi -----	15
Rekombinant Faktör VIIa-----	16
Fibrinolitik Sistem İnhibitörleri-----	17
Global Hemostazın İzlemi-----	17
Tromboelastografi-----	17
Trombin Oluşum Testi -----	20
GEREÇ ve YÖNTEM -----	22
Kanama Epizotlarında Uygulanan Faktör Dozları -----	24
Minor /Major Cerrahide Profilaktik Uygulanan Faktör Dozları ----	24
Kanama Epizotlarında Tedavi Sonrası Klinik Yanıt -----	24

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler -----	25
BULGULAR -----	26
TARTIŞMA -----	55
SONUÇLAR -----	65
KAYNAKLAR -----	67
EKLER -----	72
ÖZET -----	84
ÖZET (İNGİLİZCE) - -----	85

KISALTMALAR

- ADP:** Adenozin difosfat
APTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
aPCC: Aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi
AT: Antitrombin
 α_2 AP: Alfa-2 antiplazmin
ETP: Endojen trombin potansiyeli
FII: Faktör II
FV: Faktör V
FVII: Faktör VII
FVIII: Faktör VIII
FIX: Faktör IX
FX: Faktör X
FXI: Faktör XI
FXIII: Faktör XIII
MA: Maksimum amplitüd
PAI -1 ve PAI -2: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve 2
PCC: Protrombin kompleks konsantresi
PZ: Protrombin zamanı
rFVIIa: Rekombinant aktive faktör VII
TAFI: Trombinle aktive olabilen fibrinolizis inhibitörü
TAT: Trombin – antitrombin kompleksi
TF: Doku faktörü
TFPI: Doku faktörü yolağı inhibitörü
T - PA: Doku plazminojen aktivatörü
U –PA: Ürokinaz plazminojen aktivatörü
vWF: von Willebrand faktör

KISALTMALAR

TEG: Tromboelastografi

R: Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod

K: Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm' ye ulaşincaya kadar geçen süre, ölçülen K değeri pıhtı oluşum dinamiklerini gösterir

Alfa açısı: TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı, alfa açısı fibrin artış hızını ve çapraz bağlarla sağlamlaşmasını yansıtır

MA: Maksimum amplitüd, trombosit fonksiyonuna, sayısına ve fibrin ile etkileşimine bağlı pıhtının gücünü gösterir

TGA: Trombin oluşum testi

Lag time: Pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika)

ETP: Endojen trombin miktarı, ölçülen toplam trombin (nM - dakika)

Pik Trombin düzeyi: Ölçülen en üst trombin miktarı (nM)

Pik trombin zamanı: Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika)

Eğrinin sonundaki kuyruğun başlangıç zamanı: (dakika)

ŞEKİL ve TABLOLAR

Sayfa No

Şekil 1. Primer hemostaz mekanizması-----	6
Şekil 2. Hücre temelli koagülasyon modeli-----	8
Şekil 3. Fibrinolitik Yolak-----	9
Şekil 4. Koagülasyon sisteminin major inhibitör proteinleri-----	10
Tablo 1. Hemofili A ve B hastalarında klinik belirtilerin ağırlığı ile faktör seviyeleri arasındaki ilişki-----	11
Tablo 2. Hemofili hastalarında yaygın görülen kanama yerleri-----	12
Şekil 5. TEG' in ana bileşenleri ve çalışma prensibi-----	19
Şekil 6. TEG' in şematik eğrisi-----	19
Şekil 7. TEG eğrisi örnekleri-----	20
Şekil 8. Trombin oluşum eğrisi ve parametreleri-----	26
Şekil 9. Çalışmaya alınan hastaların tanıları, faktör eksikliği düzeyi ve inhibitör pozitif hasta sayısı-----	27
Şekil 10. Kanama atağı olan hastaların tanı dağılımları ve inhibitör pozitif hasta sayısı-----	27
Şekil 11. Minör /major cerrahi profilaktik faktör replasmanı uygulanan hastaların tanı dağılımı ve inhibitör pozitif hasta sayısı-----	27
Tablo 3. Çalışmaya alınan hemofili hastalarının, kanama atağı tiplerinin dağılımı-----	28
Tablo 4. Eklem kanamalarının dağılımı-----	28
Tablo 5. Minör / major cerrahi girişim tiplerinin dağılımı-----	29
Tablo 6. Hastaların tedavisinde kullanılan faktör konsantrelerinin Dağılımı-----	29
Tablo 7. Uygulanan faktör replasman dozu ve yapılan test sonuçlarının ortalama, standart sapma ve % 95 güven aralığı değerleri-----	30
Tablo 8. Uygulanan faktör dozu ile TEG, TGA, APTZ, İNR, kan faktör seviyesi arasındaki korelasyon-----	32
Tablo 9. İnhibitör negatif hastalarda kan faktör seviyesi ile TEG, TGA, APTZ testleri arasındaki korelasyon-----	33

ŞEKİL ve TABLOLAR

Sayfa No

Tablo 10. İnhibitör negatif hastalarda APTZ ile TEG, TGA ve kan faktör seviyesi arasındaki korelasyon-----	35
Tablo 11. Faktör replasman tedavisi ile elde edilen klinik yanıt oranları gösterilmiştir-----	37
Tablo 12. Klinik yanıt ile TEG parametrelerinin karşılaştırılması-----	37
Tablo 13. Klinik yanıt ile TGA sonuçlarının karşılaştırılması-----	38
Tablo 14. Klinik yanıt ile kan faktör seviyesi ve APTZ sonuçlarının karşılaştırılması-----	39
Tablo 15. Klinik yanıt ile TEG parametrelerinin karşılaştırılması-----	39
Tablo 16. Klinik yanıt ile TGA sonuçlarının karşılaştırılması-----	40
Tablo 17. Klinik yanıt ile kan faktör seviyesi ve APTZ sonuçlarının karşılaştırılması-----	41
Tablo 18. İnhibitör pozitif ve negatif hastaların, faktör replasman tedavisi sonrası klinik yanıtlarının karşılaştırılması-----	41
Tablo 19. İnhibitör pozitif ve negatif hastaların, faktör replasman tedavisi sonrası klinik yanıtlarının karşılaştırılması-----	42
Tablo 20. İnhibitör pozitif hastalarda, uygulanan rFVIIa ile aPCC tedavilerine klinik yanıtlarının karşılaştırılması-----	42
Tablo 21. İnhibitör pozitif hastalarda, uygulanan rFVIIa ile aPCC tedavilerine klinik yanıtlarının karşılaştırılması-----	43
Tablo 22. İnhibitör negatif ve pozitif hastaların, TEG parametrelerinin karşılaştırılması-----	44
Tablo 23. İnhibitör negatif ve pozitif hastaların, TGA parametrelerinin karşılaştırılması-----	45
Tablo 24. İnhibitör negatif ve pozitif hastaların, İNR sonuçlarının karşılaştırılması-----	46
Tablo 25. İnhibitör pozitif hastalarda; rFVIIa ile aPCC tedavilerinin, TGA parametreleri sonuçlarıyla karşılaştırılması-----	47
Tablo 26. İnhibitör pozitif hastalarda; rFVIIa ile aPCC tedavilerinin, TEG ve İNR sonuçlarıyla karşılaştırılması-----	48

ŞEKİL ve TABLOLAR

Sayfa No

Tablo 27. İnhibitör pozitif grupta tedavi sonrası (1.saat) klinik yanıt ile TGA parametrelerinin karşılaştırılması-----	49
Tablo 28. İnhibitör pozitif hastalarda tedavi sonrası (1. saat) Klinik yanıt ile TEG'in karşılaştırılması-----	49
Tablo 29. İnhibitör pozitif grupta tedavi sonrası (2 -24. saat) klinik yanıt ile TEG'in karşılaştırılması-----	50
Tablo 30. İnhibitör pozitif grupta tedavi sonrası (2 -24. saat) klinik yanıt ile TGA parametrelerinin karşılaştırılması-----	50
Tablo 31. Hastaların tedavi öncesi TGA parametleri ile sağlıklı kontrol grubu sonuçlarının karşılaştırılması-----	51
Şekil 12. Kontrol grubu, inhibitör negatif ve pozitif hastaların bazal TGA eğrileri-----	52
Tablo 32. İnhibitör pozitif hastalarda bazal ve tedavi sonrası TGA parametrelerinin karşılaştırılması-----	53
Tablo 33. İnhibitör pozitif hastalarda bazal ve tedavi sonrası TEG parametrelerinin karşılaştırılması-----	54

GİRİŞ ve AMAÇ

Hemofili hastalarında tedavinin temeli eksik olan faktör proteininin faktör konsantreleri aracılığı ile intravenöz olarak uygun doz ve sürede uygulanmasıdır. Hastanın kanama yeri ve ciddiyetine göre uygulanan tedavi protokolleri değişmektedir. Kanamalar dışında opere olması gereken hemofili hastalarında hemostazın sağlanması ve kan kaybının önlenmesi için uygun oran ve sürelerde faktör konsantrisi uygulanması gereklidir (1). İnhibitör pozitif olan hemofili hastalarında ise Faktör VIII (FVIII) veya Faktör IX (FIX) konsanteleriyle hemostaz sağlanamadığı için rekombinan Faktör VIIa (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleks (aPCC) konsantreleri kullanılmaktadır (2, 3).

İnhibitör pozitif olsun veya olmasın tüm major kanamalarda ve operasyonlarda uygulanan tedavinin monitorize edilmesi ve klinik hemostaz ile uyumunun gözlenmesi oldukça önemlidir. Geleneksel olarak hemofili hastalarında FVIII / FIX değerleri göz önüne alınarak uygun dozlarda verilen faktör konsantreleri sonrasında FVIII / FIX düzeylerinin takibi özellikle major kanamalarda ve operasyonlarda önemle tavsiye edilmektedir. Ayrıca major kanamalarda uygulanması gereken faktör düzeylerinin daha rasyonel olarak hesaplanması ve gerektiğinde doz ayarı yapılması için Tromboelastografi (TEG) çalışılması önemli oranda destek olmakla birlikte çok az sayıda referans merkezinde yapılan bir analizdir. İnhibitör pozitif hastalarda ise monitorizasyon çok daha zordur (4). Hastalarda FVIII / FIX düzeylerinin ölçülmesi hiç bir şey ifade etmemektedir. aPCC ve rFVIIa uygulaması sonrası protrombin zamanı (PZ) testinde ortaya çıkan kısalma da pratikte yol gösterici olmamakta FVII aktivitesi testleri de hemostazı yansıtmamaktadır. Bu grup hastalarda özellikle major kanamalarda kullanılan TEG' nin hemostaz takibi ve ilaçların doz ayarı açısından yardımcı olabildiğine dair yayınlar mevcuttur (2, 3).

Hemostaz mekanizması bir bütün olarak değerlendirildiğinde ise fibrin gelişmesi öncesinde ortaya çıkan temel ürünün trombin (IIa) olduğu çok iyi bilinmektedir. Aslında tüm olgularda trombin düzeyine bakılması hemostaz

açısından yapılabilecek en değerli test olabilir. Ancak teorikte çok doğru olan bu yaklaşım pratikte işe yaramamaktadır. Zira trombin oluştuktan sonra farklı reaksiyonlara girdiği için ve kısa bir süre içinde antitrombin (AT) ile bloke edildiği için hem ortamdaki trombinin ölçülmesi zordur hem de bir kez ölçülen değer çok değerli olamayacağı aşikardır. Yukarıda sözü edilen nedenlerle bundan bir dekat önce ortaya çıkan trombin - antitrombin kompleks (TAT kompleks) ölçümü araştırmalarda ön plana çıkmıştır. Ancak söz konusu ölçümün ELISA yöntemi ile yapılabilmesi ve çoğu zaman klinik ile bağdaşmayan sonuçların alınması nedeniyle günlük pratikte uygulanmasını önlemiştir. Son yıllarda serbest trombin ölçümü konusunda önemli ilerlemeler olmaktadır. Hemker (5, 6) tarafından tanımlanan trombin jenerasyon testi (TGA) ile klinikle korele edilebilen sonuçlar elde edilebildiğine dair yayınlar mevcuttur. Söz konusu yöntemle sitratlı kan örneklerinden elde edilen plazma örnekleriyle çalışmakta ve trombin oluştuğunda açığa çıkan bir peptitin floresans yöntemiyle gösterilmesi prensibi uygulanmaktadır. Ortama eklenen doku faktörü ile pıhtılaşma uyarılmakta ve trombin oluşurken ortaya çıkan peptitlerin uygun boyayla işaretlenmesi sonrası (nM) birimiyle trombin düzeyi hesaplanmaktadır. Bu yöntemle öncelikle pik trombin düzeyi ölçüldükten sonra ortamdaki oluşan toplam trombin düzeyi (Endojen Trombin Potansiyeli = ETP) de matematiksel olarak gösterilebilmektedir. Söz konusu yöntemin pratik ihtiyaçlarımız açısından en önemli tarafı yeni pazarlanmaya başlayan floresans ölçen ve otomatik olarak sonuçları hesaplayan modern cihazlar aracılığı ile anında ve kısa bir süre içinde hastada ortaya çıkan serbest trombinin ölçülebilmesidir. En önemli yönlerinden biri de “kişisel farklılıkların” ölçülmesine olanak sağlamasıdır.

İşte tıpkı TEG testinde olduğu gibi yaklaşık 1 saat içinde sonuç alabileceğimiz bu test ile hemofili hastalarındaki özellikle major kanamalarda hasta için gerekli olabilecek faktör doz ve süresini hesaplamak daha kolaylaşacaktır (4). Böylelikle gereksiz faktör kullanımı ile hem yüksek masraf önlenecek hem de bazı hastalarda görülebilen trombotik komplikasyonların önüne geçilebilecektir. Diğer yönden bakıldığında, yetersiz doz uygulanan hastalarda ise hasta için uygulanması gereken rasyonel dozun ortaya konmasıyla kanama ile ortaya çıkan

olumsuz gelişmeler önlenebilecektir. Bu çalışmamızda da hemofili hastalarındaki kanamalarda trombin düzeyinin ölçülmesiyle daha rasyonel faktör kullanılmasının yolunun açılması ön görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı; hemofili hastalarında faktör tedavisi uygulanırken hedeflenen hemostazın monitorize edilmesinde serbest trombin düzeyinin öneminin araştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Hemostaz Fizyolojisi

Damar endotelinin hasarlanması ile birlikte aynı zamanda; vazokonstriksiyon (vasküler faz), trombosit tıkaçı (primer hemostatik mekanizma – trombosit fazı) ve koagülasyon fazıyla birlikte fibrin trombüs oluşumu meydana gelir.

Endotel hücreleri; hemostazın değişik basamaklarında etkili olan prostaglandin I₂, nitrik oksit, kollajen, fibronektin, von Willebrand faktör (vWF), adenosin difosfat (ADP), doku plazminojen aktivatörü, heparin, trombomodulin, doku plazminojen aktivatör inhibitörü gibi maddeler salgırlar.

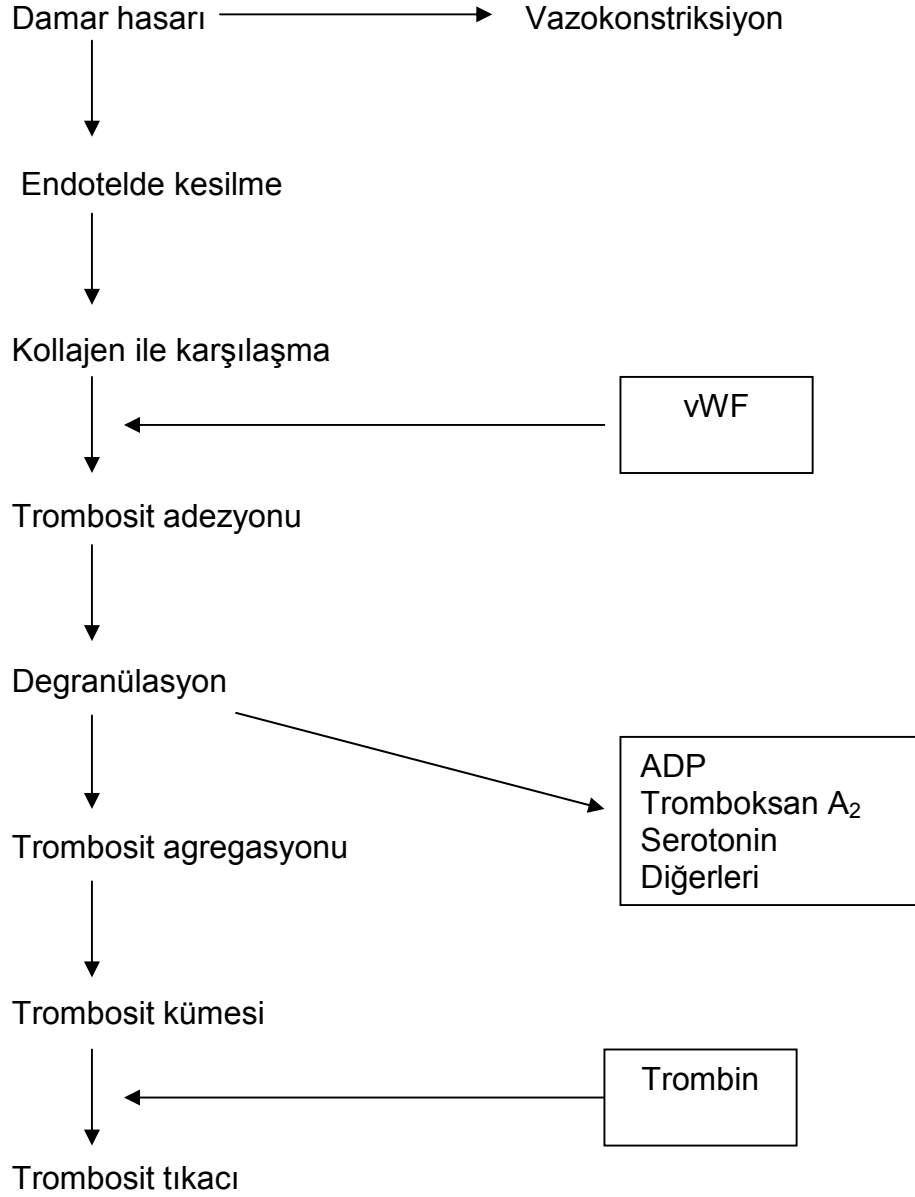
Koagülasyon, vasküler hasarla tetiklenir. Doku hasarı ile bir reaksiyon dizisi başlar. Vasküler hasarın olduğu bölgeye trombositler yapışır. Bunu takiben aktive olan trombositlerden ADP, serotonin, kalsiyum, fibrinojen, vWF, faktör V, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen, fibronektin, alfa -1 antitripsin, beta - tromboglobulin, trombosit faktör 4 salgılanır. Trombositlerden salgılanan serotonin damar vazokonstriksiyonuna yardımcı olur. Trombositlerin adezyon ve agregasyonu, koagülasyon faktörlerinin toplanmasını sağlayan bir yüzey oluşturur. Hemostatik tıkaç trombositlerin agregasyonu ile giderek büyür (7).

Plazmadaki koagülasyon faktörlerinin hepsi karaciğerde sentezlenir. Faktör VIII aynı zamanda endotel hücrelerinden de sentezlenir. Faktör II, VII, IX ve X translasyon sonrası gamma karboksilasyon için K vitaminine ihtiyaç gösterirler. Bu nedenle K vitaminine bağımlı faktörler olarak bilinirler. Plazma koagülasyon faktörleri birbirlerine bağımlı bir şekilde çalışarak protrombinin (Faktör II) trombine (Faktör IIa) dönüşümünü sağlar. Daha sonra oluşan trombin (Faktör IIa), fibrinojeni parçalar ve fibrin monomerleri açığa çıkar. Fibrin monomerleri polimerize olur ve fibrin ağı meydana gelir. Hemostatik tıkaçın içine giren trombin inaktive olur. Trombin, trombosit agregasyonunun ilerlemesine ve pozitif geri bildirim ile daha da

fazla trombin oluşumuna katkıda bulunarak koagülasyon sisteminde santral düzenleyici rol oynar. Trombin, fibrin ağındaki çapraz bağları kuran ve dolayısıyla pıhtıyı stabilize eden Faktör XIII'ü aktive eder. Trombin ve trombin-trombomodulin kompleksi, fibrinolizisi inhibe eden bir prokarboksipeptidaz olan TAFI'yi (trombinle aktive olabilen fibrinolizis inhibitörü) aktive eder. Hemostazın komponentleri olan kan damarları, trombositler ve plazma koagülasyon faktörlerinin fonksiyonları birbirinden bağımsız değildir. Bu komponentler birbirlerini tamamlayıcı şekilde etkileşim halinde çalışırlar (7).

Primer Hemostatik Mekanizma (Trombosit Fazı)

Bu mekanizmada, trombosit agregasyonu ile geçici hemostatik tıkaç oluşur (Şekil 1). Endotel hasarı, subendotelial matriksten vWF ve kollajenin açığa çıkmasına neden olur. Plazma vWF' ü kollajene bağlanır. Bu yapı trombositlerin adezyonunu destekler. vWF trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ib reseptörü ile etkileşime girer. Trombosit, glikoprotein VI ve $\alpha_2\beta_1$ reseptörleri ile kollajene bağlanır. Trombositler kollajene yapıştıktan sonra aktive olur bunun sonucunda alfa ve yoğun granüllerin içeriği ortama salıverilir. vWF ve fibrinojen trombosit-trombosit etkileşimine aracılık eder. Bu da trombosit tıkaçı oluşumuna katkıda bulunur (7).

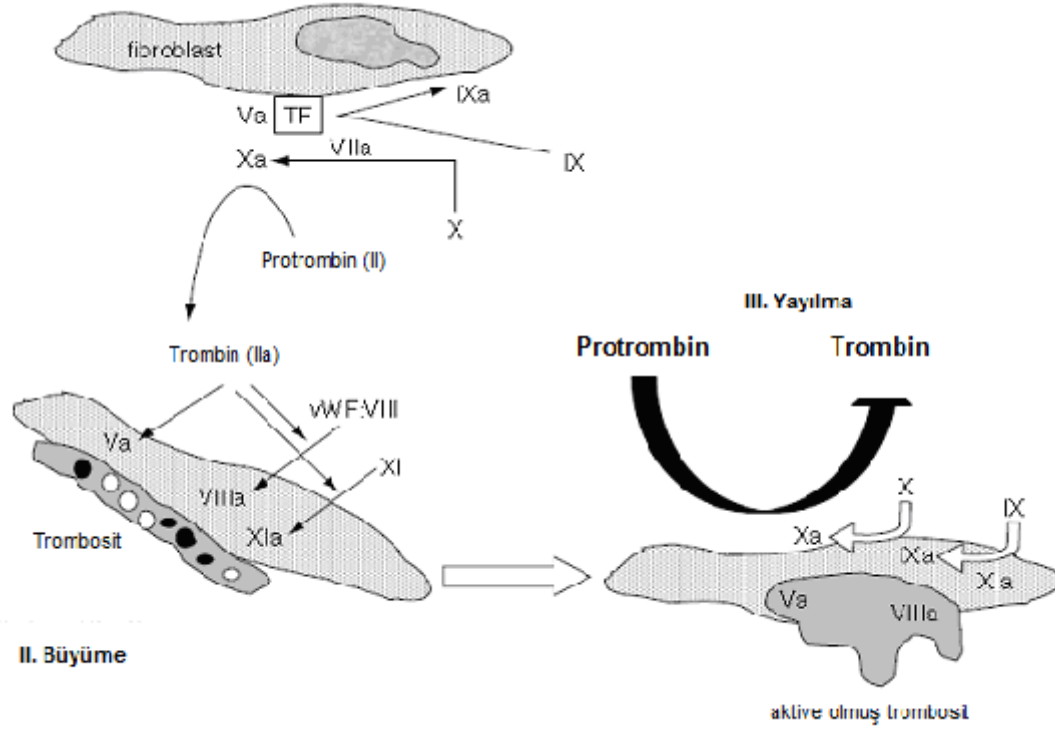


Şekil 1. Primer Hemostaz mekanizması (7)

Koagülasyon Sisteminin Aktivasyonu ile Fibrin Oluşumu

Hemostazın fibrin trombüs oluşum komponentleri kesişen üç fazdan meydana gelir: başlama, genişleme (büyüme), yayılma (çoğalma) (Şekil 2). Fibrin oluşumunun ilk fazı endotelin hasarı sonrası açığa çıkan doku faktörü (TF) ile başlar. FVII ortaya çıkan TF' ne bağlanır ve hızla aktive olur. FVII / TF kompleksi, FX ve FIX'u aktifleştirir. FXa, FV' i aktive eder. FXa / FVa kompleksi ile az miktarda trombin oluşur. Amplifikasyon (büyüme) fazında; oluşan az miktardaki trombin, trombosit adezyonunu ve aktivasyonunu artırır ayrıca FV, FVIII ve FXI'u aktive eder. Propagasyon (yayılma) fazında, FIXa – FVIIIa kompleksi trombosit yüzeyinde toplanır ve hızlıca Faktör X' aktifleştirir. Benzer şekilde protrombin kompleksi olan FXa-FVa trombosit yüzeyinde toplanarak trombin oluşumunu sağlar (Şekil 2). Oluşan trombin, fibrinojenin parçalanmasını sağlar ve fibrin monomerleri açığa çıkar. Aynı zamanda trombin, FXIII aktive eder. Fibrin monomerleri, FXIIIa etkisi altında fibrin polimerlerine dönüşür ve sağlam pıhtı meydana gelir. Sonuç olarak, trombin varlığında agregat olmuş trombositlerle oluşan gevşek trombosit pıhtısı, fibrin bağları aracılığıyla yoğun pıhtıya dönüşür. Meydana gelen bu güçlü pıhtı kan kaybına karşı hemostatik bariyer sağlar (7, 8).

