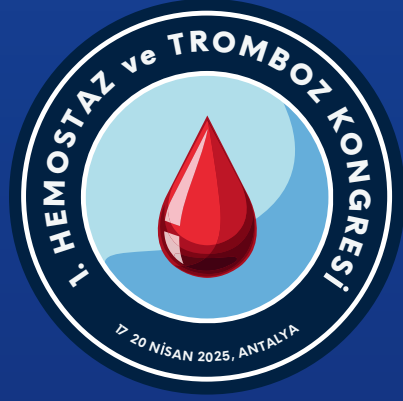




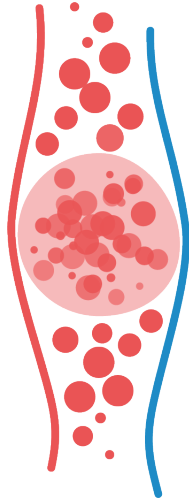
1. HEMOSTAZ ve TROMBOZ KONGRESİ

17-20 Nisan 2025, Antalya

ÖZET BİLDİRİLER
KİTABI



**HEMOSTAZ
ve
TROMBOZ
DERNEĞİ**



HEMOSTAZ
VE
TROMBOZ
DERNEĞİ

1. HEMOSTAZ ve TROMBOZ KONGRESİ
17-20 NİSAN 2025, ANTALYA

Değerli Meslektaşlarım,

Sizleri, hemostaz ve tromboz alanındaki en güncel bilgileri paylaşmak, deneyimlerimizi tartışmak ve iş birliklerimizi güçlendirmek amacıyla 17-20 Nisan 2025 tarihlerinde Antalya Calista Luxury Resort Otel’de düzenleyeceğimiz 1. Hemostaz ve Tromboz Kongresi’ne davet etmekten büyük bir mutluluk duyuyorum.

Bu kongre, meslektaşlarımıza hemostaz ve tromboz alanında uzman, saygın bilim insanlarının katılımıyla zenginleştirilmiş kapsamlı bir bilimsel program sunacaktır. Ayrıca, katılımcılarımıza poster sunumlar ve güncel araştırma sonuçlarının paylaşıldığı oturumlarla bilgi alışverişinde bulunma fırsatı sunacağız.

Antalya’nın eşsiz doğal güzellikleri eşliğinde gerçekleşecek bu kongre, sadece bilimsel anlamda değil, sosyal etkileşimler ve profesyonel ağ kurma fırsatları açısından da önemli bir platform olacaktır. Katılımcılarımızın hem mesleki gelişimlerine katkı sağlamak hem de doğanın keyfini çıkarabilecekleri bir ortamda buluşmayı hedefliyoruz.

Sizlerin değerli katkıları, kongremizin bilimsel