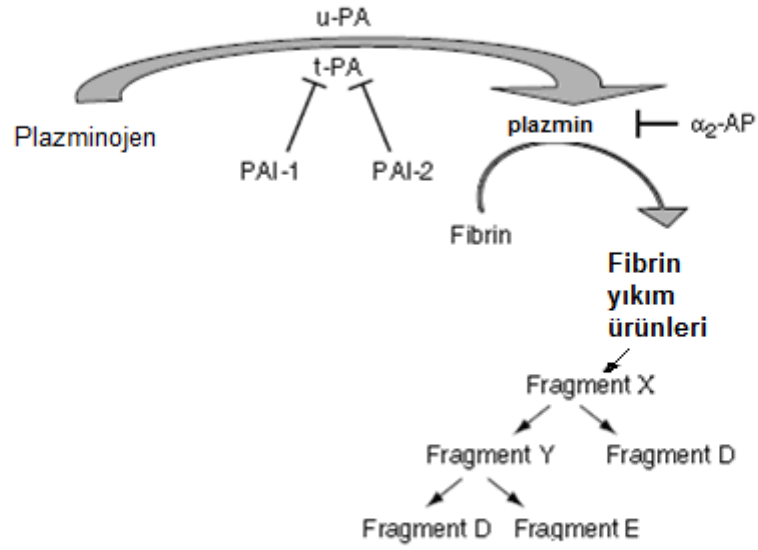
I. Başlama



şekil 2. Hücre temelli koagölasyon modeli (7, 8)

Fibrinolizis

Doku hasarı koagölasyon sistemini aktive ettiği gibi fibrinolitik sistemi de aktive eder. Fibrinolitik sistem, biriken fibrini fizyolojik olarak ortadan kaldırılmasını sağlayan bir mekanizmadır. Pıhtı erimesi, plazminin fibrin üzerine olan etkisi aracılığıyla gerçekleşir. Fibrinolitik sistem işlevini yerine getirebilmesi için, plazminin fibrine bağlanması ve trombin tarafından aktive edilmiş plazmin inhibitörlerinden korunmuş olması gereklidir. Fibrinolitik süreç şekil 3'te gösterilmiştir (7).

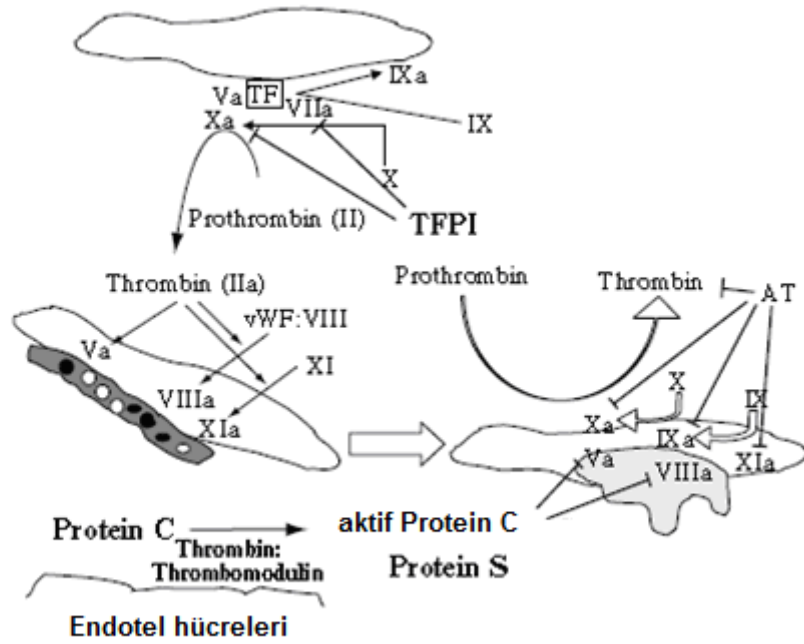


Şekil 3. Fibrinolitik yolak (7)

Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) veya ürokinaz plazminojen aktivatörü (u-PA) tarafından plazmine dönüştürülür. Plazmin, fibrin ve fibrinojeni fibrin yıkım ürünlerine parçalar. Fibrinolitik sistemin major inhibitörleri olan plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI -1) ve PAI -2, t-PA'yı inhibe eder. Plazmin, α_2 antiplazmin (α_2 AP) tarafından inaktive edilir.

Koagülasyon Sisteminin Doğal İnhibitörleri

Hemostazın kontrolünde, fibrinolizisin fizyolojik işlevine ek olarak diğer inhibitörler kritik rol oynar. Koagülasyonun doğal inhibitörleri; antitrombin, α_2 antiplazmin, α_2 - makroglubulin, C1 inhibitör, α_1 antitripsindir. Antitrombin (AT), prokoagülan olan trombin, FIXa, FXa ve FXIa'yı nötralize eder (Şekil 4). Doku faktörü yolağı inhibitörü (TFP1), FXa/FVIIa/doku faktörü kompleksinin inaktivasyonundan sorumludur. K vitaminine bağımlı proteinler olan protein C ve onun kofaktörü protein S, aktive edilmiş FV ve FVIII'i inhibe ederek hemostazın kontrolünde önemli rol oynar (Şekil 4). Trombin, kapiller endotel hücrelerindeki trombomoduline bağlanarak trombinin prokoagülan aktivitesi nötralize edilir ve protein C aktive olur. Aktive protein C, serbest protein S ve fosfolipidlerin katkısıyla çok hızlı bir şekilde FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Böylece trombin oluşumu engellenir (7).



Şekil 4. Koagülasyon sisteminin major inhibitör proteinleri (7)

TFPI, doku faktörü yolağı inhibitörü; AT, antitrombin. ⊥ = inhibisyon.

Hemofili A ve B

Hemofili A ve B en yaygın görülen koagülasyon bozukluklarıdır. Hemofili A, prokoagülan FVIII'in fonksiyonel olarak kan seviyesinin azalmasıyla tanımlanan X bağlı resesif geçen kanama hastalığıdır. Hemofili B'de, X bağlı resesif geçen ve klinik belirtilerle Hemofili A'dan ayırt edilemeyen kanama hastalığıdır. Hemofili B'deki bozukluk, prokoagülan FIX'un fonksiyonel olarak seviyesinin azalmasıdır. Hemofili insidansı muhtemelen her 5000 -6000 canlı doğan erkekte 1'dir (7, 9). Hemofili vakalarının % 80 -85'i FVIII, geri kalanı ise FIX eksikliğidir. Ağır Hemofili A hastalarının % 45'inde, intrakromozomal rekombinasyon sonucu oluşan intron 22 inversiyonu tanımlanabilir (7).

Hemofilinin Klinik Seyri

Bir erkek hastada, alışılmadık kanama problemi ile karşılaşıldığında Hemofili'den şüphelenilmelidir. Hemofili A ve B nin klinik presentasyonu ayırt edilemez. Hemofilinin klinik ağırlığını (şiddetini) gösteren bazı genetik özellikler tanımlanmasına rağmen, kanama sıklığı ve ağırlığı genellikle plazma FVIII ve FIX seviyeleri ile ilişkilidir (Tablo 1) (7). İlk kanama epizodu için ortalama yaş, bebeklerin hareket kabiliyetinin arttığı yaşa uyan 10. aydır. Hemofili hastalarında yaygın görülen kanama yerleri Tablo 2'de gösterilmiştir (7).

Tablo 1. Hemofili A ve B hastalarında klinik belirtilerin ağırlığı ile faktör seviyeleri arasındaki ilişki

Tip	FVIII / FIX Düzey (%)	Kanama tipi
Ağır	< 1	Spontan hemartroz ve derin yumuşak doku kanamaları
Orta	1- 5	Hafif ve ılımlı travmayı takiben ciddi kanama Nadiren spontan kanama (hemartroz)
Hafif	5– 25	İlımlı / ağır travmayı veya cerrahiyi takiben ciddi kanama

Tablo 2. Hemofili hastalarında yaygın görülen kanama yerleri

Hemartroz
Kas içi hematoma
Hematüri
Mukoza kanamaları
Ağız
Diş
Epistaksis
Gastrointestinal
Yüksek riskli kanamalar
Santral sinir sistemi
İntrakranial
İntraspinal
Retrofaringeal
Retroperitoneal
Kompartman sendromu /sinir basısına neden olan kanamalar
Femoral (İliopsoas kası)
Siyatik (gluteal kas)
Tibial (gastrocnemius kası)
Perineal (bacağın anterior kompartman sendromu)
Median ve unlar sinir (ön kolun fleksör kasları)

Faktör Replasman Tedavisi

Hemofili tedavisinin temel dayanağı faktör replasmanıdır. Hemostazı sağlamak için gerekli faktör seviyesi, büyük ölçüde kanama epizotunun özelliği ve yerine göre belirlenir. Hemofilide iki tip faktör replasman tedavi stratejisi vardır. Bunlar, akut kanama epizotu tedavisi (on demand) ve ağır hemofili hastalarında faktör seviyesini > % 1 sürdürmek amacıyla primer / sekonder profilaksidir. Profilaksi stratejisi ile amaç, farmakolojik olarak ağır hemofili fenotipini orta hemofili fenotipine dönüştürüp kanama epizotu sıklığını azaltmaktır. Yapılan çalışmalarda, yineleyen eklem kanamaları başlamadan önce uygulanan profilaksinin hemofilik artropati insidansını belirgin şekilde azalttığı ileri sürülmüştür

(7). Profilaktik faktör infüzyonlarının sıklığı ihtiyaca göre haftada 2 -3 kez uygulanmaktadır.

Hemostazın sağlanabilmesi için, minör kanamalarda plazma faktör aktivitesi normalin % 25 -30'u yeterli iken, ciddi kanamalarda en azından normalin % 50'si olmalıdır. Cerrahi girişimlerde ve yaşamı tehdit eden kanamalarda plazma faktör aktivitesi normalin % 80 - 100'ü olarak hedeflenmesi gereklidir. FVIII replasmanı için, her 1 Ü / kg FVIII' in plazma seviyesini % 2 arttırdığı varsayılır. Hemostazın elde edildiği FVIII düzeyinin sürdürülmesi isteniyorsa; FVIII'in yarılanma ömrünün 8 -12 saat olduğu göz önüne alınarak, FVIII dozlarının günde en az 2 -3 kez tekrarlanması gereklidir. Gerekli faktör FVIII seviyesinin sürdürülmesi için uygulanan ilk FVIII dozunun yarısı 8 -12 saatte bir verilir. İntravasküler FIX, ekstrasvasküler ekstrasellüler sıvı kompartmanı ile dengelendiği için dağılım hacmi FVIII'in yaklaşık iki katıdır ve yarılanma ömrü 24 saattir. 1 U /kg FIX uygulandığında plazma FIX düzeyini % 1 artırır (1).

Faktör replasman tedavisinin süresi, etkilenen eklemlerde hızlıca ağrının azalması ve hareket açıklığının düzelmesi veya hematoma küçülmesine göre belirlenir. Major cerrahide faktör replasman tedavisi, genellikle yara iyileşmesi ve skar oluşumuna imkân verecek şekilde en az 10 -14 gün boyunca sürdürülür (1).

Faktör konsantrlerinin aralıklı bolus infüzyonları, tedavi ve profilaksi için yıllardır başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Bununla birlikte, farmakokinetikleri bakımından faktör konsantrileri ve hastalar arasında değişkenlik olasıdır, ayrıca tedavi esnasında faktör seviyelerindeki dalgalanmalar tedavi yönetimini güçleştirmektedir. Bu nedenle, faktör seviyelerinin laboratuvar monitörizasyonunu kolaylaştıran, faktör kullanımını azaltan ve toplam tedavi maliyetini düşüren sürekli infüzyon protokolleri geliştirilmiştir. Sürekli infüzyon protokolünde, başlangıçta faktör seviyesini % 100'e çıkaran bir bolus uygulanır bunu takiben 2 U/kg/saat şeklinde faktör infüzyonu ile devam edilir. Elde edilen FVIII veya FIX tahlil sonuçlarına göre faktör infüzyon hızı ayarlanır (1).

Hemofili A ve B'de İnhibitör Gelişimi

FVIII ve FIX eksikliği olan hastalar, faktör replasman tedavisi sonrası nötralizan antikor gelişimi açısından risk altındadır. Özellikle ağır FVIII eksikliğinde (% <1) risk daha yüksektir. İnhibitör gelişimi, hemofili tedavisinin major komplikasyonudur. Hemofilide inhibitör oluşumu ilk kez 1941 yılında, kan ürünleriyle tedavi edilmiş olan 44 yaşındaki klasik hemofili hastasında rapor edilmiştir. Daha sonra inhibitörün, IgG'nin alt tipi olan IgG4 özelliğinde antikor olduğu gösterilmiştir (10).

İnhibitör gelişimi, Hemofili A'da hemofili B'den çok daha yaygındır. Ağır hemofili A fenotipi çoğu kez null (anlamsız) mutasyon ile ilişkilidir. Anlamsız mutasyonlarda, protein hiç üretilmediği için inhibitör gelişmesi daha olasıdır. Hemofili B de inhibitör gelişiminin düşük oranda olması iki mekanizma ile açıklanmaktadır. 1) FIX, FVIII'e göre daha küçük ve bol miktarda bulunan bir proteindir. 2. Yeterli miktarda protein plasentadan geçerek büyüyen fetusta toleransa neden olur (10). Ağır hemofili A da ortalama % 30, orta hemofili A da % 3, hafif hemofili A da % 0,3 oranında inhibitör gelişir. Genellikle faktör replasman tedavisinden sonra erken dönemde inhibitör oluşur (10).

İnhibitörlü Hastalarda Klinik Belirtiler

Ağır hemofili hastalarında inhibitör, başlangıçta kanama sıklığında artışa yol açmaz. Ancak, tedavi seçenekleri kanamaların kontrol altına alınması ve önlenmesinde daha az etkilidir. Bu hastalarda sık kanayan eklemlerde, eklem hasarı gelişme riski daha yüksektir. Eklem kanamalarının yetersiz tedavisi sakatlıkla sonuçlanan ilerleyici ağır artropatiye neden olur. İnhibitörlü hastaların genel sağlık durumları ve yaşam kalitesi inhibitörsüz olanlara göre azalmıştır. Hastalar daha çok hastaneye başvururlar, daha çok okul ve işinden uzak kalırlar, koltuk değnekleri veya tekerlekli sandalye gibi destekleyici aletlere daha çok ihtiyaç gösterirler. Geçmiş yıllarda, inhibitör gelişen hastalarda mortalite riskinin

yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat şimdiki tedavi seçenekleriyle mortalite oranı inhibitörsüz hastalarla hemen hemen aynıdır (10).

İnhibitörlü Hastalarda Tedavi

Düşük titreli (< 5 Bethesda ünite/ml) ve düşük yanıtı inhibitörü olan hastaların minor kanama ataklarında, inhibitörü yenmek ve FVIII düzeyini terapötik sınırlara çıkarmak için daha yüksek dozda FVIII verilebilir. Bununla birlikte, yükleme dozu sonrası, terapötik seviyenin sağlandığından ve bu seviyenin devam ettirildiğinden emin olmak amacıyla faktör düzeyi ölçülmelidir. İdeal olarak, tedavi sürekli infüzyon ile sürdürülmelidir. Tedavi bolus dozlar şeklinde uygulanacaksa, doz aralıklarının daha kısa olması gerekecektir. Her iki tedavi yönteminde de faktör seviyeleri sık aralıklarla takip edilmelidir. Düşük titreli yüksek yanıtı inhibitör hastalarında, FVIII replasman tedavisinden kaçınılmalıdır. İnhibitörü pozitif olan hafif ve orta hemofili hastalarında alternatif tedavi olarak desmopressin kullanılabilir (10). Yüksek titreli inhibitörü olan hastalarda tedavi, bypass ajanları olan aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi (aPCC) veya FVIIa ile yapılmalıdır (10, 11, 12). İnhibitörü pozitif hemofili hastalarında, cerrahi (preoperatif / postoperatif) tedavi önerileri kanama epizodlarının tedavilerine benzerdir (10).

Protrombin Kompleks Konsantresi

Protrombin kompleks konsantresi (PCC), K vitaminine bağımlı faktörler olan protrombin (II), FVII, FIX ve FX'u içerir.

Aktive Edilmiş Protrombin Kompleks Konsantresi

PCC üretim aşamasında parsiyel olarak aktive edilerek aPCC elde edilir. FVIII inhibitörü olan hastalarda, aPCC kanamaların tedavisinde PCC den daha etkili ve daha yaygın kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda, aPCC'nin eklem kanamalarının tedavisinde % 81 -93 oranında etkili olduğu gösterilmiştir. aPCC

kullanımının inhibitörlü hastalarda cerrahiye imkan verdiği ve etkili olduğu bildirilmiştir. Bir derlemede, inhibitör pozitif hastaların cerrahisinde aPCC'nin yeterli hemostatik kontrol sağladığı ve herhangi bir komplikasyon gelişmediği gösterilmiştir (10).

aPCC, akut kanamada 50 -100 Ü /kg dan, kanamanın klinik önemine göre 6 -12 saatte bir, 200 Ü/kg/gün'ü aşmayacak şekilde uygulanır. Doz aralıklarının geniş olması, akut kanamaların evde tedavisine ve profilaksiye olarak sağlamaktadır. aPCC' nin etkisini ölçen bir testin olmaması, az miktarda FVIII içermesi, bunun da anamnestik reaksiyona neden olması ve trombotik olay riskinin artması kullanımını kısıtlayan faktörlerdir (10, 11).

Rekombinant Faktör VIIa

İlk kez 1983 yılında, inhibitörlü hastada tedavi amacıyla plazmadan elde edilen FVIIa kullanılmıştır. Daha sonra ki yıllarda, rekombinan teknoloji ile üretilen FVIIa'nın, cerrahi girişimlerde ve kanama tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Kanama ve cerrahi girişimlerin tedavisinde 2 -3 saatte bir 90 mcg/kg uygulanmasının yeterli hemostazı sağladığı ve % 83 -100 oranında etkili olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, etkinliğini takip edebilecek efektif laboratuvar testinin olmaması, yarılanma ömrünün çok kısa (yaklaşık 2 saat) olması dolayısıyla doz aralıklarla sık uygulanma ihtiyacı, tromboz geliştirme potansiyeli ve pahalı olması kullanımını kısıtlamaktadır. Ciddi kanamalarda ve cerrahide, ilk doz 90 mcg/kg şeklinde önerilmekle beraber bazı uzmanlar başlangıç dozunun 120 mcg/kg takip eden dozların 90 mcg/kg olarak uygulanmasını tavsiye etmektedir. Ciddi kanamalarda ve cerrahi girişimlerde, ilk 1 -2 gün 2 saatte bir, daha sonra ki 2 gün 3 saatte bir, takip eden 5 -14 günleri arasında 4 -6 saatte bir (cerrahinin tipine göre) sürdürülmesi önerilmektedir (10, 11).

Fibrinolitik Sistem İnhibitörleri

Mukoza kanamalarında, diş çekimlerinde, ortopedik cerrahilerde faktör replasman tedavisine ek olarak aminokaproik veya traneksamik asit uzun zamandır güvenli bir şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda, epsolon aminokaproik asit 50 -100 mg/kg/doz her 6 saatte bir oral, traneksamik asit 20 -25 mg/kg/doz oral veya 10 mg/kg/doz intravenöz 8 saatte bir uygulanmaktadır (7, 10). Cerrahi girişimlerde ilk doz işlemiden en az 4 saat önce verilmelidir. Ürogenital sistem kanamalarında ve aPCC kullanan hastalara verilmemelidir. Fibrinolitik sistem inhibitörleri, rekombinan FVIIa ile birlikte güvenli kullanılabilir (7, 10).

Global Hemostazın İzlemi

Güncel çalışmalar, pıhtılaşma boyunca hemostazdaki zamana bağlı değişiklikleri değerlendiren iki test üzerinde odaklanmıştır.

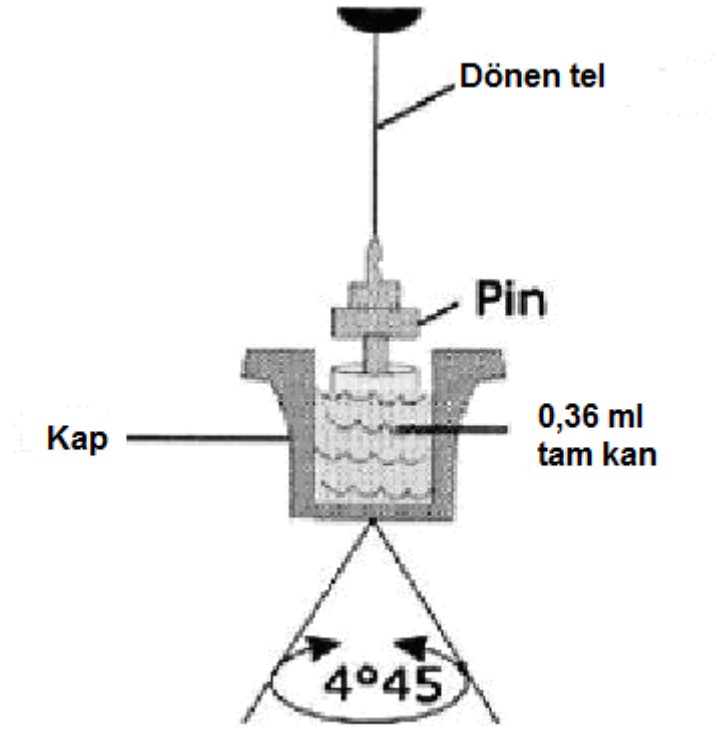
1) Tromboelastografi (TEG)

Hemostazın durumunu değerlendirebilecek bir aday test olan TEG, ilk kez 60 yıl önce Hartert tarafından tanımlandı (13). Tam kanda çalışılan bu test, pıhtı oluşumunda plazma ve hücresel elemanların etkisinin ölçülmesine olanak sağlar. TEG teknolojisi, venöz akımın yerini tutan ortamda pıhtılaşmanın uyarılması sonrası kanın viskoelastik özelliklerini ölçer (14). TEG' in ana bileşenleri, dönen bir çubuğa asılı iğne ve silindirik kaptır (Şekil 5). Sistem, iğne veya kabın titreştirici aracılığıyla düşük açılarla kendi eksenini etrafında döndürülmesi ile çalışır. Sisteme tam kan eklendiğinde, iğne ve kaba bağlanan pıhtı devir meydana getiren kuvvet olarak iletilir. Devir meydana getiren kuvvetin artması pıhtının güçlendiğini, azalması pıhtının eridiğini gösterir. TEG tarafından ölçülen pıhtı elastisitesindeki değişiklikler spesifik – karakteristik zaman fraksiyon eğrisi çizebilir. TEG, koagülasyon faktörleri ve trombosit fonksiyonlarının kombine etkilerini gösterir (Şekil 6). Kan örneğindeki fibrinolitik aktivite hakkında bilgi verir. Normal kontrol,

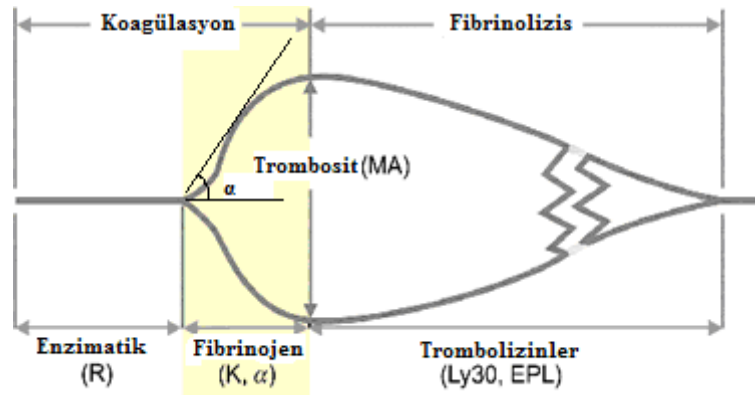
hemofili (orta, ağır) ve inhibitör pozitif hemofili hastalarında TEG eğrisi örneği şekil 7'de gösterilmiştir.

TEG'te, pıhtı gelişiminin farklı evrelerini ölçen beş parametre mevcuttur.

- 1) R:** Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod,
- 2) K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşıncaya kadar geçen süre, ölçülen K değeri pıhtı oluşum dinamiklerini gösterir.
- 3) Alfa açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı, alfa açısı fibrin artış hızını ve çapraz bağlarla sağlamlaşmasını yansıtır.
- 4) MA:** Maksimum amplitüd, trombosit fonksiyonuna, sayısına ve fibrin ile etkileşimine bağlı pıhtının gücünü gösterir.



Şekil 5. TEG' in ana bileşenleri ve çalışma prensibi



Şekil 6. TEG şematik eğrisi

R: Test başlangıcından fibrinin ilk oluşma zamanına kadar olan periyod. **K:** Pıhtı oluşumunun başlangıç zamanından tromboelastogram amplitüdü 20 mm'ye ulaşınca kadar geçen süre. **Alfa açısı:** TEG eğrisinin orta çizgisi ile pıhtı oluşma eğrisine teğet geçen çizgi arasında kalan açı. **MA:** Maksimum amplitüd.



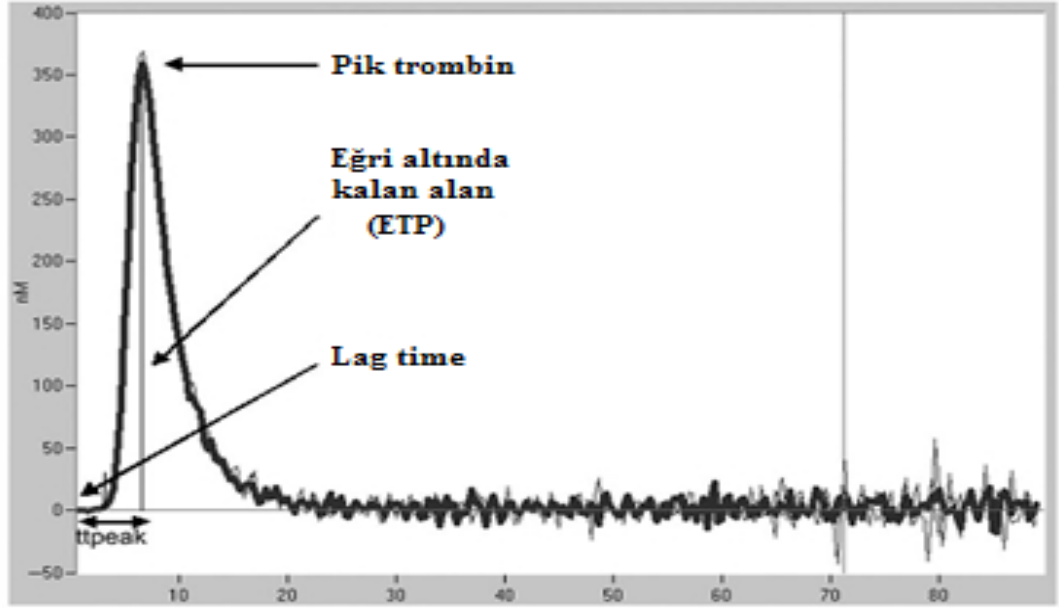
Şekil 7. TEG eğrisi örnekleri

Normal kontrol, orta hemofili, ağır hemofili ve inhibitör (+) hemofiliye ait TEG eğrileri görülmektedir.

2) Trombin Oluşum Testi (TGA)

TGA, trombosit zengin veya trombosit fakir plazma örneklerinde trombin konsantrasyonundaki zamana bağlı değişiklikleri ölçer (5, 15). TGA'da trombin oluşumu, düşük konsantrasyonda rekombinan doku faktörü eklenerek tetiklenir. Oluşan trombin, ortamda bulunan floresan peptid substratı ayrıştırır, böylece florofor (floresan) serbestleşir. Ortaya çıkan floresan yoğunluğunun derecesi, trombin kalibratörü aracılığıyla eşdeğer trombin konsantrasyonuna (nM) dönüştürülerek trombin aktivitesi ölçülür (16). TGA ile mevcut olan aktif trombin miktarı ölçülür. Oluşan trombin konsantrasyonu - zaman eğrisi ve trombin oluşum parametreleri şekil 8'de gösterilmiştir.

TGA, pıhtı oluşum öncesi - sonrası güncel trombin konsantrasyonunu ölçer ve koagülasyon faktörlerindeki değişikliklere çok hassastır. TGA; faktör replasman tedavisinin in vivo etkisinin izlenmesine, tedavinin hastaya özgü ve optimal sürdürülmesine olanak verir (4).



Şekil 8. Trombin oluşum eğrisi ve parametreleri

Lag time: Pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika), **ETP:** Endojen trombin miktarı (ölçülen toplam trombin)(nM - dakika), **Pik trombin düzeyi:** Ölçülen en üst trombin miktarı (nM), **Pik trombin zamanı:** Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika) (17).

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji bilim dalı Ege Hemofili Merkezi'nde takip ve tedavi edilen hemofili A (N= 27), hemofili B (N= 8), von Willebrand hastalığı tip 3 (N= 1), FVII eksikliği (N= 2) ve FX eksikliği (N= 1) tanılı 39 hasta, 59 kanama epizodu / cerrahi girişim hazırlığı verisi ile çalışmaya dâhil edildi. Çalışma öncesi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izin alındı. Hasta ve hasta velileri çalışmayla ilgili olarak aydınlatıldı ve hasta veya velilerinden yazılı olurları alındı. Çalışma için gerekli mali kaynak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projelerinden temin edildi (40.000 TL).

Söz konusu hemofili hastalarının, kanamaları sırasında kullanılan faktör konsantreleri ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi için kullanılan konvansiyonel metodlar; aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), FVIII / IX aktivitesi, FVII aktivitesi ve TEG parametrelerinde elde edilen veriler, serbest trombin ölçümüyle elde edilen verilerle klinik sonuçlar ışığında karşılaştırıldı. Hastalarının tedavi öncesi (bazal) TGA parametreleri ile 37 sağlıklı gönüllünün sonuçları karşılaştırıldı.

Hastalardaki kanama tipleri; hemartroz, yumuşak doku kanamaları (kas içi hematom gibi), ağız içi kavite / burun kanamaları, üriner sistem kanamaları (hematüri), gastrointestinal kanamalar olarak sınıflandırıldı. Ayrıca diş çekimi, sünnnet, radyoizotop sinovektomi, port kateter çıkarılması, açık sinovektomi, artroplastisi, eklem protezi yerleştirilmesi, hemoroid operasyonu gibi minör veya major cerrahi girişim yapılan hastalara preoperatif profilaktik faktör konsantresi replasmanı, cerrahi sırasında / sonrasında kanama komplikasyonu olup olmadığı ayrı subgrup olarak dikkate alındı.

İnhibitörsüz hastalarda FVIII, FIX, rFVIIa (FVII eksikliği için), PCC (FX eksikliği için) konsantreleriyle tedavi dikkate alınırken, inhibitör (+) hastalarda rFVIIa (NovoSeven / NovoNordisk) ve aPCC (FEIBA / Baxter) ile yapılan tedaviler değerlendirmeye alındı.

Kanama ile başvuran veya operasyon hazırlığı (preoperatif) yapılan hastalarda tedavi ürünü uygulaması öncesinde alınan sitratlı kan örneğinden ayrılan plazma ile PZ, APTZ, FVIII veya FIX ölçümleri yapıldı.

Teknik nedenlerle TEG ve TGA testleri aynı günlerde çalışılmadı. TEG testi; aynı PZ, APTZ, FVIII / IX testlerinde olduğu gibi ayrılan plazmadan aynı gün birkaç saat içinde çalışıldı. Ancak TGA testi mevcut cihazın (Thrombinoscope) çalışma tekniğinin örneklerin toplu halde çalışılmasına uygun olması nedeniyle ayrılan plazmalar 1 -3 ay süreyle – 80 derecede derin dondurucuda saklandı. Uygun sayıda test biriktiğinde toplu halde çalışıldı.

Sitratlı tam kan örneğinden TEG ve elde edilen trombositten fakir plazma (PPP) ile de trombin aktivitesi ölçümleri bazal değerleri bakıldı. Uygulanan tedaviden 30 -60 dakika sonra alınan kan örneğinde aynı parametrelere tekrar bakıldı. Kanama tedavisi sonrasında 30 -60. dakikada ve klinik hemostaz sağlandığı zaman veya postoperatif (2 -24. saatlerde) tekrar kan örneği alınarak değerlendirme yapıldı. İnhibitörlü grupta ise; tedavi öncesi ve 30 -60 dakika sonra PZ, TEG ve trombin aktivitesi testleri uygulandı. Hastada klinik hemostaz sağlandığı zaman veya postoperatif aynı testler tekrarlandı.

Yukarıda sözü edilen hemostaz testlerinden PZ, APTZ ve FVIII, FIX, FVII aktiviteleri kliniğimizde mevcut bulunan tam otomatik koagulometre (CA -1500 / Sysmex – Siemens) ile Siemens kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. TEG analizi ise kliniğimize mevcut bulunan TEG cihazı (Haemoscope / USA) ile aynı firmanın kitleri kullanılarak yapıldı. Çalışmamızın temel laboratuvar analizi olan trombin analizi için ise “Thrombinoscope” (Calibrated Automated Thrombogram “CAT” / Maastricht - Hollanda) cihazı ve aynı firmanın kitleri kullanıldı. Trombin parametrelerinin sonuçları, Thrombinoscope cihazının software programı aracılığıyla elde edildi. Söz konusu parametreler sırasıyla aşağıda gösterilmiştir.

1) Lag time: Pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika)

2) ETP: Endojen trombin miktarı (ölçülen toplam trombin) (nM - dakika)

3) Pik Trombin düzeyi: Ölçülen en üst trombin miktarı (nM)

4) Pik trombin zamanı: Pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika)

5) Eğrinin sonundaki kuyruğun başlangıç zamanı (dakika)

Kanama Epizotlarında Uygulanan Faktör Dozları

FVIII / FIX konsantreleri 20 -40 İÜ /kg/doz, FVII eksikliğinde; rFVIIa 40 mcg /kg/doz, inhibitör pozitif hastalarda; aPCC (Feiba) 50 -100 İÜ /kg/doz, rFVIIa 77 - 115 mcg /kg/doz olarak uygulandı.

Minör / Major Cerrahide Profilaktik Uygulanan Faktör Replasman Dozları

FVIII / FIX konsantreleri 25 -80 İÜ /kg/doz, FVII eksikliğinde; rFVIIa 40 mcg /kg/doz, inhibitör pozitif hastalarda; aPCC (Feiba) 50 -100 İÜ /kg/doz, rFVIIa 77 - 115 mcg/kg/doz olarak uygulandı.

Kanama Epizotlarında Tedavi sonrası Klinik Yanıt Değerlendirmesi

Ağız içi kavite / burun kanamalarında; faktör replasmanı ile kanama durmuşsa tam yanıt, kanama devam ediyorsa tedaviye yanıt yok olarak yorumlandı.

Hemartrozda; faktör replasmanı ile eklem ağrısında gerileme ve hareket açıklığında düzelme tam yanıt, eklem ağrısında gerileme olması ancak hareket

açıklığında düzelme gözlenmemesi kısmi yanıt, ağrıda gerileme olmaması ise yanıt yok şeklinde yorumlandı.

Yumuşak doku hematomu; hematoma boyutlarında gerileme olması tam yanıt, hematomun boyutlarının gerilememesi veya daha da büyümesi yanıt yok şeklinde değerlendirildi.

Üriner sistem ve gastrointestinal sistem kanamaları; Kanamanın durması tam yanıt, kanama miktarında azalma kısmi yanıt, kanamanın aynı şekilde devam etmesi yanıt yok olarak değerlendirildi.

Preoperatif uygulanan profilaktik faktör replasman tedavisine peroperatif / postoperatif yanıt değerlendirmesi; kanama komplikasyonu yoksa tam yanıt, kanama komplikasyonu gelişti ise yanıt yok olarak değerlendirildi.

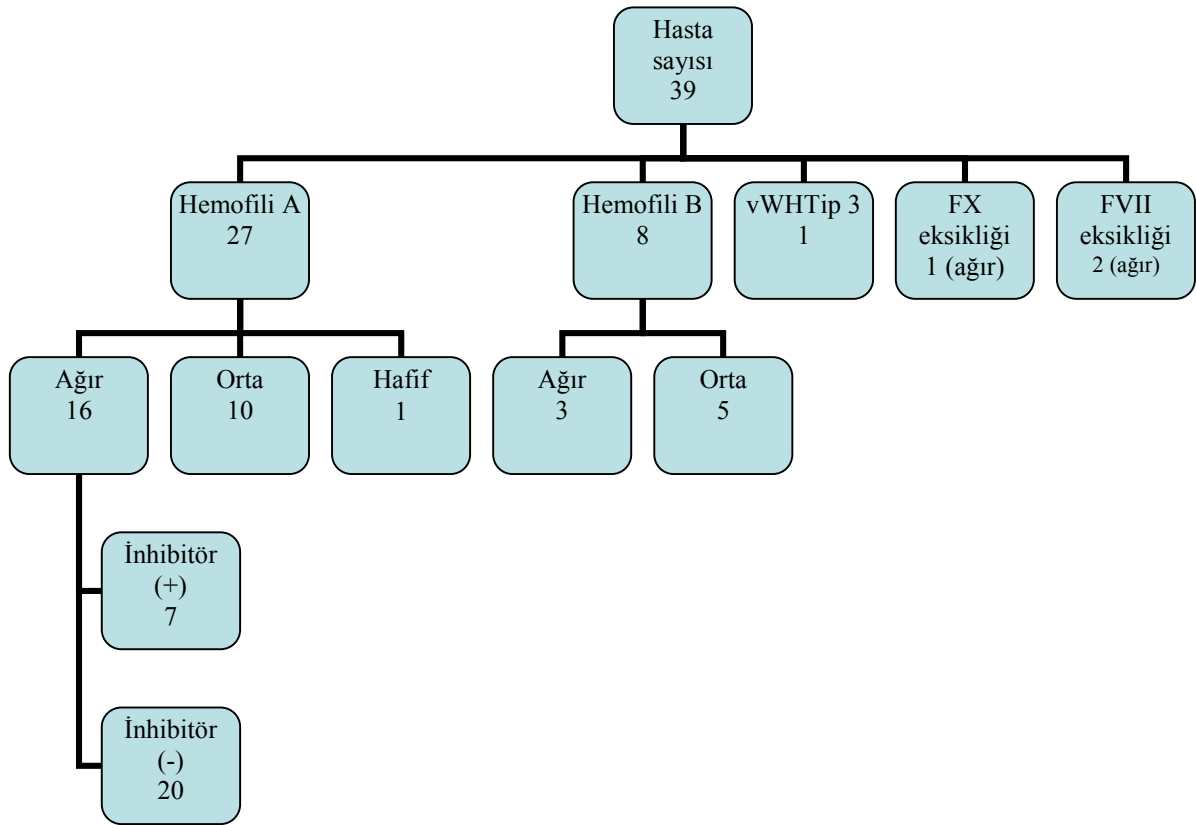
Klinik yanıt sonuçları, tam yanıt ve kısmi yanıt + yanıt yok şeklinde gruplandırılarak diğer test sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler

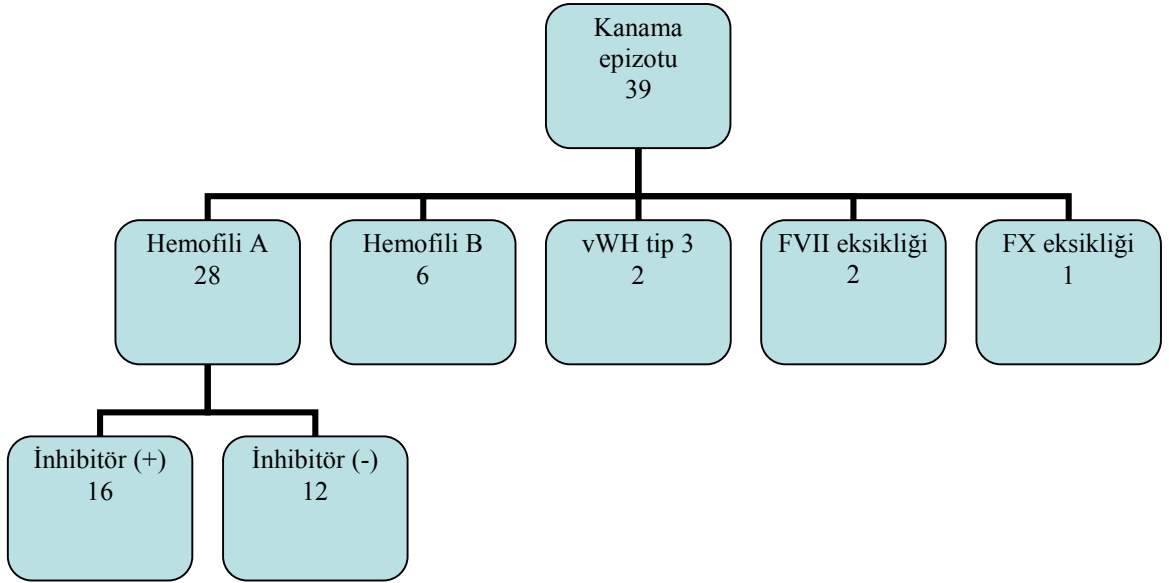
Verilerin analizi, Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programının (Statistical Program for Social Sciences-SPSS) 15,0 sürümü ile yapıldı. Ki-kare testi, Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $< .05$ olarak alındı.

BULGULAR

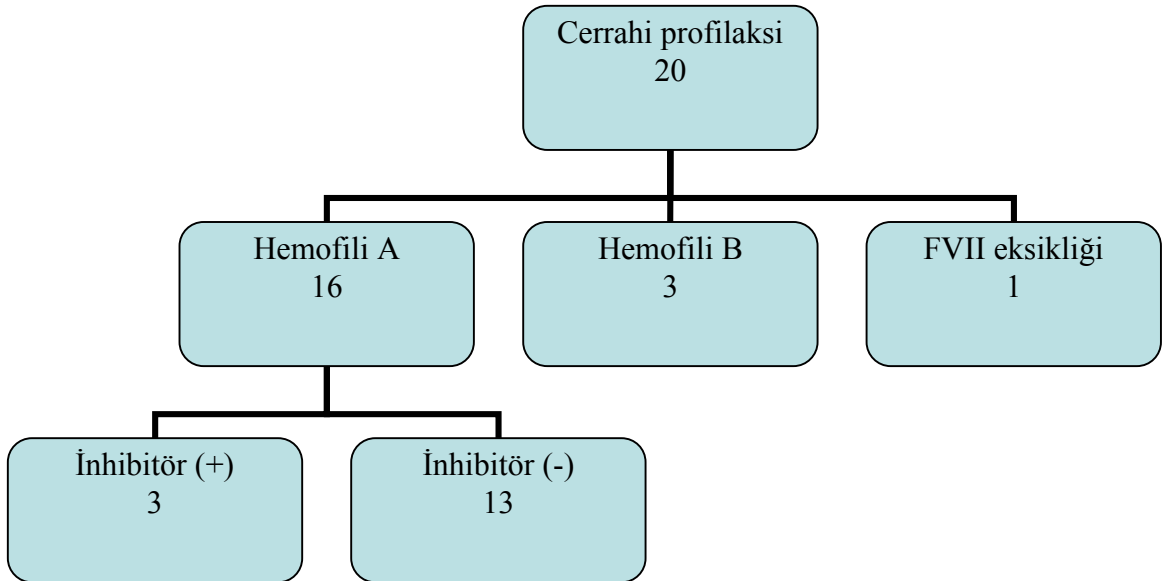
Çalışmaya alınan 39 olgunun yaş ortalaması 17,03 (standart sapma; $\pm 9,73$) iken en küçük hasta 3 yaşında, en büyük hasta ise 55 yaşındaydı. Olguların 37'si erkek, 2'si kızdı (FVII eksikliği). Tanı dağılımları şekil 9 gösterildi. Çalışmaya dâhil edilen hemofili hastalarında, 39 kanama atağı ve 20 cerrahi girişimin tanılara göre dağılımı şekil 10 ve 11 de gösterildi.



Şekil 9. Çalışmaya alınan hastaların tanıları, faktör eksikliği düzeyi ve inhibitör pozitif hasta sayısı



Şekil 10. Kanama atağı olan hastaların, tanı dağılımları ve inhibitör pozitif hasta sayısı



Şekil 11. Minör veya major cerrahi profilaktik faktör replasmanı uygulanan hastaların tanı dağılımı ve inhibitör pozitif hasta sayısı

Akut kanama atağı ile başvuran hastaların % 53, 8'inde akut hemartroz vardı. Diğer kanama tiplerinin dağılımı tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3. Kanama atağı tiplerinin dağılımı

Kanama tipi	Sayı	Oran (%)
Hemartroz	21	53,8
Yumuşak doku (kas)	6	15,4
Mukoza (ağız, burun)	7	17,9
Hematüri	2	5,1
Gastrointestinal	3	7,7
Toplam	39	100

Akut hemartroz gelişen hastalarda, diz (% 38,1) ve ayak bileği (%38,1) eklemlerinde kanama daha sık oranda saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Eklem kanamalarının dağılımı

Eklem	Sayı	Oran (%)
Diz	8	38,1
Ayak bileği	8	38,1
Dirsek	2	9,5
Omuz	1	4,8
Küçük eklemler	2	9,5
Toplam	21	100

20 adet minör / major cerrahi girişimin; 11'i (% 55) radyoizotop sinovektomi, 4'ü (% 20) açık sinovektomi – artroplastisi - eklem protez operasyonlarıydı. Tüm cerrahi girişim tipleri ve oranları tablo 5 gösterildi.

Tablo 5. Minör / major cerrahi girişim tiplerinin dağılımı

Cerrahi tipi	Sayı	Oran (%)
Diş çekimi	2	10
Sünnet	1	5
Port kateter çıkarılması	1	5
Radiyoizotop sinovektomi	11	55
Açık sinovektomi, artroplasti, protez	4	20
Hemoroid	1	5
Toplam	20	100

FX eksikliği olan 1 hastaya protrombin kompleks konsantresi (PCC), FVII eksikliği olan bir olguya (1 cerrahi girişim, 2 kanama atağında) rFVIIa konsantresi (NovoSeven /NovoNordisk) ve vWH tip 3 tanılı olgunun 2 kanama atağında vWF + FVIII konsantresi (Haemate-P /Behring) kullanıldı. Kanama epizodu veya cerrahi girişimlerde uygulanan faktör konsantreleri tablo 6 da gösterildi.

Tablo 6. Hastaların tedavisinde kullanılan faktör konsantrelerinin dağılımı

Faktör konsantresi	Sayı	Oran (%)
FVIII	25	42,4
FIX	9	15,3
vWF + FVIII	2	3,4
PCC	1	1,7
rFVIIa	10	16,9
aPCC	12	20,3
Toplam	59	100

PCC (Kaskadil /LFB); protrombin kompleks konsantresi, aPCC (Feiba /Baxter); aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi, vWF; von willebrand faktör konsantresi, rFVIIa; rekombinant aktive FVII konsantresi.

Kanama epizotu / cerrahi girişimlerde uygulanan faktör replasman dozu, TEG parametreleri, TGA parametreleri, APTZ, INR ve kan faktör seviyelerinin ortalama, standart sapma ve % 95 güven aralığı sonuçları tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Uygulanan faktör replasman dozu ve yapılan test sonuçlarının ortalama, standart sapma ve % 95 güven aralığı değerleri

	Ortalama	Standart sapma	% 95 güven aralığı
Uygulanan faktör dozu	48,73	27,04	41,68 -55,78
TEG -R, 0. saat	41,96	41,21	31,12 -52,79
TEG -R, 1. saat	13,38	16,58	9,06 -17,70
TEG -R, 2 -24. saat	20,29	26,34	11,87 -28,72
TEG - K, 0. saat	8,10	8,05	5,84 -10,37
TEG - K, 1. saat	3,35	3,65	2,40 -4,30
TEG -K, 2 -24. saat	5,17	6,18	3,17 -7,18
TEG –açı, 0.saat	38,23	22,19	31,99 -44,47
TEG –açı, 1.saat	60,28	16,45	55,92 -64,65
TEG –açı, 2 -24.saat	52,37	24,41	44,56 -60,18
TEG –MA, 0. saat	50,19	17,58	45,29 -55,08
TEG –MA, 1. saat	60,72	11,37	57,76 -63,69
TEG –MA, 2 -24.saat	59,90	11,37	56,55 -63,24
TGA -lag time, 0. saat	2,71	1,55	2,29 -3,13
TGA -lag time, 1. saat	2,36	0,91	2,10 -2,58
TGA -lag time, 2 -24. saat	2,28	0,48	2,12 -2,45
TGA -ETP, 0. saat	1400,89	352,48	1305,59 -1496,18
TGA -ETP, 1. saat	1954,52	495,94	1807,24 -2101,79
TGA -ETP, 2 -24. saat	1591,15	458,63	1428,52 -1753,77
TGA -pik, 0.saat	202,16	71,44	183,20 -221,11
TGA -pik, 1.saat	375,57	114,92	345,08 -406,07
TGA -pik, 2 -24. saat	271,91	84,74	242,80 -301,01
TGA -pik zamanı, 0.saat	6,33	1,72	5,86 -6,80

	Ortalama	Standart sapma	% 95 güven aralığı
TGA -pik zamanı, 1.saat	5,48	1,42	5,10 -5,86
TGA -pik zamanı, 2 -24. saat	5,64	1,42	5,16 -6,13
TGA –kuyruk, 0. saat	24,79	6,67	22,97 -26,61
TGA -kuyruk, 1. saat	20,89	4,91	19,44 -22,33
TGA -kuyruk, 2 -24. saat	21,79	6,23	19,61 -23,97
APTZ, 0.saat	56,96	14,27	52,39 -61,52
APTZ, 1.saat	30,42	3,90	29,17 -31,66
APTZ, 2 -24. saat	33,22	6,73	30,56 -35,89
INR, 0. saat	1,26	0,88	1,02 -1,49
INR, 1. saat	0,95	0,17	0,91 -1,00
INR, 2 -24.saat	0,99	0,16	0,94 -1,05
Faktör seviyesi, 0.saat	1,42	1,75	0,96 -1,88
Faktör seviyesi, 1.saat	72,30	62,4	50,53 -94,08
Faktör seviyesi, 2 -24. saat	44,30	52,49	22,14 -66,47

Kullanılan faktör konsantresi dozu (İÜ /kg, mcg /kg), TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açılma derecesi, MA (milimetre), TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika), APTZ; aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR; uluslararası normalize edilmiş oran, kan faktör seviyesi (%).

Uygulanan faktör dozu ile 1. saat ve 2 -24. saat TEG parametrelerinden; R, K, açılma değerleri arasında anlamlı korelasyon ($P= ,00$), TGA parametrelerinden lag time 1. saat ve 2 -24. saat değerleri arasında anlamlı korelasyon ($P= ,04$ ve $P= ,00$), 1. saat APTZ ($P= ,00$) ve kan faktör seviyeleri ($P= ,00$) ayrıca 1. ve 2 -24. saat INR değerleri ile anlamlı korelasyon ($P= ,00$ ve $P= ,00$) saptandı (Tablo 8). Uygulanan faktör dozu ile TGA'nın diğer parametreleri (ETP, pik yüksekliği, pik zamanı ve eğri kuyruğunun başlangıç zamanı) ve TEG'in MA parametresi arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Uygulanan faktör dozu ile TEG, TGA, APTZ, INR, kan faktör seviyesi arasındaki korelasyon

	Uygulanan faktör dozu		
	r, %	P	N
TEG -R, 1. saat	53,7	,00*	59
TEG -R, 2 -24. s	51,8	,00*	40
TEG -K, 1. saat	53,3	,00*	59
TEG -K, 2 -24. s	58,1	,00*	39
TEG -açı, 1.saat	56,6	,00*	57
TEG -açı, 2 -24.s	57,9	,00*	40
TEG -MA, 1. saat	18,4	,16	59
TEG -MA, 2 -24.s	3,5	,83	40
TGA -lag time, 1. s	26,8	,04*	57
TGA -lag time, 2 -24. s	44,3	,00*	35
TGA -ETP, 1. saat	9,6	,52	46
TGA -ETP, 2 -24. saat	8,7	,63	33
TGA -pik, 1.saat	11,9	,37	57
TGA -pik, 2 -24. saat	10,5	,54	35
TGA -pik zamanı, 1.s	3	,82	56
TGA -pik zamanı, 2 -24. s	1,4	,93	35
TGA -kuyruk, 1. saat	0,1	,99	47
TGA -kuyruk, 2 -24. s	3,7	,83	34
APTZ, 1.saat	41,1	,00*	40
APTZ, 2 -24. saat	24,5	,21	27
INR, 1. saat	59,1	,00*	59
INR, 2 -24.saat	48,1	,00*	40
Faktör seviyesi, 1.saat	50,6	,00*	34
Faktör seviyesi, 2 -24. s	26,8	,20	24

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açı derecesi, MA (milimetre). TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). APTZ; aktive parsiyel tromboplastin zamanı. INR; uluslar arası normalize edilmiş oran. Kan faktör seviyesi (%). r; korelasyon katsayısı, P değeri; < ,05 anlamlı, N; kanama atağı sayısı.

İnhibitör negatif hastalarda, bazal kan faktör seviyesi ile bazal TEG parametrelerinden R –K –Açı (sırasıyla P= ,00 - ,00, - ,00), bazal TGA parametrelerinden ETP ve pik trombin düzeyleri (sırasıyla P= ,00, -,00) ve bazal APTZ (P=, 00) arasında anlamlı korelasyon saptandı. 1. saat kan faktör seviyesi ile 1. saat TEG –R (P= ,03), TGA –pik yüksekliği (P= ,04), TGA -pik yüksekliği zamanı (P= ,02) ve APTZ (P= ,00) değerleri arasında anlamlı korelasyon, ayrıca 2 -24. saat kan faktör seviyesi ile 2 -24. saat TEG –R (P= ,00), TGA –pik yüksekliği (P= ,00) ve APTZ (P= ,00) değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 9). Kan faktör seviyesi ile TEG K – açı - MA ve TGA lag time – ETP - eğri kuyruğunun başlama zamanı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. İnhibitör negatif hastalarda kan faktör seviyesi (bazal, 1. ve 2 -24. saat) ile TEG, TGA, APTZ testleri arasındaki korelasyon

	Kan faktör seviyesi Bazal			Kan faktör seviyesi 1. saat			Kan faktör seviyesi 2 -24. saat		
	r, %	P	N	r, %	P	N	r, %	P	N
TEG R, bazal	58,2	,00*	58						
TEG, R 1. saat				35,9	,03*	34			
TEG, R, 2 -24.s							54,1	,00*	24
TEG, K bazal	52	,00*	51						
TEG, K,1. saat				22,7	,19	34			
TEG, K 2 -24. s							18,1	,39	24
TEG, açı bazal	46,9	,00*	51						
TEG, açı 1.saat				26,4	,13	34			
TEG, açı 2 -24.s							26,8	,20	24
TEG, MA bazal	16,2	,25	52						
TEG, MA 1. s				5,5	,75	34			
TEG, MA 2-24.s							1	,96	24

	Kan faktör seviyesi Bazal			Kan faktör seviyesi 1. saat			Kan faktör seviyesi 2 -24. saat		
	r, %	P	N	r, %	P	N	r, %	P	N
TGA, lag time bazal	24,6	,06	56						
TGA, lag time,1.s				26,6	,12	34			
TGA, lag time, 2 -24. s							15,2	,51	21
TGA, ETP bazal	41	,00*	55						
TGA, ETP 1. s				16,8	,38	29			
TGA, ETP 2 -24. saat							33,0	,14	21
TGA, pik bazal	37,4	,00*	57						
TGA, pik, 1.saat				35,4	,04*	34			
TGA, pik 2 -24.s							58,3	,00*	21
TGA, pik zamanı, bazal	1	,94	55						
TGA, pik zamanı, 1. saat				39,6	,02*	33			
TGA -pik zamanı, 2 -24. s							23,2	,31	21
TGA, kuyruk zamanı, bazal	18,8	,17	54						
TGA, kuyruk zamanı, 1. saat				18,0	,35	29			
TGA, kuyruk zamanı, 2 -24. s							26,9	,23	21
APTZ, bazal	54,1	,00*	40						
APTZ, 1.saat				76,7	,00*	34			
APTZ, 2 -24. s							74,1	,00*	24

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açđ derecesi, MA (milimetre). TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). APTZ; aktive parsiyel tromboplastin zamanı. r; korelasyon katsayısı, P değer; < ,05 anlamlı, N; kanama atağı / örnek sayısı.

Çalışmaya alınan hemofili hastalarının bazal ve tedavi sonrası TEG ve TGA parametreleri karşılaştırıldığında; bazal ve 1. saat lag time ile bazal ve 1. saat R (P= ,04 - ,02), K (P= ,00 - ,00), açılma derecesi (P= ,00 - ,01) arasında anlamlı korelasyon ayrıca bazal pik trombin yüksekliği ile bazal R (P= ,00), K (P= ,00), açılma derecesi (P= ,00) arasında ve 1.saat MA ile 1. saat ETP arasında (P= ,03) anlamlı korelasyon bulundu.

İnhibitör negatif hastalarda bazal APTZ değerleri ile bazal kan faktör seviyeleri (P= ,00), TEG -R (P= ,00) – K (P= ,00) – açılma derecesi (P= ,00), TGA – pik trombin yüksekliği (P= ,00) ve eğri kuyruğu başlangıç zamanı (P= ,00) arasında anlamlı ilişki saptandı.

İnhibitör negatif hastalarda 1. saat APTZ ile 1. saat TEG -R (P= ,02), TGA – lag time (P= ,02), pik zamanı (P= ,01) ve kan faktör seviyesi (P= ,00) arasında anlamlı korelasyon, ayrıca 2 -24. saat APTZ ile TEG -R (P= ,00), TGA –lag time (P= ,04), pik yüksekliği (P= ,00), pik zamanı (P= ,00), eğri kuyruğu başlama zamanı (P= ,02), kan faktör seviyesi (P= ,00) arasında anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. İnhibitör negatif hastalarda APTZ (1. ve 2 -24.saat) ile TEG, TGA ve kan faktör seviyesi arasındaki korelasyon

	APTZ 1. saat			APTZ 2 -24. saat		
	r, %	P	N	r, %	P	N
TEG -R, 1. saat	35,3	,02*	40			
TEG -R, 2 -24. s				68	,00*	27
TEG - K, 1. saat	9,2	,57	40			
TEG -K, 2 -24. s				19,6	,32	27
TEG –açılma, 1.saat	8,4	,60	40			
TEG –açılma, 2 -24.s				23,4	,24	27

	APTZ 1. saat			APTZ 2 -24. saat		
	r, %	P	N	r, %	P	N
TEG –MA, 1. saat	3,2	,84	40			
TEG –MA, 2 -24.s				4,5	,82	27
TGA -lag time, 1. s	34,7	,02*	40			
TGA -lag time, 2 -24. s				41,1	,04*	24
TGA -ETP, 1. saat	15,3	,38	34			
TGA -ETP, 2 -24. saat				24,8	,24	24
TGA -pik, 1.saat	26,6	,09	40			
TGA -pik, 2 -24. saat				64,2	,00*	24
TGA -pik zamanı, 1.s	40,6	,01*	39			
TGA -pik zamanı, 2 -24. s				56,6	,00*	24
TGA -kuyruk, 1. saat	13,8	,43	35			
TGA -kuyruk, 2 -24. s				45,5	,02*	24
Kan faktör seviyesi 1.saat	76,7	,00*	34			
Kan faktör seviyesi 2 -24. saat				74,1	,00*	24

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), aç derecesi, MA (milimetre). TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin olduğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). APTZ; aktive parsiyel tromboplastin zamanı. r; korelasyon katsayısı, P değeri; < ,05 anlamlı, N; kanama atağı / örnek sayısı.

Kanama atağı tedavisi veya cerrahi girişim profilaksisi ile hastaların 1. saat klinik tam yanıt oranı % 74,6, 2 -24. saat klinik tam yanıt oranı % 82,9 olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Faktör replasman tedavisi ile elde edilen klinik yanıt oranları

	Klinik yanıt 1. saat		Klinik yanıt 2 -24. saat	
	N	%	N	%
Tam yanıt	44	74,6	34	82,9
Yanıt yok	15	25,4	7	17,1
Toplam	59	100	41	100

Klinik yanıt; 1. Tam yanıt: kanama atağında kanama kontrolü veya cerrahi girişim yapılan hastalarda kanama komplikasyonunun olmaması, 2. Yanıt yok: kanama atağında kanama kontrolünün sağlanamaması veya cerrahi girişim yapılan hastalarda kanama komplikasyonunun olması. N; 1. veya 2 -24. saatte değerlendirilen kanama atağı /cerrahi girişim sayısı.

İnhibitör negatif hastalarda, faktör replasman tedavisi sonrası 1. saat klinik tam yanıtları ile TEG R – K - Açık ve MA parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. İnhibitör negatif hastalarda klinik yanıt (1.saat) ile TEG parametrelerinin karşılaştırılması

TEG 1.saat	Klinik yanıt 1.saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
R	Tam yanıt	33	4,84	1,17	,59
	Yanıt yok	7	5,50	1,90	
K	Tam yanıt	33	1,54	0,49	,98
	Yanıt yok	7	1,54	0,59	
Açık derecesi	Tam yanıt	33	68,97	6,27	,94
	Yanıt yok	7	69,15	7,90	
MA	Tam yanıt	33	60,96	6,47	,58
	Yanıt yok	7	63,34	6,52	

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açık derecesi, MA (milimetre). P değeri; <,05 anlamlı.

İnhibitör negatif hastalarda, faktör replasman tedavisi sonrası 1. saat klinik tam yanıtları ile TGA parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. İnhibitör negatif hastalarda klinik yanıt (1.saat) ile TGA sonuçlarının karşılaştırılması

TGA 1.saat	Klinik yanıt 1.saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Lag time	Tam yanıt	33	2,57	1,03	,78
	Yanıt yok	7	2,33	0,81	
ETP	Tam yanıt	27	1981,48	539,92	,10
	Yanıt yok	7	1641,71	225,80	
Pik yüksekliği	Tam yanıt	33	386,85	89,32	,11
	Yanıt yok	7	329,90	72,87	
Pik zamanı	Tam yanıt	32	5,46	1,32	,76
	Yanıt yok	7	5,14	1,56	
Kuyruk başlama zamanı	Tam yanıt	28	20,35	2,93	,11
	Yanıt yok	7	18,42	3,10	

TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). P değeri; <,05 anlamlı.

İnhibitör negatif hastalarda faktör replasman tedavisi sonrası, hastaların 1. saat klinik tam yanıtları ile kan faktör seviyesi ve APTZ değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. İnhibitör negatif hastalarda klinik yanıt (1.saat) ile kan faktör seviyesi ve APTZ sonuçlarının karşılaştırılması

	Klinik yanıt 1.saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
1. saat Faktör seviyesi	Tam yanıt	27	72,86	63,54	,41
	Yanıt yok	7	70,17	62,53	
1. saat APTZ	Tam yanıt	33	30,29	3,90	,28
	Yanıt yok	7	31,02	4,17	

APTZ; aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

İnhibitör negatif hastalarda, faktör replasman tedavisi sonrası 2 -24. saat klinik tam yanıtları ile TEG R – K – Açık derecesi ve MA parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. İnhibitör negatif hastalarda klinik yanıt (2 -24.saat) ile TEG parametrelerinin karşılaştırılması

TEG 2 -24. saat	Klinik yanıt 2 -24. saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
R	Tam yanıt	25	5,68	1,67	,71
	Yanıt yok	2	4,25	2,33	
K	Tam yanıt	25	1,62	0,47	,19
	Yanıt yok	2	1,15	0,35	
Açık derecesi	Tam yanıt	25	67,96	6,10	,26
	Yanıt yok	2	73,35	4,31	
MA	Tam yanıt	25	60,49	5,97	,07
	Yanıt yok	2	67,95	3,32	

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açık derecesi, MA (milimetre).

İnhibitör negatif hastalarda, faktör replasman tedavisi sonrası 2 -24. saat klinik tam yanıtları ile TGA parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. İnhibitör negatif hastalarda klinik yanıt (2 -24. saat) ile TGA sonuçlarının karşılaştırılması

TGA 2 -24. saat	Klinik yanıt 2 -24. saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Lag time	Tam yanıt	22	2,43	0,46	,78
	Yanıt yok	2	2,50	0,24	
ETP	Tam yanıt	22	1557,45	298,54	,51
	Yanıt yok	2	1431,50	170,41	
Pik yüksekliği	Tam yanıt	22	275,70	65,07	,83
	Yanıt yok	2	274,22	147,34	
Pik zamanı	Tam yanıt	22	5,63	1,67	,79
	Yanıt yok	2	6,00	1,88	
Kuyruk başlama zamanı	Tam yanıt	22	20,27	4,01	,95
	Yanıt yok	2	20,00	4,24	

TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin olduğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). P < ,05 anlamlı.

İnhibitör negatif hastalarda faktör replasman tedavisi sonrası, hastaların 2 - 24. saat klinik tam yanıtları ile kan faktör seviyesi ve APTZ değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. İnhibitör negatif hastalarda klinik yanıt (2 -24. saat) ile kan faktör seviyesi ve APTZ sonuçlarının karşılaştırılması

	Klinik yanıt 2 -24. saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
2 -24. saat Faktör seviyesi	Tam yanıt	23	43,53	53,53	,17
	Yanıt yok	1	62,10		
2 -24. saat APTZ	Tam yanıt	25	32,84	6,23	,67
	Yanıt yok	2	38,05	13,93	

APTZ; aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

İnhibitör negatif hastaların faktör replasman tedavisi sonrası 1. saatteki klinik yanıtları, inhibitör pozitif hastalara göre anlamlı olarak daha iyiydi (P= ,04) (Tablo 18).

Tablo 18. İnhibitör pozitif ve negatif hastaların, faktör replasman tedavisi sonrası 1. saatteki klinik yanıtlarının karşılaştırılması

	1. saat klinik yanıt						
İnhibitör	Tam yanıt		Kısmi yanıt + Yanıt yok		Toplam		P
	N	%	N	%	N	%	
Negatif	33	82,5	7	17,5	40	100	
Pozitif	11	57,9	8	42,1	19	100	
							,04*

İnhibitör negatif hastaların faktör replasman tedavisi sonrası 2 -24. saatteki klinik yanıtları, inhibitör pozitif hastalara göre anlamlı olarak daha iyi bulundu (P= ,01) (Tablo 19).

Tablo 19. İnhibitör pozitif ve negatif hastaların, faktör replasman tedavisi sonrası 2 -24. saatteki klinik yanıtlarının karşılaştırılması

	2 -24. saat klinik yanıt						
İnhibitör	Tam yanıt		Kısmi yanıt + Yanıt yok		Toplam		P
	N	%	N	%	N	%	
Negatif	26	92,9	2	7,1	28	100	
Pozitif	8	61,5	5	38,5	13	100	
							,01*

İnhibitör pozitif hastalarda, uygulanan rFVIIa ile aPCC (Feiba) tedavileri sonrası 1. saat klinik yanıtları arasında fark saptanmadı (P= ,96) (Tablo 20).

Tablo 20. İnhibitör pozitif hastalarda, uygulanan rFVIIa ile aPCC (Feiba) tedavilerine 1. saat klinik yanıtlarının karşılaştırılması

	1. saat klinik yanıt						
Tedavi	Tam yanıt		Kısmi yanıt + Yanıt yok		Toplam		P
	N	%	N	%	N	%	
rFVIIa	4	57,1	3	42,9	7	100	
aPCC	7	58,3	5	41,7	12	100	
							,96

aPCC (Feiba /Baxter); aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi,
rFVIIa; rekombinant aktive FVII konsantresi.

İnhibitör pozitif hastalarda, uygulanan rFVIIa ile aPCC (Feiba) tedavileri sonrası 2 -24. saat klinik yanıtları arasında fark saptanmadı (P= ,42)(Tablo 21).

Tablo 21. İnhibitör pozitif hastalarda, uygulanan rFVIIa (NovoSeven) ile aPCC (Feiba) tedavilerine 2 -24. saat klinik yanıtlarının karşılaştırılması

	2 -24. saat klinik yanıt						
Tedavi	Tam yanıt		Kısmi yanıt + Yanıt yok		Toplam		P
	N	%	N	%	N	%	
rFVIIa	3	50	3	50	6	100	
aPCC	5	71,4	2	28,6	7	100	
							,42

aPCC (Feiba /Baxter); aktive edilmiş protrombin kompleks konsantresi,
rFVIIa; rekombinant aktive FVII konsantresi.

İnhibitör negatif hastaların, 0. ,1. ve 2 -24. saat TEG parametreleri (R, K, açılma derecesi) değerleri anlamlı şekilde inhibitör pozitif hastalardan daha iyi bulundu (P= ,00 - ,00 - ,00). TEG –MA değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 22. İnhibitör negatif ve pozitif hastaların, TEG parametrelerinin karşılaştırılması

TEG	İnhibitör	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
R, 0. saat	Negatif	40	23,55	27,31	,00*
	Pozitif	18	82,85	37,63	
R, 1. saat	Negatif	40	4,95	1,32	,00*
	Pozitif	19	31,13	19,81	
R, 2 -24. saat	Negatif	27	5,61	1,69	,00*
	Pozitif	13	50,80	27,50	
K, 0. saat	Negatif	37	4,29	2,91	,00*
	Pozitif	14	18,17	8,66	
K, 1. saat	Negatif	40	1,54	0,50	,00*
	Pozitif	19	7,16	4,46	
K, 2 -24. saat	Negatif	27	1,59	0,48	,00*
	Pozitif	12	13,25	5,38	
Açı, 0. saat	Negatif	36	48,72	16,28	,00*
	Pozitif	15	13,04	11,51	
Açı, 1. saat	Negatif	40	69,01	6,47	,00*
	Pozitif	17	39,77	14,43	
Açı, 2 -24.saat	Negatif	27	68,36	6,10	,00*
	Pozitif	13	19,16	9,32	
MA, 0. saat	Negatif	37	54,60	11,01	,13
	Pozitif	15	39,30	25,22	
MA, 1. saat	Negatif	40	61,38	6,46	,35
	Pozitif	19	59,34	17,98	
MA, 2 24. saat	Negatif	27	61,04	6,11	,72
	Pozitif	13	57,52	16,27	

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açı derecesi, MA (milimetre). P değeri; <,05 anlamlı.

İnhibitör pozitif hastaların, 0. ,1. ve 2 -24. saat TGA lag time değerleri, anlamlı şekilde inhibitör negatif hastalardan daha kısa bulundu (P= ,00 - ,00 - ,00). İnhibitör negatif hastaların 0. saat TGA parametrelerinden ETP, pik yüksekliği, pik

zamanı değerleri anlamlı olarak inhibitör pozitif hastalardan daha iyi bulundu ($P=$,00 - ,01 - ,01). Ancak 1. saat ve 2 -24. saat değerleri arasında fark yoktu. TGA eğrisinin kuyruk başlama zamanı açısından her iki grup arasında 0. , 1. , 2 -24. saatlerde anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. İnhibitör negatif ve pozitif hastaların, TGA parametrelerinin karşılaştırılması

TGA	İnhibitör	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Lag time 0. saat	Negatif	38	2,96	1,83	,00*
	Pozitif	18	2,18	0,30	
Lag time 1. saat	Negatif	40	2,53	0,99	,00*
	Pozitif	17	1,90	0,45	
Lag time 2 -24. saat	Negatif	24	2,44	0,44	,00*
	Pozitif	11	1,94	0,39	
ETP 0. saat	Negatif	38	1475,81	382,28	,00*
	Pozitif	17	1233,41	195,58	
ETP 1. saat	Negatif	34	1911,52	508,33	,26
	Pozitif	12	2076,33	457,28	
ETP 2 -24. saat	Negatif	24	1546,95	289,66	,96
	Pozitif	9	1709,00	760,69	
Pik yüksekliği 0. saat	Negatif	39	217,04	70,09	,01*
	Pozitif	18	169,90	64,98	
Pik yüksekliği 1. saat	Negatif	40	376,88	88,56	,56
	Pozitif	17	372,50	164,60	
Pik yüksekliği 2 -24. saat	Negatif	24	275,58	69,35	,80
	Pozitif	11	263,89	115,10	
Pik zamanı 0. saat	Negatif	37	6,68	1,96	,01*
	Pozitif	18	5,61	0,68	
Pik zamanı 1. saat	Negatif	39	5,41	1,35	,95
	Pozitif	17	5,65	1,62	
Pik zamanı 2 24. saat	Negatif	24	5,66	1,64	,34
	Pozitif	11	5,61	0,80	
Kuyruk zamanı 0. saat	Negatif	37	24,00	4,83	,98
	Pozitif	17	26,52	9,49	

TGA	İnhibitör	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Kuyruk zamanı 1. saat	Negatif	35	19,97	3,02	,13
	Pozitif	12	23,58	7,89	
Kuyruk zamanı 2 -24. saat	Negatif	24	20,25	3,93	,20
	Pozitif	10	25,50	9,02	

TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7 sinin olduğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). P < ,05 anlamlı.

Tedavi sonrası 1. ve 2 -24. saatlerdeki İNR değerleri inhibitör pozitif grupta anlamlı olarak daha kısa saptandı (P= ,00 - ,00) (Tablo 24).

Tablo 24. İnhibitör negatif ve pozitif hastaların, INR sonuçlarının karşılaştırılması

İNR	İnhibitör	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
0. saat	Negatif	39	1,37	1,05	,15
	Pozitif	18	1,02	0,13	
1. saat	Negatif	40	1,05	0,12	,00*
	Pozitif	19	0,75	0,07	
2 -24. saat	Negatif	27	1,07	0,10	,00*
	Pozitif	13	0,83	0,14	

İnhibitör pozitif grupta rFVIIa tedavisi uygulanan hastalarda 2 -24. saat lag time değerleri, aPCC tedavisi verilenlere göre anlamlı şekilde daha kısa bulundu (P= ,04). aPCC tedavisi kullanılan grupta; 1. saat ETP, 1. saat ve 2 -24. saat pik trombin rFVIIa tedavisi verilenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (P= ,01 - ,00 - ,04) (Tablo 25).

Tablo 25. İnhibitör pozitif hastalarda; rFVIIa ile aPCC tedavilerinin, 1. saat ve 2 -24. saat TGA parametreleri sonuçlarıyla karşılaştırılması

TGA	Tedavi	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Lag time 1. saat	rFVIIa	7	1,66	0,38	,08
	aPCC	10	2,07	0,43	
Lag time 2 -24. saat	rFVIIa	6	1,72	0,38	,04*
	aPCC	5	2,20	0,18	
ETP 1. saat	rFVIIa	7	1801,57	323,31	,01*
	aPCC	5	2461,00	318,08	
ETP 2 -24. saat	rFVIIa	6	1492,50	304,48	,43
	aPCC	3	2142,00	1288,80	
Pik yüksekliği 1. saat	rFVIIa	7	254,67	79,50	,00*
	aPCC	10	454,99	159,98	
Pik yüksekliği 2 -24.saat	rFVIIa	6	204,96	82,45	,04*
	aPCC	5	334,61	114,72	
Pik zamanı 1. saat	rFVIIa	7	5,28	1,58	,28
	aPCC	10	5,90	1,69	
Pik zamanı 2 24. saat	rFVIIa	6	5,50	0,95	,78
	aPCC	5	5,74	0,64	
Kuyruk zamanı 1. saat	rFVIIa	7	23,71	8,07	,80
	aPCC	5	23,40	8,56	
Kuyruk zamanı 2 -24. saat	rFVIIa	6	24,16	8,58	,38
	aPCC	4	27,50	10,59	

TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin oluştuğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). P < ,05 anlamlı.

İnhibitör pozitif grupta aPCC tedavisi uygulanan hastalarda (1. saat) TEG parametrelerinden R, K ve açılma derecesi değerleri, rFVIIa tedavisi verilenlere göre anlamlı şekilde daha iyi saptandı (P= ,03 - ,04 - ,02). rFVIIa tedavisi alan hastalarda 1. saat ve 2 -24.saat INR değerleri, aPCC tedavisi alanlara göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (P= ,00 - ,00) (Tablo 26)

Tablo 26. İnhibitör pozitif hastalarda; rFVIIa ile aPCC tedavilerinin, TEG parametreleri ve INR (1. saat ve 2 -24. saat) sonuçlarıyla karşılaştırılması

TEG	Tedavi	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
R 1. saat	rFVIIa	7	40,90	19,90	,03*
	aPCC	12	25,43	18,17	
R 2 -24. saat	rFVIIa	6	44,11	13,28	,77
	aPCC	7	56,52	35,81	
K 1. saat	rFVIIa	7	10,41	4,27	,04*
	aPCC	12	5,27	3,45	
K 2 -24. saat	rFVIIa	6	13,28	6,24	,87
	aPCC	6	13,21	4,98	
Açı 1. saat	rFVIIa	6	28,00	14,79	,02*
	aPCC	11	46,19	9,77	
Açı 2 -24.saat	rFVIIa	6	20,68	8,35	,77
	aPCC	7	17,85	10,56	
MA 1. saat	rFVIIa	7	57,18	20,02	,67
	aPCC	12	60,60	17,48	
MA 2 24. saat	rFVIIa	6	60,85	5,81	,66
	aPCC	7	54,67	21,92	
INR 1. saat	rFVIIa	7	0,68	0,02	,00*
	aPCC	12	0,80	0,06	
INR 2 -24. saat	rFVIIa	6	0,71	0,03	,00*
	aPCC	7	0,93	0,10	

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açı derecesi, MA (milimetre). INR; uluslar arası normalize edilmiş oran. P <,05 anlamlı.

İnhibitör pozitif grupta bypass ajanlarıyla tedavi sonrası, 1. saatte klinik yanıt ile TGA parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. İnhibitör pozitif grupta bypass ajanlarıyla tedavi sonrası 1. saatte klinik yanıt ile TGA parametrelerinin karşılaştırılması

TGA 1.saat	Klinik yanıt 1.saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Lag time	Tam yanıt	9	1,78	0,33	,35
	Yanıt yok	8	2,04	0,54	
ETP	Tam yanıt	8	2142,25	448,99	,39
	Yanıt yok	4	1944,50	511,44	
Pik yüksekliği	Tam yanıt	9	336,59	113,80	,38
	Yanıt yok	8	412,91	208,81	
Pik zamanı	Tam yanıt	9	5,22	1,37	,14
	Yanıt yok	8	6,12	1,84	
Kuyruk başlama zamanı	Tam yanıt	8	22,25	8,01	,49
	Yanıt yok	4	22,25	8,01	

İnhibitör pozitif hastalarda bypass ajanlarıyla tedavi sonrası, 1. saat klinik tam yanıtları ile TEG R – K - Açı ve MA parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 28. İnhibitör pozitif hastalarda bypass ajanlarıyla tedavi sonrası klinik yanıt (1.saat) ile TEG parametrelerinin karşılaştırılması

TEG 1.saat	Klinik yanıt 1.saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
R	Tam yanıt	11	34,02	23,83	,77
	Yanıt yok	8	27,15	12,90	
K	Tam yanıt	11	6,90	4,83	,71
	Yanıt yok	8	7,52	4,19	
Açı derecesi	Tam yanıt	9	43,20	13,32	,38
	Yanıt yok	8	35,91	15,52	
MA	Tam yanıt	11	54,00	21,82	,13
	Yanıt yok	8	66,67	6,71	

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açı derecesi, MA (milimetre). P değeri; <,05 anlamlı

İnhibitör pozitif hastalarda bypass ajanlarıyla tedavi sonrası, 2 -24. saat klinik tam yanıtları ile TEG R – K - Açık ve MA parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. İnhibitör pozitif hastalarda bypass ajanlarıyla tedavi sonrası, klinik yanıt (2 -24. saat) ile TEG parametrelerinin karşılaştırılması

TEG 2 -24. saat	Klinik yanıt 2 -24. saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
R	Tam yanıt	8	54,36	34,04	,88
	Yanıt yok	5	45,10	13,22	
K	Tam yanıt	7	12,45	4,97	,46
	Yanıt yok	5	14,36	6,32	
Açık derecesi	Tam yanıt	8	19,05	10,31	,66
	Yanıt yok	5	19,34	8,63	
MA	Tam yanıt	8	55,40	20,58	,77
	Yanıt yok	5	60,92	5,42	

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açık derecesi, MA (milimetre). P değeri; <,05 anlamlı

İnhibitör pozitif grupta, bypass ajanlarıyla tedavi sonrası 2 -24. saatte klinik yanıt ile TGA parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 30).

Tablo 30. İnhibitör pozitif grupta baypass ajanlarıyla tedavi sonrası 2 -24. saatte klinik yanıt ile TGA parametrelerinin karşılaştırılması

TGA 2 -24. saat	Klinik yanıt 2 -24. saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Lag time	Tam yanıt	7	2,09	0,37	,06
	Yanıt yok	4	1,67	0,27	
ETP	Tam yanıt	5	1460,60	511,11	,46
	Yanıt yok	4	2019,50	981,52	
Pik yüksekliği	Tam yanıt	7	263,94	132,30	1,00
	Yanıt yok	4	263,80	95,65	

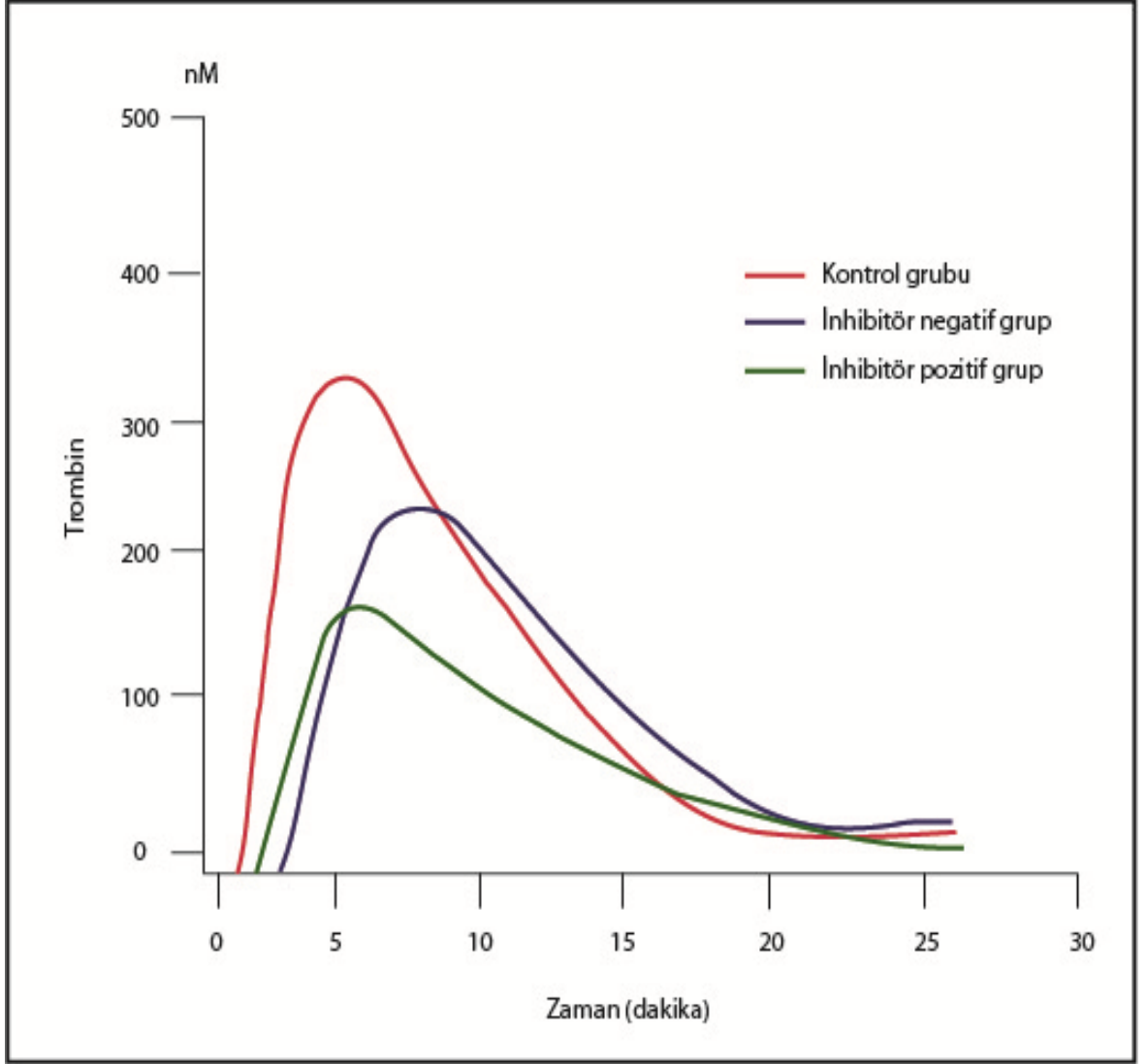
TGA 2 -24. saat	Klinik yanıt 2 -24. saat	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Pik zamanı	Tam yanıt	7	5,91	0,71	,15
	Yanıt yok	4	5,09	0,74	
Kuyruk başlama zamanı	Tam yanıt	6	24,00	8,96	,66
	Yanıt yok	4	27,75	9,94	

Hemofili hastalarının, TGA parametrelerinden lag time, pik yüksekliği, pik zamanı ve eğri kuyruğu başlama zamanı açısından sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha kötü değerlere sahip oldukları saptandı (P=,01 - ,00 - ,00 - ,00). ETP bakımından sağlıklı kontrol grubu ile hemofili hastaları arasında anlamlı fark bulunmadı (P= ,52) (Tablo 31).

Tablo 31. Hastaların tedavi öncesi TGA parametreleri ile sağlıklı kontrol grubu sonuçlarının karşılaştırılması

TGA	Grup	N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Lag time	Hasta	56	2,71	1,55	,01*
	Kontrol	37	1,11	0,47	
ETP	Hasta	55	1400,89	352,48	,52
	Kontrol	37	1388,43	400,66	
Pik yüksekliği	Hasta	57	202,16	71,44	,00*
	Kontrol	37	310,14	53,11	
Pik zamanı	Hasta	55	6,33	1,72	,00*
	Kontrol	37	4,38	0,74	
Kuyruk başlama zamanı	Hasta	54	24,79	6,67	,00*
	Kontrol	37	18,10	3,24	

TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin olduğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). P <,05 anlamlı.



Şekil 12. Kontrol grubu, inhibitör negatif ve pozitif hemofili hastalarının bazal TGA eğrileri

İnhibitör pozitif hastalarda, bypass ajanlarıyla tedavi sonrası (1. saat) TGA parametrelerinden lag time (P= ,02), ETP (P= ,00), pik trombin yüksekliği (P= ,00) ve eğri kuyruğunun başlama zamanı (P= ,01) bakımından bazal değerlere göre anlamlı düzelme olduğu saptandı (Tablo 32).

Tablo 32. İnhibitör pozitif hastalarda bazal ve tedavi sonrası (1.saat) TGA parametrelerinin karşılaştırılması

TGA		N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
Lag time	0. saat	18	2,18	0,30	,02*
	1. saat	17	1,90	0,45	
ETP	0. saat	17	1233,41	195,58	,00*
	1. saat	12	2076,33	457,28	
Pik yüksekliği	0.saat	18	169,90	64,98	,00*
	1. saat	17	372,50	164,60	
Pik zamanı	0. saat	18	5,61	0,68	,50
	1. saat	17	5,65	1,62	
Kuyruk başlama zamanı	0. saat	17	26,52	9,49	,01*
	1. saat	12	23,58	7,89	

TGA parametreleri: lag time; pik trombin düzeyinin % 16,7'sinin olduğu zaman (dakika), ETP; endojen trombin miktarı (nM - dakika), pik trombin düzeyi (nM), pik trombin zamanı; pik trombin düzeyine ulaşıldığı zaman (dakika), eğri kuyruğunun başlama zamanı (dakika). P < ,05 anlamlı.

İnhibitör pozitif hastalarda, bypass ajanlarıyla tedavi sonrası (1. saat) TEG parametrelerinden R (P= ,00), K (P= ,00), açı derecesi (P= ,00) ve MA (P= ,00) açısından bazal değerlere göre anlamlı düzelme olduğu saptandı (Tablo 33).

Tablo 33. İnhibitör pozitif hastalarda bazal ve tedavi sonrası (1.saat) TEG parametrelerinin karşılaştırılması

TEG		N	Ortalama	Standart sapma	P değeri
R	0. saat	18	82,85	37,63	,00*
	1. saat	19	31,13	19,81	
K	0. saat	14	18,17	8,66	,00*
	1. saat	19	7,16	4,46	
Açı derecesi	0.saat	15	13,04	11,51	,00*
	1. saat	17	39,77	14,43	
MA	0. saat	15	39,30	25,22	,00*
	1. saat	19	59,34	17,98	

TEG parametreleri: R (dakika), K (dakika), açı derecesi, MA (milimetre). P değeri; < ,05 anlamlı.

TARTIŞMA

İnhibitör pozitif olsun veya olmasın tüm major kanamalarda ve operasyonlarda uygulanan tedavinin monitorize edilmesi ve klinik hemostaz ile uyumunun gözlenmesi oldukça önemlidir. Geleneksel koagülasyon testleri; PZ, APTZ ve TEG tümüyle trombin oluşumunu yansıtmamaktadır. Ayrıca bu testler, hiperkoagülabilité ve muhtemelen hipokoagülabilitéyi göstermede duyarlı değildir (15, 18, 19). Son yıllarda, kanama diyatezi ve trombotik hastalıklarda hemostatik komponentlerin etkileşimini ve bunların tedaviye yanıtlarını değerlendiren global hemostazı ölçmeyi amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır (4). Çalışmalar, global hemostazı değerlendiren TGA üzerinde yoğunlaşmıştır. Hemofilideki bazı deneysel çalışmalar, faktör seviyesinin düzeltilmesi yerine global hemostaz yanıtına göre tedavinin uyarlanması yaklaşımına dayanmaktadır (17). Klinik yararın, kanama fenotipi ve trombin oluşumu arasındaki korelasyona bağlı olabileceği yaklaşımı ön plandadır (17).

TGA'nın, pıhtı oluşum öncesi ve sonrası ortamda oluşan trombin konsantrasyonunu ölçtüğü ve koagülasyon faktörlerine özgü değişikliklere çok duyarlı olduğu bildirilmektedir (4). Hemofili hastalarında, düşük doku faktör konsantrasyonu (1 pM) ile yapılan TGA'da lag fazının normal olduğu gözlemlenmiştir (20, 21, 22). Ağır hemofili hastalarında pıhtılaşma zamanının uzun olmasına karşın, TGA'da ölçülen lag fazının pıhtılaşma zamanından daha kısa olduğu, ayrıca ortalama lag zamanının sağlıklı kontrol grubuyla benzer olduğu bulunmuştur (23). Hemofili hastalarında lag fazının normal bulunması, TGA'da ölçülen lag fazının sadece pıhtılaşmanın başlangıç fazını göstermesi ve bu faz sırasında FVIII / FIX'un minor rol oynaması ile açıklanabilmektedir (23). ETP ve pik trombin oluşumunun, hemofili hastaları (ağır, orta, hafif) ve sağlıklı kişiler arasında farklı olduğu ve iyi bir ayırım yapabileceği bildirilmektedir (24, 25).

Bu çalışmada, inhibitör pozitif ve negatif hemofili hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre TGA parametrelerinden lag zamanın daha uzun ($P = ,01$), pik trombin miktarının daha düşük ($P = ,00$), pik trombin zamanı ve eğrinin kuyruk

başlangıç zamanının anlamlı olarak daha uzun (sırasıyla $P = ,00 - ,00$) olduğu bulundu. Ancak bazı çalışmaların aksine (24, 25) ve bazı çalışmalarla (17) uyumlu olarak, ETP değerleri bakımından hemofili hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($P = ,52$). Yapılmış birçok çalışma (20, 26, 27) ile uyumlu şekilde, hemofili hastalarının bazal kan faktör seviyeleri ile ETP, pik trombin yüksekliği ve APTZ değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($P = ,00$). Ayrıca bazal APTZ ile bazal pik trombin yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptandı ($P = ,00$).

Arne ve ark. (28) 2008 yılında yapmış oldukları çalışmada, 12 ağır hemofili hastasında bazal ve faktör replasman tedavisi sonrası trombomodulinli / trombomodulinsiz TGA ile plazma faktör VIII düzeyleri karşılaştırılmış, trombomodulin ile modifiye edilmiş TGA'nın plazma faktör düzeyini trombomodulinsiz TGA'ya göre daha iyi yansıttığı vurgulanmıştır. Birçok çalışmada, hemofili hastalarının bazal FVIII / FIX aktivitesi ile ETP ve pik trombin oluşumu arasında korelasyon gösterilmesine karşın (20, 26, 27), faktör seviyeleri benzer olan hemofili hastaları arasında trombin oluşumu bakımından yüksek oranda değişkenlikler olduğu da belirtilmiştir (24, 25).

Faktör replasman tedavisinin trombin oluşumu üzerinde net etkisinin olduğu, ancak faktör seviyeleri benzer olan hastalarda farklı yanıtlar alındığı bildirilmiştir (20, 24, 27). Dargaud ve ark. (27) 2005 yılında, 46 hemofili (34 hemofili A, 12 hemofili B) hastasının TGA'sını değerlendirdikleri çalışmalarında; plazma FVIII / FIX düzeyleri ile ETP, pik trombin ve pik trombin zamanı arasında anlamlı korelasyon saptayarak, ağır klinik kanama fenotipi ile ETP arasında ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Bazı çalışmalarda, FVIII seviyesi % 50 -100 arasında iken maksimum ETP ve pik trombin oluşumunun gerçekleştiği, trombin oluşumunun bu FVIII konsantrasyonların da sınırlandığı ileri sürülmüştür (20, 29).

Buna karşın bazı diğer çalışmalarda ise, ölçülemeyecek kadar düşük FVIII / FIX düzeylerinde bile anlamlı trombin oluşumu (ETP, pik trombin) saptanmıştır (17). İn vitro çalışmalarda; kan faktör düzeyi % 5 iken TGA'da maksimum pik

trombin düzeyinin % 50'sine, faktör düzeyi % 40 olduğunda maksimum pik trombin seviyesine ulaşıldığı saptanmıştır. Ayrıca kan faktör düzeyi % 5'e ulaşıncaya kadar pik trombin, lag time, ETP'nin faktör düzeyi ile uyumlu iyileşme gösterdiği ancak normal plazmaya göre hemofilik plazmada artan miktarlarda faktör ilavesine rağmen yetersiz TGA yanıtı olduğu belirtilmiştir (30).

Lewis ve ark. (31), 12 hemofili A hastasında faktör VIII tedavisi sonrası 72 saat boyunca FVIII farmakokinetiği ve trombin oluşumu arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bireyler arasındaki değişkenliklere rağmen, herhangi bir FVIII seviyesinde trombin oluşumu açısından tedaviye yanıtın hastaya özgü tahmin edilebileceği belirtilmiştir (31). Bütün bu çalışmalar birbirleriyle karşılaştırıldığında, benzer FVIII seviyelerinde trombin oluşumunun belirgin heterojenite gösterdiği saptanmıştır. Bazı ağır hemofili hastalarında bazal ETP değerleri normal, bazılarında ise faktör replasman tedavisi ile FVIII seviyesi normale yükselmiş olsa bile ETP değerleri normalin altında bulunmuştur (17). Buna rağmen her hastanın bireysel olarak karakteristik ve öngörülebilir yanıtı sahip olduğu vurgulanmıştır (17). Trombin oluşumundaki bireysel farklılıkların; sadece koagülasyon faktörlerinin düzeyinden ve inhibitörlerden değil, aynı zamanda trombositlerin üzerindeki glikoprotein reseptörlerinden ve fibrinden kaynaklandığı belirtilmektedir (17).

Bu çalışmada, literatürle uyumlu şekilde (20, 26, 27, 31) inhibitör negatif hemofili hastalarında faktör replasman tedavisi sonrası 1. saatte ölçülen kan faktör seviyesi ile TGA parametrelerinden pik trombin yüksekliği ($P= ,04$) ve pik trombin zamanı ($P= ,02$) arasında anlamlı korelasyon bulundu. Faktör replasman tedavisi sonrası 2 -24. saatlerdeki faktör seviyesi ile pik yüksekliği arasında daha da yüksek oranda ilişki saptandı ($P= ,00$). Bununla beraber birçok çalışmayla (17, 20, 21, 22, 23) uyumlu olarak, faktör seviyesi ile lag time, ETP ve eğri kuyruğu başlangıç zamanı arasında korelasyon görülmedi. Uygulanan faktör dozu açısından değerlendirildiğinde, faktör dozu ile 1. saat ve 2 -24. saat lag time arasında korelasyon (sırasıyla $P= ,04$ ve $P= ,00$) bulunurken ETP, pik yüksekliği, pik zamanı ve eğri kuyruğu başlangıç zamanı arasında ilişki saptanmadı.

Uygulanan faktör dozu ile 1. saat kan faktör seviyesi ve APTZ arasında anlamlı ilişki görüldü ($P= ,00$ ve $P= ,00$).

PZ ve APTZ gibi geleneksel koagülasyon testlerinin, koagülasyon sistemini bütünüyle değerlendirmede, fizyolojik olarak oluşan trombinin sadece % 5 kısmını kullanarak pıhtı oluşumunu sağladığı belirtilmektedir (32, 33). Yaptığımız çalışmada, bazal APTZ değerleri ile bazal pik trombin yüksekliği ($P= ,00$) ve eğri kuyruğu başlama zamanı ($P= ,00$) arasında anlamlı ilişki saptandı. Faktör replasman tedavisi sonrası 1. saat APTZ ile 1. saat lag time ($P= ,02$) ve pik trombin zamanı ($P= ,01$) korele bulundu. Ancak tedavi sonrası 1. saat APTZ ile ETP ve pik trombin yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla beraber faktör replasman tedavisi sonrası 2 -24. saat APTZ ile 2 -24. saat lag time ($P= ,04$), pik trombin yüksekliği ($P= ,00$), pik trombin zamanı ($P= ,00$) ve eğri kuyruğu başlangıç zamanı ($P= ,02$) arasında anlamlı korelasyon görüldü. APTZ (2 -24. saat) ile ETP arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 1. ve 2 -24. saatlerde APTZ ile kan faktör seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulundu ($P= ,00$ ve $P= ,00$).

Turecek ve ark. (15) 2003 yılında yaptıkları çalışmada, 39 sağlıklı gönüllünün plazma örneklerinde trombin oluşumunu değerlendirmiş ve TGA parametrelerinin tümünde, elde edilen verilerin geniş dağılım gösterdiği alt ve üst değerler arasında büyük fark olduğunu saptamışlardır. Dargaud ve ark. (27) yaptığı çalışmada; hemofili hastalarında, ortalama ETP değerinin normal popülasyona göre % 50'den daha düşük olması ağır fenotip ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşın Al Dieri ve ark. (34), nadir faktör eksikliği tanılı hastalarda ortalama ETP değerinin normalin % < 20 olması durumunda ağır fenotip ile korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Beltran-Miranda ve ark. (20) 2005 yılında, FVIII eksikliğinin derecesi ile pik trombin oluşumu arasında iyi bir korelasyon bulunduğunu ancak pik trombin oluşumunun klinik fenotiple ilişkisinin olmadığını ve sonuç olarak, trombin oluşumu ölçümünün faktör seviyesi ölçümünden daha avantajlı olmadığını göstermişlerdir.

Bu çalışmada, inhibitör pozitif ve negatif hastaların kanama epizotu tedavisi / cerrahi girişim profilaktik tedavisi sonrası 1. ve 2 -24. saat klinik tam yanıt (hemostazın sağlanması) ile TGA parametreleri, APTZ ve kan faktör düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

İnhibitör pozitif hemofili hastalarının, inhibitör bypass ajanlarla tedavisinin klinik etkinliği geleneksel koagülasyon testleriyle değerlendirilememektedir. Bypass ajanları etkisini kompleks yollarla gösterir. Ancak inhibitör pozitif hastalardaki kanama kontrolü trombin oluşumunun tetiklenmesi ile gerçekleşmektedir (15). Dolayısıyla TGA ile tedavinin sağlıklı bir şekilde monitörizasyonu ihtimali, akılcı tedavi şeması ve maliyet tasarrufuna imkan sağlama olasılığı nedeniyle bu test üzerinde özel bir ilgi oluşturmuştur. Yüksek titreli FVIII inhibitörü olan plazmada aPCC (Feiba®) nin artan konsantrasyonlarının doza bağımlı olarak trombin oluşum kapasitesini arttırdığı, lag fazını ve pik zamanını kısalttığı gösterilmiştir (4, 15, 17, 35). Son zamanlarda, yüksek titreli FVIII inhibitörü olan hastalara aPCC (Feiba®) nin terapötik dozda injeksiyonundan sonra 30 dakika içinde yetersiz trombin oluşumunu düzelttiğine dair gözlemler mevcuttur (4). Yaklaşık 6 -12 saatlik biyolojik yarı ömrü olan aPCC (Feiba®), uygulama sonrası zaman geçtikçe trombin oluşumu giderek bazal değere doğru düştüğü ve tedavi sonrası 8 -12. saatte bazal değerlere ulaştığı saptanmıştır (15, 35). İnhibitör pozitif hastaların cerrahi girişimlerinde, tedavinin TGA ile monitörize edilebileceği ileri sürülmüştür (36). Değişik çalışmalarda, rFVIIa'nın (NovoSeven®) trombin oluşumu üzerindeki etkileri incelenmiştir [37 -46]. Farklı teknikler ve yöntemler kullanılmış olan bütün bu çalışmalarda lag fazının kısalması saptanmış iken sadece bir kaçında rFVIIa'nın trombin oluşumu üzerindeki anlamlı etkisi gösterilebilmiştir. Flurojenik metod kullanılan çalışmaların (15, 40, 42, 43, 45, 46), üçünde (15, 45, 46), hemofili hastalarında kullanılan rFVIIa' nın trombin oluşumu üzerinde etkili olduğu saptanmış ve doz –yanıt ilişkisi gösterilmiştir. Artan kan rFVIIa konsantrasyonlarında (100 -500 U/ml arasında) buna paralel progresif şekilde ETP'de artış saptanırken, terapötik konsantrasyonların üzerine çıkıldığında ETP'deki artışın devam etmediği ve plato çizdiği gösterilmiştir (43). Plato fazının hastalar arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle maksimum ETP'de biyolojik

varyasyonlar olduğu ileri sürülmüştür (43). Sonuçlardaki bu değişkenlikler nedeniyle, TGA'nın optimizasyonu ve klinikle ilişkisini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Bu çalışmada, kanama epizotu tedavisi / cerrahi girişim profilaktik tedavisi öncesi ve sonrası inhibitör pozitif hastaların, 0. ,1. ve 2 -24. saat TGA lag time değerleri, anlamlı şekilde inhibitör negatif hastalardan daha kısa bulundu ($P= ,00 - ,00 - ,00$). Birçok çalışmada (4, 15, 17, 35) inhibitör pozitif hastalarda bypass ajanlarıyla tedavi sonrası lag fazının kısaldığı vurgulansa da bazal lag zamanının inhibitör negatif hastalardan kısa saptanması diğer çalışmalardaki [20 -23] lag fazının değişken sonuçlarını desteklemektedir. İnhibitör negatif hastaların 0. saat TGA parametrelerinden ETP, pik yüksekliği, pik zamanı değerleri anlamlı olarak inhibitör pozitif hastalardan daha iyi bulundu ($P= ,00 - ,01 - ,01$). Ancak tedavi sonrası 1. saat ve 2 -24. saat değerleri arasında fark saptanmadı. Bununla beraber literatürle (4, 15, 36, 45, 46) uyumlu şekilde, inhibitör pozitif hastalarda bypass ajanlarıyla tedavi sonrası, TGA parametrelerinden lag time ($P= ,02$), ETP ($P= ,00$), pik yüksekliği ($P= ,00$) ve eğri kuyruğunun başlangıç zamanının ($P= ,01$) bazal değerlere (tedavi öncesi) göre anlamlı olarak daha iyi bulunması, inhibitör pozitif hastalarda tedavi sonrası trombin oluşturma potansiyelinin faktör replasmanı yapılan inhibitör negatif hastalara yaklaştığını göstermektedir. TGA eğrisinin kuyruk başlama zamanı açısından, inhibitör negatif ve pozitif grup arasında 0. , 1. , 2 -24. saatlerde anlamlı fark saptanmadı. İnhibitör pozitif ve negatif hemofili hastalarının tedavi öncesi İNR değerleri benzer bulunmakla beraber tedavi sonrası inhibitör pozitif grupta (rFVIIa + aPCC) 1. ve 2 -24.saatlerde İNR' nin anlamlı şekilde kısaldığı görüldü. İnhibitör pozitif ve negatif gruptaki hastalar, faktör replasman tedavisi sonrası 1. ve 2 -24. saat klinik tam yanıt (hemostazın sağlanması) açısından değerlendirildiğinde, inhibitör negatif grupta klinik yanıtın anlamlı olarak daha iyi olduğu bulundu ($P= ,04$ ve $P= ,01$).

Çok sayıda çalışmada (4, 15, 17, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43) inhibitör pozitif hastalarda bypass ajanlarının lag fazını kısalttığı ve trombin oluşumunu arttırdığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, inhibitör pozitif hastalara kanama epizotunda /

cerrahi girişim profilaktik tedavisinde rFVIIa (Novoseven) (7 olgu) ve aPCC (Feiba) (12 olgu) uygulandı. Bu iki tedavi arasında 1. saat ve 2 -24. saat klinik yanıtlar bakımından anlamlı fark saptanmadı. İnhibitör pozitif grupta rFVIIa tedavisi uygulanan hastalarda 2 -24. saat lag time değerleri, aPCC tedavisi verilenlere göre anlamlı şekilde daha kısa bulundu ($P= ,04$). aPCC tedavisi kullanılan grupta; 1. saat ETP, 1. saat ve 2 -24. saat pik trombin rFVIIa tedavisi verilenlere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($P= ,01 - ,00 - ,04$). rFVIIa (Novoseven) tedavisi alan grupta aPCC (Feiba) alanlara göre, 1. saat ve 2 -24. saat İNR'nin anlamlı şekilde kısaldığı bulundu ($P= ,00$ ve $P= ,00$).

TEG, uzun yıllardan beri en yaygın kullanılan global hemostaz testidir. Tam kanda pıhtı oluşumu sırasında meydana gelen viskoelastik değişiklikleri göstermektedir (47, 48). PZ ve APTZ gibi konvansiyonel testler, fibrin oluşumuyla birlikte sonlanır. Ancak TEG, pıhtı oluşumu – büyümesi – erimesi / retraksiyonu süreçlerini değerlendirmemize olanak sağlar. Böylece bir tek testle, pıhtılaşmanın birkaç basamağı hakkında bilgi edinilebilir. Tam kanda ölçülen TEG, koagülasyon kaskadındaki proteinlerin, fibrinojenin ve trombositlerin arasındaki etkileşimi yansıtır (48). Yapılan çalışmalarda, TEG'in konvansiyonel testlerle (PZ, APTZ gibi) zayıf korelasyon gösterdiği saptanmıştır (49, 50). Sadece TEG'in MA parametresi ile trombosit agregometri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (51). TEG'in, genel cerrahi (52, 53), kardiyak cerrahi (54), üroloji (55), karaciğer transplant hastalarında (56, 57), obstetrik (58, 59) ve pediatrik hastalarda (60) kullanılmasının yararlı olduğu birçok çalışmada belgelenmiştir.

Sorensen ve ark. (21) yaptıkları bir çalışmada, hemofili hastalarında APTZ uzamasına paralel olarak, tam kan pıhtılaşma profilinde yavaş pıhtı oluşumu ve uzamış pıhtılaşma zamanı saptandığını bildirmişlerdir. Young ve ark. (61), yüksek titreli inhibitör pozitif 2 hemofili A ve bir hemofili B hastasında aktif kanama olmadığı dönemde rFVIIa ve aPCC (Feiba) bypass ajanlarının tedavi etkinliğini TEG ile değerlendirmişler ve TEG'in her 3 hasta için de tedavinin bireyselleştirilmesine olanak sağladığı bununla beraber etkili, pratik ve çok daha ucuz tedavi fırsatı verdiğini vurgulamışlardır. Sorensen ve ark. [62 -64] yaptıkları

diğer çalışmalarda; FVIII, FIX ve bypass ajanlarının ex vivo ilavesi ardından, TEG'teki düzelmenin görülmesiyle hemofili hastalarında hafif, orta, ağır ayırımının yapılabileceğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada; literatürle (62, 63, 64) uyumlu şekilde, bazal kan faktör seviyesi ile bazal R (P= ,00), K (P= ,00), açığı derecesi (P= ,00) arasında anlamlı ilişki saptanırken yine uygulanan faktör dozu ile 1. saat ve 2 -24. saat TEG parametrelerinden; R, K, açığı değerleri arasında anlamlı korelasyon (P= ,00) saptandı. İnhibitör negatif hastalarda, 1. saat kan faktör seviyesi ile 1. saat TEG – R (P= ,03) arasında anlamlı ilişki bulunurken, TEG K – açığı ve MA arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Diğer birkaç çalışmayla (21, 49, 50) benzer şekilde, inhibitör negatif hastalarda bazal APTZ ile TEG R (P= ,00), K (P= ,00), açığı derecesi (P= ,00) ve kan faktör seviyesi ile korelasyon gösterdiği, 1. saat APTZ ile TEG - R (P= ,02) ve kan faktör seviyesi (P= ,00) arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. Ayrıca 2 -24. saat APTZ ile TEG - R (P= ,00) korele saptandı. İnhibitör negatif hemofili hastalarının faktör replasman tedavisi sonrası 1. saat ve 2 -24. saat klinik tam yanıtları ile TEG R – K - Açığı ve MA parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İnhibitör negatif hastaların, 0. ,1. ve 2 -24. saat TEG parametreleri (R –K – Açığı derecesi) değerleri, anlamlı şekilde inhibitör pozitif hastalardan daha iyi bulundu (P= ,00 - ,00 - ,00). TEG –MA değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Literatürle [61 -64] uyumlu olarak, inhibitör pozitif hastalarda bypass ajanlarıyla tedavi sonrası, TEG parametrelerinden R –K – Açığı – MA' nın bazal (tedavi öncesi) değerlere göre anlamlı şekilde daha iyi olduğu saptandı (P= ,00 - ,00, - ,00 - ,00). İnhibitör pozitif grupta aPCC tedavisi uygulanan hastalarda TEG parametrelerinden R, K ve açığı derecesi değerleri, rFVIIa tedavisi verilenlere göre anlamlı olarak daha iyi saptandı.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların bazal ve 1. saat TGA ve TEG parametreleri karşılaştırıldı. Lag time ile R (bazal P= ,04, 1. saat P= ,02), K (bazal P= ,00, 1. saat P= ,00), açığı derecesi (bazal P= ,00, 1. saat P= ,01) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bazal pik trombin yüksekliği ile bazal R (P= ,00), K

(P= ,00), aç ı derecesi (P= ,00) ve 1. saat ETP ile 1. saat MA arasında anlaml ı ilişki bulundu (P= ,03).

Çalışmamızda kısıtlayıcı faktörler;

1. Faktör replasman tedavisi sonrası ikinci değerlendirme aralığının geniş olması (2 -24. saat),
2. Hasta sayımız ve kanama atağ ı /cerrahi girişim profilaksi sayımız yeterli olmakla beraber TGA ve kan faktör seviyesi testlerinde teknik nedenlerle veri kaybımızın olması,
3. İnhibitör pozitif grupta rFVIIa ve aPCC tedavilerinin klinik ve laboratuvar etkinliğini karşılaştırabilecek yeterli sayıda hastamızın olmamasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışmada, hemofili hastalarında hemostazın monitörizasyonunda TGA'nın diğer geleneksel testlere üstünlüğü olmadığ ı saptandı. Ancak yine de, inhibitör pozitif hastalarda trombin artışını gösterebilmesi nedeniyle bu hastalarda tedavi etkinliğinin izlenmesi ve hastaya ö zğ ü hangi bypass ajanın, ne kadar dozda daha etkili olduğ unu göstermesi a ç ısından yararlı bir test gibi gör ünmektedir. TGA testlerinin günümüzde koagulometre benzeri günlük çalışılan cihazlardan ziyade teknik nedenlerle aylarca sonra toplu halde çalışılabilen testlerden olması nedeniyle ancak akademik çalışmalarda kullanım ř anısı bulmaktadır. Bu çalışmaların sayısı arttıkça hemofili hastalarının tedavi süreçlerinin değ erlendirilmesi daha sağ lıklı bir ř ekilde yapılabilir.

Çalışmamızda ortaya konan sonuç; inhibitör negatif hastalarda tedavinin izlemi a ç ısından halen en önemli testin kan faktör seviyesi olduğ udur. Ancak kan faktör seviyesinin ölç ülemediğ i durumlarda, tedavinin etkinliğ ini izlemede kan faktör seviyesi ile korelasyon gösteren APTZ ve TEG testlerinin faydal ı olacağ ına dair bulgular elde edildi. Ayrıca hemofili hastalarında trombin oluş umu ile anlaml ı paralellik gösteren TEG, inhibitör pozitif hastalarda tedavi etkinliğ inin izlenmesi ve hastaya ö zğ ü hangi bypass ajanın daha etkili olduğ unu göstermesi a ç ısından önemli bir test gibi gör ünmektedir. Ç ok uzun yıllardır kullanımda olan TEG testinin

SUT sisteminde resmi kodunun olması ve birçok hastanede mevcut olan bir cihazla deneyimli teknisyenler aracılığı ile kullanılabilmesi nedenleriyle aslında günlük pratikte çok daha sık olarak kullanmamız gerektiği anlaşılmaktadır. Çalışmanın temel çıkış noktası olan TGA testi ise yukarıda vurgulandığı gibi akademik bir test olup resmi kodlama imkanı olmadığı için rutin kullanımda destek alabileceğimiz bir test değildir. Üstelik TEG'in tam tersine aynı gün değil haftalar veya aylarca sonra sonuç elde edilebilmesi kullanımını akademik çalışmalarla sınırlandırmaktadır.

Özellikle inhibitör pozitif hastalarda, major operasyon ve vital kanamaların hemostaz izlemi sırasında TGA testinin bazı parametreleri izlemde yararlı olabilir gibi görünse de TEG testinin aksine anında çalışma imkanının olmaması kullanım şansını azaltmaktadır. Ancak bu konuda yapılacak diğer çalışmalar TGA testinin gelecekteki önemini ortaya koyacaktır.

SONUÇLAR

- 1) İnhibitör pozitif ve negatif hemofili hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre TGA parametrelerinden lag zamanın daha uzun, pik trombin miktarının daha düşük, pik trombin zamanı ve eğrinin kuyruk başlangıç zamanının anlamlı olarak daha uzun olduğu bulundu. Ortalama ETP değerleri bakımından hemofili hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 2) İnhibitör negatif hemofili hastalarında; uygulanan faktör dozu, kan faktör seviyesi ve APTZ arasında anlamlı korelasyon saptandı. Uygulanan faktör dozu, kan faktör seviyesi, APTZ ile TEG ve TGA parametreleri arasındaki ilişki farklı parametrelerde değişkenlik göstermektedir. Bazal faktör seviyeleri ile ETP, pik trombin yüksekliği arasında ve tedavi sonrası kan faktör seviyesi ile pik trombin, pik trombin zamanı arasında anlamlı korelasyon saptandı.
- 3) Çalışmaya alınan hemofili hastalarında bazal pik trombin yüksekliği ile TEG parametrelerinden R, K ve açılma derecesi arasında anlamlı korelasyon bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası lag time değerleri ile R, K ve açılma derecesi arasında anlamlı ilişki saptandı. Tedavi sonrası 1. saat TEG –MA ile ETP arasında korelasyon bulundu.
- 4) İnhibitör negatif hastalarda faktör replasman tedavisine olumlu klinik yanıt inhibitör pozitiflere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
- 5) İnhibitör negatif hastaların bazal ve tedavi sonrası TEG parametreleri (MA dışında) inhibitör pozitiflere göre anlamlı olarak daha iyi saptandı.
- 6) İnhibitör pozitif hastalarda bazal ve tedavi sonrası TGA değerlerinden lag time, inhibitör negatiflere göre anlamlı şekilde daha kısa bulundu. Diğer yandan, inhibitör negatif hastaların bazal ETP ve pik trombin değerleri

inhibitör pozitif hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanırken tedavi sonrası bu farkın ortadan kalktığı görüldü.

- 7) İnhibitör pozitif grupta rFVIIa tedavisi alan hastalarda aPCC tedavisi uygulananlara göre İNR anlamlı olarak daha kısa bulundu. aPCC tedavisi alan hastalarda ise rFVIIa tedavisine uygulananlara göre TGA değerlerinden ETP ve pik değerleri daha yüksek saptandı.
- 8) İnhibitör pozitif hastalarda aPCC tedavisi alanlarda rFVIIa alanlara göre TEG parametrelerinden R ve K değerlerinin daha kısa, açıl derecesinin daha yüksek olduğu görüldü.
- 9) İnhibitör negatif ve pozitif (aPCC / rFVIIa) hemofili hastalarında, klinik yanıt ile TGA ve TEG arasında ilişki bulunmadı.
- 10) Sonuç olarak; bu çalışmada, hemofili hastalarında hemostazın monitörizasyonunda TGA'nın diğer geleneksel testlere üstünlüğünün olmadığı saptandı. Ancak yine de, inhibitör pozitif hastalarda trombin artışını gösterebilmesi nedeniyle tedavi etkinliğinin izlenmesi ve hastaya özgü hangi bypass ajanın, ne kadar dozda daha etkili olduğunu göstermesi açısından yararlı bir test gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hoffman R, J. Benz E, J. Shattil S, Furie B, E.Silberte L, McGlave P, E. Heslop H. Clinical Aspects and Therapy for Hemophilia. Hematology: Basic Principles and Practice, Fifth Edition, China, 2009;1911 -1929.
2. Lusher J. Use of PCC in management of bleeding in hemophlics with inhibitors: benefits and limitations. Semin Hematol 1994; 31 (Supl 4): 49 -52.
3. Roberts HR. The use of agents that by-pass factor VIII inhibitors in patient with hemophilia. Vox Sang 1999; 77: 38 -41.
4. Varadi K, Turecek PL, Schwarz P. Thrombin generation assay and other universal tests for monitoring hemophilia therapy. Haemophilia 2004; 10 (Supl 2) : 17-21.
5. Hemker HC, et al. Calibrated automated thrombin generation meausurement in clootiing plasma. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33: 4 -15.
6. Hemker HG, Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assesments via the endogenous thrombin potential. Thromb Haemost 1995; 74: 134 -138.
7. Philip Lanzkowsky. Disorders of Coagulation. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition, New York, 2005; 295 -322.
8. Hoffman MH, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. Thromb Hemost 2001; 85: 958 -65.
9. Hoffman R, J. Benz E, J. Shattil S, Furie B, E.Silberte L, McGlave P, E. Heslop H. Laboratory Evaluation of Hemostatic and Thrombotic Disorders. Hematology: Basic Principles and Practice, Fifth Edition, China, 2009;1877 -1884.
10. Hoffman R, J. Benz E, J. Shattil S, Furie B, E.Silberte L, McGlave P, E. Heslop H. Inhibitors in Hemophilia A and B. Hematology: Basic Principles and Practice, Fifth Edition, China, 2009;1931 -1937.
11. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: A guideline from the UK Haemophilia Centre Doctor's Organization (UKHCDO). Br J Haematol 2000;111: 78 -90.
12. Astermark J. Treatment of the bleeding inhibitor patient. Semin Thromb Hemost 2003;29: 77.
13. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thromb-elastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin Wochenscgr 1948;26: 577 -583.

14. Wenker O, Wojciechowski Z, Sheinbaum R, Zisman E. Thrombelastography. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; 1: N3. Available at: <http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol1N3/teg.htm>. Published 1 July, 1997; last updated 28 January 1999.
15. Turecek PL, Varadi K, Keil B et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33: 16 -22.
16. Hemker HC, et al. The Calibrated Automated Thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32: 249 -253.
17. Van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? British Journal of Haematology 2008;142:889 -903.
18. Ingerslev J, et al. Management and monitoring of recombinant activated factor VIII. Blood Coagul Fibrinolysis 2000; 11: 25 -29.
19. Yoshioka A, Nishio K, Shima M. Thrombelastogram as a hemostatic monitor during recombinant factor VIIa treatment in hemophilia A patients with inhibitor to factor VIII. Haemostasis 1996; 26: 139 -142.
20. Beltran-Miranda, et al. Thrombin generation and phenotypic correlation in haemophilia A. Haemophilia 2005; 11: 326 -334.
21. Sorensen B, Ingerslev J. Whole blood clot formation phenotypes in haemophilia A and rare coagulation disorders. Patterns of response to recombinant factor VIIa. J Thromb Haemost 2004; 2: 102 -110.
22. Dargaud Y, Luddington R, Baglin T. Platelet dependent thrombography: a method for diagnostic laboratories. B J Haematol 2006; 134: 323 -325.
23. Dargaud Y, Bordet JC, Francillon S, Negrier C. Haemophilia patients exhibit prolonged coagulation time but normal lag time of thrombin generation test: Are these results really discordant. Thromb Haemost 2007; 97: 675 -676.
24. Siegemund T, et al. Thrombin generation in severe haemophilia A and B: the endogenous thrombin potential in platelet-rich plasma. Thrombosis and Haemostasis 2003; 90: 781 -786.
25. Luddington R, Baglin T. Clinical measurement of thrombin generation by calibrated automated thrombography requires contact factor inhibition. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2004; 2: 1954 -1959.
26. Chantarangkul V, et al. Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. Haematologica 2003; 88: 547 -554.

27. Dargaud Y, et al. Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thrombosis and Haemostasis* 2005a; 93: 475 - 480.
28. Arne WJH, et al. Thrombomodulin –modified thrombin generation after in vivo recombinant factor VIII treatment in severe hemophilia A. *Haematologica* 2008; 93(9): 1351 -1357.
29. McIntosh JH, et al. A modified thrombin generation test for the measurement of factor VIII concentrates. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 1005 - 1011.
30. Salvagno GL, et al. Thrombin generation assay: a useful routine check –up tool in the management of patients with haemophilia? *Haemophilia* 2009; 15: 290 - 296.
31. Lewis SJ, et al. Measurement of global haemostasis in severe haemophilia A following factor VIII infusion. *British Journal of Haematology* 2007; 138: 775 -782.
32. Hemker HC, Beguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thrombosis and Haemostasis* 1995; 74: 134 -138.
33. Rand MD, et al. Blood clotting in minimally altered whole blood. *Blood* 1996; 88: 3432 -3445.
34. Al Dieri R, et al. The thrombogram in rare inherited coagulation disorders: its relation to clinical bleeding. *Thrombosis and Haemostasis* 2002; 88; 576 -582.
35. Varadi K, Negrier C, Bemtorp E, et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2374 -80.
36. Dargaud Y, et al. Major surgery in a severe haemophilia A patient with high titre inhibitor: use of the thrombin generation test in the therapeutic decision. *Haemophilia* 2005b; 11: 552 -558.
37. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *British Journal of Haematology* 1997; 99: 542 -547.
38. Kjalke M, et al. High –dose factor VIIa increases initial thrombin generation and mediates faster platelet activation in thrombocytopenia –like conditions in a cell –based model system. *British Journal of Haematology* 2001; 114: 114 -120.
39. Butenas S, et al. Mechanism of factor VIIa –dependent coagulation in haemophilia blood. *Blood* 2002; 99: 923 -930.

40. Gerotziafas GT, et al. On the mechanism of action of recombinant activated factor VII administered to patients with severe thrombocytopenia and life threatening haemorrhage: focus on prothrombin activation. *British Journal of Haematology* 2002; 117: 705 -708.
41. Gerotziafas GT, et al. The role of platelets and recombinant factor VIIa on thrombin generation, platelet activation and clot formation. *Thrombosis and Haemostasis* 2004a; 91: 977 -985.
42. Gerotziafas GT, et al. Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood. *Thrombosis and Haemostasis* 2004b; 91: 531 -537.
43. Wegert W, Harder S, Bassus S, Kirchmaier CM. Platelet –dependent thrombin generation assay for monitoring the efficacy of recombinant factor VIIa. *Platelets* 2005; 16: 45 -50.
44. Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, Monroe DM. Manipulation of prthrombin concentration improves respons to high –dose factor VIIa in a cell –based model of haemophilia. *British Journal of Haematology* 2006; 134: 314 -319.
45. Livnat T, et al. Prerequisites for recombinant factor VIIa –induced thrombin generation in plasmas deficient in factors VIII, IX or XI. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 192 -200.
46. Van Veen JJ, et al. The effect of tissue factor concentration on calibrated automated thrombography in the presence of inhibitor bypass agents. *International Journal of Laboratory Hematology* 2008b, doi:10.1111/j.1751-553X.2007.01022.x.
47. Luddington RL. Thromboelastography, thromboelastometry. *Clin Lab Haem* 2005; 27: 81 -90.
48. Wenker OC, Wojciechowski Z, Sheinbaum R, Zisman E. Thrombelastography. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2000; 1; 3.
49. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP. Comparison of Thrombelastography with Common Coagulation tests. *Thromb Haemost* 1981; 46: 752 -756.
50. Chandler WL. The Thrombelastograph(r) Technique. *Seminars Thromb Haemost* 1995; 21(4): 1 -6.
51. Tuman KJ, McCarthy RJ, Patel RV, Ivankovich AD. Comparison of Thrombelastography and Platelet Aggregometry. *Anesthesiology* 1991; 75: A 433.
52. Caprini JA, et al. Postoperative Hypercoagulopathy and Deep –Vein Thrombosis After Laparoscopic Cholecystectomy. *Sur Endosc* 1995; 9: 304 -309.

53. Palmer JD, Francis DA, Stuart Roath O, Francis J, Iannotti F. Hyperfibrinolysis During Intracranial Surgery; Effect of High Dose Aprotinin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 104 -106.
54. Spiess BD. Thrombelastography and Cardiopulmonary Bypass. *Seminars Thromb Hemost* 1995; 21(4): 27 -33.
55. Bell CRW, et al. Thrombelastographic Evaluation of Coagulation in Transurethral Prostatectomy. *Br Journal Urology* 1996; 78; 737 -741.
56. Kang Y. Thrombelastography in Liver Transplantation. *Seminars Thromb Hemost* 1995; 21(4): 34 -44.
57. Gillies BSA. Thrombelastography and Liver Transplantation. *Seminars Thromb Hemost* 1995; 21(4): 45 -49.
58. Lowenwirt I, Dadic P, Krishnamurthy V. Essential Thrombocythemia and Epidural Analgesia in the Parturient; Does Thrombelastography Help? *Reg Anesth* 1996; 21: 525 -528.
59. Orlikowski CEP, et al. Thrombelastography Changes in Pre-Eclampsia and Eclampsia. *Br J Anaesth* 1996; 77: 157 -161.
60. Miller BE, et al. Functional Maturity of the Coagulation System in Children; An Evaluation Using Thrombelastography. *Anesth Analg* 1997; 84: 745 -748.
61. Young G, Blain R, Nakagawa P and Nugent DJ. Individualization of bypassing agent treatment for haemophilic patients with inhibitors utilizing thromboelastography. *Haemophilia* 2006; 12: 598 -604.
62. Sorensen B, Ingerslev J. Tailoring haemostatic treatment to patient requirements – an update on monitoring haemostatic response using thromboelastography. *Haemophilia* 2005; 11(1): 1 -6.
63. Sorensen B, Ingerslev J. Thromboelastography and recombinant factor VIIa – haemophilia and beyond. *Semin Hematol* 2004; 41(1): 140 -144.
64. Ingerslev J, Poulsen LH, Sorensen B. Potential role of the dynamic properties of whole blood coagulation in assessment of dosage requirements in haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 348 -352.

EKLER

Olgu rapor formu

TARİH : -- /-- / ----

Ad-Soyad:

Olgu/kanama No:

Doğum Tarihi:

Tel No:

Tanı:

Faktör düzeyi:

İnhibitör / düzeyi:

	Hareket kısıtlılığı			Isı artışı		Şişlik		Ağrı-iyileşme		
	Bazal	/önce	/sonra	Önce	/ sonra	Önce	/sonra	Ö	/kısmi/	tam
Hemartroz										
Kaçıncı saat										

Diğer kanamalar:

Operasyon:

	0.saat	1.saat	 saat	 saat	24.saat
PZ					
APTZ					
FVIII/IX					
inhibitör					
TEG					
Trombin					

İnhibitör(+) ise tedavi; a) FVIIa

b) aPCC (Feiba)

Major operasyonlarda 24 saatte bir testler monitörize edilecek

Not: Her defasında 4 adet 2 cc lik mavi tüp alınacak.

EKLER

Çalışmaya dâhil edilen hastaların verileri

Olgu	Cinsiyet	Doğum T.	Tanı	Tip	İnhibitör	İnh. seviye	Kanama mukoza (ağız, diş eti, burun)
1a	erkek	17.09.1983	hemofili A	orta	negatif		
2a	erkek	09.10.1996	hemofili A	agir	pozitif	32	hemartroz
3a	erkek	14.09.1978	hemofili A	agir	pozitif	6,9	hemartroz
3b	erkek	14.09.1978	hemofili A	agir	pozitif	.	hemartroz
3c	erkek	14.09.1978	hemofili A	agir	pozitif	.	hemartroz
3d	erkek	14.09.1978	hemofili A	agir	pozitif	.	hemartroz
3e	erkek	14.09.1978	hemofili A	agir	pozitif	.	hemartroz
4a	erkek	17.01.1995	vWH Tip 3	agir	negatif	.	hematuri
4b	erkek	17.01.1995	vWH Tip 3	agir	negatif	.	hematuri
5a	erkek	02.01.1987	hemofili A Faktör X	orta	negatif	.	mukoza (ağız, diş eti, burun)
6a	erkek	26.06.2007	eksikliği	agir	negatif	.	mukoza (ağız, diş eti, burun)
7a	erkek	01.04.2004	hemofili A	orta	negatif	.	hemartroz
7b	erkek	01.04.2004	hemofili A	orta	negatif	.	hemartroz
8a	.	.	.	.	.	.	.
9a	erkek	03.05.2004	hemofili A	agir	pozitif	4	mukoza (ağız, diş eti, burun)
9b	erkek	03.05.2004	hemofili A	agir	pozitif	4	hemartroz
10a	erkek	02.04.1988	hemofili A	orta	negatif	.	mukoza (ağız, diş eti, burun)
14a	erkek	12.11.1991	hemofili A	agir	pozitif	11	mukoza (ağız, diş eti, burun)
14b	erkek	12.11.1991	hemofili A	agir	pozitif	11	hemartroz
14c	erkek	12.11.1991	hemofili A	agir	pozitif	11	yumuşak doku (kas)
15a	erkek	25.06.2007	hemofili A	agir	negatif	.	hemartroz
15b	erkek	25.06.2007	hemofili A	agir	negatif	.	yumuşak doku (kas)
17a	erkek	30.08.1984	hemofili A	agir	pozitif	2,4	GİS
17b	erkek	30.08.1984	hemofili A	agir	pozitif	2,4	GİS
17c	erkek	30.08.1984	hemofili A	agir	pozitif	2,4	GİS
17d	erkek	30.08.1984	hemofili A	agir	pozitif	2,4	.
18a	erkek	01.04.1997	hemofili A	agir	negatif	.	hemartroz
18b	erkek	01.04.1997	hemofili A	agir	negatif	.	hemartroz
19a	erkek	22.06.1996	hemofili B	agir	negatif	.	yumuşak doku (kas)
20a	erkek	01.01.2001	hemofili B	orta	negatif	.	hemartroz
21a	erkek	02.12.1992	hemofili A Faktör VII	orta	negatif	.	hemartroz
22a	kız	28.07.2003	eksikliği Faktör VII	agir	negatif	.	yumuşak doku (kas)
22b	kız	28.07.2003	eksikliği	agir	negatif	.	hemartroz
23a	erkek	08.08.1990	hemofili A	agir	negatif	.	hemartroz
23b	erkek	08.08.1990	hemofili A	agir	negatif	.	.
24a	erkek	14.01.1989	hemofili B	agir	negatif	.	mukoza (ağız, diş eti, burun)
25a	erkek	24.05.1999	hemofili A	agir	negatif	.	.
25b	erkek	24.05.1999	hemofili A	agir	negatif	.	.
26a	erkek	21.06.1983	hemofili A	hafif	negatif	.	.

27a	erkek	01.01.1955	hemofili B	orta	negatif	.	.
28a	erkek	01.01.2004	hemofili B	orta	negatif	.	.
29a	erkek	15.11.1999	hemofili B	orta	negatif	.	hemartroz
30a	erkek	27.06.2000	hemofili A	agir	pozitif	10,2	hemartroz
30b	erkek	27.06.2000	hemofili A	agir	pozitif	10,2	.
30c	erkek	27.06.2000	hemofili A	agir	pozitif	10,2	hemartroz
31a	erkek	26.11.1989	hemofili B	agir	negatif	.	yumuşak doku (kas)
31b	erkek	26.11.1989	hemofili B	agir	negatif	.	hemartroz
32a	erkek	25.04.1995	hemofili A	agir	negatif	.	yumuşak doku (kas)
33a	erkek	01.03.1993	hemofili A	agir	pozitif	.	.
34a	erkek	12.09.1983	hemofili A	agir	negatif	.	.
35a	erkek	24.07.1996	hemofili A	orta	negatif	.	.
36a	erkek	06.10.1979	hemofili A	agir	negatif	.	.
37a	erkek	15.11.1988	hemofili A	agir	negatif	.	.
38a	erkek	28.08.1992	hemofili B	orta	negatif	.	.
39a	erkek	01.01.2000	hemofili A	orta	negatif	.	.
40a	erkek	13.06.1985	hemofili A	orta	negatif	.	.
			Faktör VII				
41a	kız	29.10.1993	eksikliği	agir	negatif	.	.
42a	erkek	09.12.2002	hemofili A	agir	negatif	.	.
43a	erkek	10.01.1996	hemofili A	orta	negatif	.	.
44a	erkek	31.12.1990	hemofili A	agir	negatif	.	.

Cerrahi	Hemartroz	Faktör kons.	Faktör dozu	Klinik 1.saat	Klinik 2-24.saat	İNR 0.saat	İNR 1.saat
.	sol diz	FVIII	29	tam yanıt	.	1,01	1,03
.	sol dirsek	FVIIa	100	yanıt yok	kısmi yanıt	0,8	0,68
.	sol ayak	aPCC (Feiba)	25	tam yanıt	tam yanıt	1,04	0,93
.	bilegi	aPCC (Feiba)	83	kısmi yanıt	kısmi yanıt	1,04	0,75
.	sol ayak	aPCC (Feiba)	80	kısmi yanıt	tam yanıt	1,06	0,8
.	bilegi	aPCC (Feiba)	48	tam yanıt	.	1,12	0,8
.	sol dirsek	aPCC (Feiba)	80	tam yanıt	.	1,08	0,73
.	sol diz	vWF+FVIII	50	tam yanıt	tam yanıt	1,16	1,23
.	.	vWF+FVIII	50	tam yanıt	.	1,13	1,17
.	.	FVIII	27	tam yanıt	tam yanıt	1,09	1,1
.	.	FX, PCC (kaskadil)	19	tam yanıt	.	.	1,16
.	sol diz	FVIII	23	tam yanıt	tam yanıt	1,14	1,15
.	sol diz	FVIII	23	tam yanıt	.	1,06	1,02
.	.	aPCC (Feiba)	87	yanıt yok	tam yanıt	1,2	0,87
.	diğer küçük eklemler	aPCC (Feiba)	43	tam yanıt	.	1,18	0,87
.	.	FVIII	22	tam yanıt	.	1,07	1,04
.	.	FVIIa	90	yanıt yok	yanıt yok	0,79	0,67
.	sag diz	FVIIa	100	tam yanıt	tam yanıt	0,79	0,67
.	.	aPCC (Feiba)	100	yanıt yok	tam yanıt	0,9	0,73
.	sol omuz	FVIII	38	tam yanıt	tam yanıt	0,93	0,95
.	.	FVIII	37	yanıt yok	yanıt yok	0,98	0,97
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	aPCC (Feiba)	50	tam yanıt	tam yanıt	1,12	0,83
.	.	aPCC (Feiba)	80	tam yanıt	.	0,97	0,76
.	.	aPCC (Feiba)	80	tam yanıt	.	0,97	0,76
hemoroid op.	.	FVIIa	85	tam yanıt	.	0,97	0,65
.	sol ayak	FVIII	20	tam yanıt	tam yanıt	1,23	1,23
.	bilegi	FVIII	20	tam yanıt	.	1,31	1,28
.	sol diz	FIX	40	yanıt yok	yanıt yok	1,14	1,17
.	sag ayak	FIX	35	tam yanıt	.	1,05	1,06
.	bilegi	FIX	44	tam yanıt	tam yanıt	1,09	1,07
.	sag diz	FVIII	25	yanıt yok	tam yanıt	5,06	0,78
.	.	FVIIa	50	tam yanıt	tam yanıt	5,37	0,71
.	sol diz	FVIII	30	tam yanıt	.	1,17	1,17
radiyoizotop sinevektomi	sol ayak	FVIII	30	tam yanıt	tam yanıt	1,1	1,12
.	bilegi	FIX	21	yanıt yok	.	1,02	1,07

açık sinevektomi, artroplasti,protez port kateter çıkartılması	.	FVIII	55	tam yanıt	tam yanıt	1,03	1
açık sinevektomi, artroplasti,protez	.	FVIII	33	tam yanıt	tam yanıt	0,99	0,97
açık sinevektomi, artroplasti,protez	.	FIX	40	tam yanıt	tam yanıt	1,18	1,17
sunnet	.	FIX	88	tam yanıt	tam yanıt	1,03	1,09
.	sag ayak bilegi	FIX	36	tam yanıt	tam yanıt	1,11	1,08
.	küçük eklemler	FVIIa	77	tam yanıt	tam yanıt	1,07	0,69
dis cekimi	.	FVIIa	115	yanıt yok	yanıt yok	1,16	0,69
.	sag ayak bilegi	FVIIa	115	tam yanıt	tam yanıt	1,16	0,72
.	.	FIX	22	yanıt yok	tam yanıt	1,04	1,06
.	sol ayak bilegi	FIX	22	kısmi yanıt	.	1,04	1,05
.	.	FVIII	26	kısmi yanıt	tam yanıt	0,98	0,98
radiyoizotop sinevektomi	.	aPCC (Feiba)	50	yanıt yok	yanıt yok	.	0,79
radiyoizotop sinevektomi	.	FVIII	28,5	tam yanıt	tam yanıt	0,98	0,98
radiyoizotop sinevektomi	.	FVIII	45	tam yanıt	tam yanıt	1,16	1,16
radiyoizotop sinevektomi	.	FVIII	29	tam yanıt	tam yanıt	1,05	1,04
radiyoizotop sinevektomi	.	FVIII	31	tam yanıt	tam yanıt	1,09	1,08
radiyoizotop sinevektomi	.	FIX	36	tam yanıt	tam yanıt	1,03	1,05
radiyoizotop sinevektomi	.	FVIII	34	tam yanıt	tam yanıt	1,05	1,06
radiyoizotop sinevektomi	.	FVIII	23	tam yanıt	tam yanıt	0,99	0,98
açık sinevektomi, artroplasti,protez	.	FVIIa	42	tam yanıt	tam yanıt	4,39	0,68
radiyoizotop sinevektomi	.	FVIII	34	tam yanıt	tam yanıt	1,09	1,05
radiyoizotop sinevektomi	.	FVIII	42	tam yanıt	.	1,11	1,08
dis cekimi	.	FVIII	33	tam yanıt	.	1,1	1,07

INR 2-24.s	APTZ 0.s	APTZ 1.saat	APTZ 2-24.s	Faktör 0.saat	Faktör 1.saat	Faktör 2-24.s	TEGR 0.saat	TEGR 1.saat	TEGR 2-24.s	TEGK 0.saat	TEGK 1.saat
	48,3	29,9		2,4			19,1	3,9		5,3	1,8
0,69	.	.	.	0	.	.	53,3	32,2	62	.	12,8
0,98	.	.	.	1	.	.	87,3	79,7	36,6	10,9	13,5
0,84	.	.	.	1	.	.	59,5	20,8	41,6	22,5	4,8
0,83	.	.	.	1	.	.	87,3	9,1	37	10,9	2,8
.	.	.	.	1	.	.	87,3	18,5	.	10,9	4,2
.	.	.	.	1	.	.	87,3	18,2	.	10,9	3,3
1,17	62,7	35,5	34,2	0,8	.	.	14,8	6,2	11,8	4	1,6
.	60,7	34,4	.	2,4	41	.	9,1	6	.	2,6	1,3
.	58,2	31,1	.	2,6	.	.	19,2	6,2	.	8,3	2,3
.	76	35,5	.	0,9	40,6	.	38,8	4,3	.	10,4	1,2
1,13	61,3	35,8	42,9	1,8	29,2	6	18,9	5,9	4,5	3,4	1,5
.	58,1	32,5	.	2,6	35,5	.	13,1	2,9	.	3,2	1,1
1,14	.	.	.	0,6	.	.	14,6	16,8	28,4	3,2	2,5
.	.	.	.	0,6	.	.	89,4	23,8	.	38,2	4,6
.	45,7	30,8	.	3,9	35,1	.	8	5,1	.	1,8	1,2
0,7	.	.	.	0,15	.	.	51,8	42	43,7	17,5	12
0,7	.	.	.	0,15	.	.	51,8	44,3	48,8	17,5	15,8
0,9	.	.	.	0,15	.	.	51,8	32	67,8	17,5	11,2
1,07	67	31,6	42,5	0,5	33,6	3,1	117,8	5,5	6,9	.	1
0,98	78	31,5	47,9	0,5	32,6	.	41,9	4,3	6,4	9,9	0,9
0,96	.	.	.	0,6	.	.	106,8	28,8	132,4	24,3	4,6
.	.	.	.	0,6	.	.	83,8	14,6	.	23,4	2,8
.	.	.	.	0,6	.	.	83,8	24,4	.	23,4	3,7
.	.	.	.	0,6	.	.	83,8	9,3	.	23,4	2,7
1,23	76,6	38	47,9	0,5	25,4	7,5	28	3,3	5,9	5,3	1,3
.	67,8	39,9	.	0,5	33,7	.	20,4	6,3	.	7,5	1,3
1,09	44	32,7	28,2	1	106,1	62,1	7,3	5	3,1	1,5	1,2
.	44,7	31,1	.	2	.	.	7,4	2,6	.	2,5	1,3
1,1	62	30,3	30,8	1,2	50,9	37,2	16,3	3,3	5,5	3,3	1,3
1,07	25,9	22,3	23,1	0,9	198	.	4,7	3,3	3,7	0,9	0,8
1,09	25,4	23,5	23,8	0,9	187	33,5	6,8	3,3	4	1,4	0,9
.	63,2	30,4	.	0,7	.	.	23,2	6,5	.	4,6	2,8
1,14	60,4	29,2	32,4	0,7	60,4	34,4	7,8	5,6	5,1	1,8	2
.	42,5	34,2	.	2,4	26,9	.	12,3	5,6	.	4	1,9
1,08	68	27,5	35,9	0,6	68,9	10,3	25,9	5,3	6	5	1,8
0,98	67	26	29,2	0,6	101,5	58,9	25,9	4,2	4,8	5	1,6
1,16	40	25,3	37,1	12,3	91,1	24,6	6,5	4,3	6,3	2,3	1,4
1,23	45	27,3	27,4	3,6	55,2	40,9	7,5	5,4	5,3	2,9	2,7
1,09	44,7	26,7	28,8	2,4	51,1	35,6	7,9	5,6	4,9	2,2	1,8
1,16	50,7	26,6	33,9	2,4	62,5	18,6	16,7	5,5	7,7	4,2	1,2
0,78	.	.	.	0,4	.	.	198	36,5	52,3	.	8,1
0,69	.	.	.	0,4	.	.	106,9	45,8	26,3	.	8,8
0,7	.	.	.	0,4	.	.	106,9	76,2	31,6	.	12,7
1,05	76	34,1	42,7	1	30,6	8,7	99,7	5,6	6,6	.	1,7
.	76	32,9	.	1	43,9	.	99,7	9,4	.	.	2,4
0,87	71	29,5	26,6	1	53,1	39,8	12,6	5,3	5,4	12,6	1,9
0,92	.	.	.	0,6	.	.	.	18,5	51,9	.	5,3
1,09	70	28,9	32,8	1	53,5	31,5	43,4	3,8	5,8	10,3	1,8

1,19	70,2	32,3	33,9	1,4	73,2	49,4	7,7	4,5	5,4	2,1	1,3
1,02	69,4	29,8	32,4	1	55,2	46,1	11,7	3,4	4,5	3,1	1,3
1,09	55,4	28,9	30,9	1	72,6	57,5	10,2	5,7	6,3	3,2	2,3
1,07	43,9	31,1	33,2	3	36,9	27,8	9,6	6,3	6,4	4	2,3
1,09	59,9	26,9	29	1,7	106,1	67,8	9,3	4,1	5,7	1,9	1
1,02	45,9	29	31,9	5	70,7	49,4	10,7	4,2	4,3	2,7	1
0,7	23,4	22,2	23,7	1	345	275	5,3	4,3	2,8	1,3	1,1
1,12	59,8	29,5	34,1	1	75,7	37,7	12,2	4,8	6,4	3,2	1,1
.	56,6	29,8	.	2,1	75,7	.	10,4	4,4	.	2,9	1,5
.	57	32,3	.	0,9	.	.	74,5	7,1	.	8,3	1,8

TEGK 2-24.s	TEGANG 0.saar	TEGANG 1.saar	TEGANG 2-24.saar	TEGMA 0.saar	TEGMA 1.saar	TEGMA 2-24.s	lagtime 0.saar	lagtime 1.saar	lagtime 2-24.s
	34,6	68,2		42,9	52		2,36	2,36	
23,7	4	17,7	10,8	3	58,2	52	1,69	1,69	1,69
11,8	10,1	.	19,7	7,2	8,4	63,7	2,33	2,03	2,36
14,8	10,1	41,4	17,1	41,2	69,4	61,3	2,67	2	2
11,7	10,1	58	20,4	7,2	71	62,9	2,67	2	2,33
.	10,1	47,6	.	7,2	74,3	.	2	1,67	.
.	10,1	51,8	.	7,2	64,3	.	2	2	.
2,6	47,8	68,4	57,3	59,8	60,2	54,6	2,67	2,67	2,67
.	57	71,1	.	52,8	66,3	.	2,67	3	.
.	23,4	62	.	44,5	56	.	2,67	3	.
.	16,9	72,5	.	52,5	63	.	.	2,67	.
1,3	48,7	68,5	71,3	59,4	61,9	65	2,33	2,33	2,33
.	48,7	75,8	.	55,4	65,9	.	2,67	2,33	.
5,6	51,2	57,3	37,3	67,1	63	66,3	1,67	2	2,33
.	4,4	43,3	.	45,6	57,3	.	2	1,67	.
.	66,1	66,8	.	60,1	66,8	.	2,67	2,67	.
12,7	16,2	22,2	18,3	61,4	72,1	66,2	2,33	1,67	1,67
16	16,2	15,3	15,3	61,4	59,1	55,2	2,33	2,33	2,33
20,8	16,2	25,5	11,5	61,4	74,1	62,4	2,33	3	.
1,5	.	75	71,2	.	66,8	67,7	2,67	3,33	3,67
1,4	20,7	77,3	70,3	64,5	73,9	70,3	2	2,33	2,33
.	0	40,3	2,4	42,4	62,8	5,1	2	1,67	2
.	12,3	55,9	.	59,1	60,7	.	2	.	.
.	12,3	48,8	.	59,1	65,8	.	2	.	.
.	12,3	56,1	.	59,1	60,2	.	2	1,33	.
1,5	36,9	71,6	69,6	58,7	61,9	61,5	2,67	2,33	3
.	40,3	71,4	.	68,9	69,3	.	2,67	2	.
0,9	68,3	74,5	76,4	59,9	63,1	65,6	3,33	3,33	2,67
.	61	71,8	.	54,6	62,7	.	3	3	.
1,7	49,8	70,3	66,3	58	65,2	59	3	3	2,67
0,8	76,4	79	78,3	66,4	69,8	74,3	9,67	1,33	1,67
0,8	69,4	76,9	78,1	63,7	74,3	69,3	11	2,33	1,67
.	38,8	54,6	.	44,6	50,2	.	4,33	2,33	.
1,9	68,9	64,9	64,3	54,9	48,8	57,6	2,33	2,67	2,33
.	44,8	65,6	.	54,1	55,3	.	2,67	3	.
2	38	65,4	62,4	59,5	64,3	59,3	2,33	2,33	2,33
1,8	38	69,7	67,3	59,5	56,6	67,3	2,33	1,33	.
1,1	60,9	70	73,4	61,2	64,6	65,5	2,33	2	2
1,8	55,7	55,9	64,7	49	50,8	58,6	2	1,33	.
1,9	59	64,3	64,4	57,7	58,7	58,4	2	2,33	2,33
1,7	44,1	74,1	66,6	65,4	66,6	59,6	1,33	2,67	2,33
13,1	.	29,7	18,9	.	67,7	64,9	2,33	1,33	1,33
6	.	27	33,9	.	69,5	64,1	2,67	1,33	1,33
8,2	.	.	26,9	.	13,5	62,7	2,33	2	2
1,8	.	66,8	64,7	.	63,1	60,5	3	3	3
.	.	57,9	.	.	58,3	.	3	1,33	.
2,1	12,3	63	62,3	41,7	59,9	58,1	.	2	1,67
14,6	.	38,2	16,6	.	56,1	61	.	2,67	.
2,1	20,7	65,4	60,7	55,1	51,4	50,7	2,33	2,33	2,33

1,6	59,4	70,1	67	48,5	57,3	54,5	2,67	2,67	2,33
1,3	55,4	75,7	74,1	53,3	55,8	61	2,33	2,33	2,33
2,1	49	59	63,5	49,8	60,7	53,8	2,67	3	2,67
2,3	44,3	58,8	58,5	42,1	50,6	47,6	2,67	7,67	2,67
1,3	64,4	77,5	71,8	66,2	65	62,9	2,67	2,67	2,33
1,1	54,6	77,5	76,9	61,7	61,7	59,9	3	2,33	2,67
0,8	74,2	74,3	78,2	64,4	72,2	66,2	2	1,33	.
1,8	53,8	78,1	66,2	51	60,6	59,4	2,33	2,67	2,67
.	51,9	68,3	.	53,3	59,7	.	2,33	2,33	.
.	.	62,4	.	5,3	64,1	.	2	1,67	.
.	.	.	.	.	.	.	3	.	.

ETP 0.saar	ETP 1.saar	ETP 2-24.s	Peak 0.saar	Peak 1.saar	Peak 2-24.s	ttpeak 0.saar	ttpeak 1.saar	ttpeak 2-24.s	stail 0.saar	stail 1.saar	stail 2-24.s
1811	2077		273,95	340,89		5,36	4,7		26	25	
1504	2343	2056	179,58	321,86	306,86	6,37	5,36	5,36	25	24	24
1441	2460	.	204	312,47	323,09	5,67	5,7	6,03	22	27	34
1256	.	3384	183,94	542,63	340,55	5,33	6	5,67	26	.	39
1256	.	.	183,94	420,13	482,67	5,33	6,67	6,67	.	.	.
1184	2721	.	95,78	331	.	6	5	.	33	25	.
1184	1965	.	95,78	404,69	.	6	4,67	.	33	11	.
858	1299	1209	115,02	277,35	258,26	6,67	5	5,33	38	19	14
1392	1318	.	166,51	202,93	.	7,67	6,33	.	24	20	.
1553	3315	.	174,53	475,09	.	6	6,33	.	28	26	.
0	2166	.	0	383,54	.	.	5,67	.	.	20	.
1349	2062	1039	187,66	436,7	214,83	6,67	5	5	21	16	17
1360	.	.	194,53	479,97	.	6,33	7	.	21	.	.
990	.	2231	209,31	689,84	364,39	4,33	5	5,33	18	.	19
.	.	.	289,3	533,42	.	5,33	4,67	.	16	.	.
1481	1174	.	230,39	230,88	.	5,67	5,33	.	22	19	.
925	1358	1168	72,83	144,96	124,76	6,33	5	5,33	44	31	32
925	1998	1325	72,83	142,12	101,95	6,33	8,67	7	44	38	37
925	2402	.	72,83	188,5	.	6,33	10	.	44	34	.
1232	1210	1079	116,55	271,12	94,78	6,67	6,33	11,67	35	19	29
1303	1569	1311	170,39	296,12	170,03	6	5,33	7,33	22	19	23
1234	2757	811	209,01	446,74	162,35	4,67	4,33	5	21	20	18
1400	.	.	212,01	.	.	5	.	.	21	.	.
1400	.	.	212,01	.	.	5	.	.	21	.	.
1234	1892	.	209,01	317,93	.	4,67	4,33	.	21	21	.
1533	1854	1514	184,6	319,66	267,85	6,67	5	6	27	22	22
.	.	.	184,6	448,96	.	6,67	7	.	27	.	.
1387	1350	1552	240,05	306,42	378,41	7	5,67	4,67	20	18	17
1979	3117	.	256,84	548,69	.	7,67	6,33	.	21	19	.
1386	1527	1369	163,21	350,5	295,08	7,67	5,33	5	27	18	18
1364	1570	1413	337,9	395,78	369,39	11,67	3,33	3,67	23	16	16
1126	.	1360	231,79	369,61	276,94	13,67	8,33	4,33	26	.	18
683	1566	.	46,59	289,39	.	11,33	5,33	.	35	19	.
1771	2752	1951	312,32	497,59	374,38	5	5,33	4,67	22	19	20
1674	1850	.	240,38	303,46	.	7	6,67	.	22	23	.
1636	2372	1546	226,64	477,32	251,03	6,33	5	5,67	24	18	21
1636	.	.	226,64	475,77	.	.	.	.	.	.	.
1481	1597	1297	261,59	421,77	289,39	5,67	4	4	20	16	18
1426	2099	.	229,23	360,38	.	4,67	3	.	24	25	.
1399	1717	1748	244,17	345,57	322,37	5,33	4,67	5	18	17	19
1522	1640	1625	226,65	269,26	269,15	5	6,33	5,33	22	21	21
1295	1529	1394	149,48	253,42	191,38	6,33	4,33	5,67	22	17	18
1520	1675	1470	257,24	314,86	283,06	5,67	4	4	18	16	16
1295	1816	1542	149,48	287,55	221,78	6,33	5,33	5,67	22	19	18
1632	1784	1645	174,14	228,73	154,02	8	7,33	8,33	27	22	30
1632	1952	.	174,14	451,91	.	8	3,33	.	27	16	.
.	1417	1411	.	326,89	293,17	.	4,33	4,67	.	15	16
.	.	.	.	680,5	.	.	7	.	.	.	.
1986	2058	2059	272,76	348,91	247,63	6,33	5	7	23	23	26

2052	2001	1516	215,5	304,27	278,97	6,67	5,67	5,33	27	24	20
1521	1730	1633	216,7	321,32	297,45	5,33	4,67	4,67	25	22	22
2068	2586	1883	264,25	400,9	294,26	7	6	6	24	23	21
1421	1845	1601	278,52	509,66	308	5	9,67	5,33	17	21	17
1466	2080	1369	169,71	454,46	235,72	7	4,67	6	25	17	18
1987	2559	2187	288,48	395,79	378,07	6,67	5	5,33	26	26	23
1248	.	.	265,46	539,88	.	4,33	3,33	.	16	.	.
1484	1942	1810	287,75	394,91	294,84	5,33	5	5,67	17	18	20
1737	1837	.	297,44	379,56	.	5	4,33	.	20	19	.
1505	.	.	317,27	443,45	.	4,33	4,33	.	19	19	.

Kontrol grubu TGA parametrelerinin verileri

Kontrol	lagtime	ETP	Peak	ttpeak	starttail
c1	3	1479	332,68	5,33	17
c2	2,33	1357	374,46	4,33	13
c3	1,33	1249	311,34	3,33	18
c4	2	1132	321	4	14
c5	1,33	866	281,92	3,33	13
c6	1,67	1027	310,06	3,67	13
c7	1,67	1249	344,17	3,67	16
c8	2	1389	339,15	4	17
c9	1,67	1420	316,15	4	20
c10	2	2079	391,49	4,33	22
c11	1,33	1292	325,45	3,33	17
c12	2	1705	379,25	4,33	20
c13	2	1475	308,85	5	19
c14	2,67	1548	274,34	5,67	23
c15	2,33	1166	241,85	5	17
c16	2,33	1092	236,51	5	18
c17	2	1788	403,31	4	21
c18	1,67	1678	411,81	3,67	19
c19	2,67	1360	335,15	5	19
c20	2,03	961	207,7	4,36	18
c21	2,36	1431	344,15	4,36	18
c22	2,36	1541	314,79	4,7	18
c23	2,03	1221	282,45	4,03	18
c24	2,36	1542	301,71	5,03	20
c25	2,03	991	253,32	4,03	16
c26	2,36	1649	300,26	4,7	22
c27	2,36	1087	245,02	4,36	18
c28	3,03	1586	314,49	5,7	20
c29	3,03	1917	326,98	6,03	23
c30	2,69	2238	378,01	5,36	24
c31	2,69	2366	388,38	5,03	23
c32	2,36	2024	333,7	5,03	24
c33	1,67	815	238,35	3,67	14
c34	1,67	977	271,05	3,67	14
c35	2,33	988	258,83	4,67	16
c36	1,67	969	246,66	3,67	15
c37	1,33	718	230,6	3	13

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, hemofili hastalarında faktör tedavisi uygulanırken hemostazın monitorize edilmesinde serbest trombin düzeyinin öneminin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen 27 hemofili A, 8 hemofili B, 1 von Willebrand hastalığı tip 3, 2 FVII eksikliği ve 1 FX eksikliği tanılı 39 hasta (7 hasta inhibitör pozitif), 59 kanama epizodu /cerrahi girişim hazırlığı verisi ile çalışmaya dâhil edildi. kanama epizotlarının tedavisinde ve cerrahi girişim profilaktik tedavilerinde; bazal, 1. saat ve 2 -24. saatlerde klinik hemostaz yanıtları, PZ, APTZ, kan faktör seviyesi, TEG, TGA testleri değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi (bazal) TGA parametreleri ile 37 sağlıklı gönüllünün sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: İnhibitör negatif hastalarda, bazal kan faktör seviyesi ile APTZ ($P= ,00$), TEG R ($P= ,00$) -K ($P= ,00$) -açı ($P= ,00$) ve TGA -ETP ($P= ,00$) -pik trombin yüksekliği ($P= ,00$) arasında korelasyon saptandı. Tedavisi sonrası, kan faktör seviyeleri ile APTZ ($P= ,00$), TEG -R ($P= ,03$), TGA -pik trombin yüksekliği ($P= ,04$) ve pik zamanı arasında anlamlı ilişki saptandı. Tedavi sonrası kan faktör seviyesi ile ETP arasında ilişki bulunmadı. Hemofili hastalarında bazal pik trombin yüksekliği ile bazal R, K ve açı derecesi arasında korelasyon saptandı ($P= ,00$). İnhibitör negatif ve pozitif hastalarda, klinik yanıt ile kan faktör seviyesi, APTZ, TGA ve TEG arasında ilişki bulunmadı. İnhibitör negatif hastaların bazal ve tedavi sonrası R -K -Açı değerleri inhibitör pozitif gruptan anlamlı olarak daha iyi bulundu. İnhibitör pozitif hastalarda rFVIIa ile aPCC tedavileri arasında klinik yanıt bakımından fark saptanmamakla beraber aPCC uygulananlarda tedavi sonrası ETP ($P= ,01$) ve pik trombin ($P= ,00$) daha yüksek, TEG R -K ve açı derecesi ($P= ,03 - ,04 - ,02$) anlamlı şekilde daha iyi saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada, hemofili hastalarında hemostazın monitörizasyonunda TGA'nın diğer geleneksel testlere üstünlüğünün olmadığı saptandı. Tedavinin etkinliğini izlemeye, kan faktör seviyesi, APTZ, TEG ve TGA testlerinin faydalı olacağına dair bulgular elde edildi.

SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the importance of thrombin generation assay (TGA) in monitoring of hemostasis while factor supplementation using in haemophilia patients.

In patients with 27 haemophilia A, 8 haemophilia B, one von Willebrand disease type 3, two FVII deficiency, one FX deficiency, 59 bleeding episodes / and /or surgical interventions which followed up the Ege University Department of Pediatrics, Division of Haematology, were included into the study.

The baseline, first hour and 2nd -24th. hours of clinical haemostasis response, PT, APTT, factor activities, TEG, TGA tests in treatment of bleeding episodes and surgical prophylaxis in patients with haemophilia were evaluated. The TGA parameters of patients before treatment were also compared with 37 healthy controls.

In the inhibitor negative patients, correlation was found between baseline factor levels with APTT ($P = .00$), TEG R ($P = .00$) -K ($P = .00$) -angel degree ($P = .00$) and TGA -ETP ($P = .00$) -peak thrombin elevation ($P = .00$). After treatment significant association between factor levels and APTT ($P = .00$), TEG -R ($P = .03$), TGA -peak thrombin elevation ($P = .04$) was found. After treatment no association between factor levels and ETP was found. Correlation was found between baseline peak thrombin elevation and baseline R, K and angel degree in haemophilia patients ($P = .00$). No relation between clinical response and factor level, APTT and parameters in TGA and TEG was found in inhibitor negative and positive patients. The baseline and after treatment R -K -Angel degree levels of inhibitor negative group were found significantly better then inhibitor positive group. There was no difference about clinical response between rFVIIa and aPCC treatments in inhibitor positive patients. However after aPCC treatment, ETP ($P = .01$) and peak thrombin ($P = .00$) levels were found significantly higher for TEG R -K and angle degrees ($P = .03 - .04 - .02$).

In conclusion; in this study, no superiority of TGA assay was found to the other traditional tests in the monitorization of haemostasis in haemophilia patients. We found that the conventional tests such as factor level, APTT and TEG parameters would be useful in the monitoring of hemostasis.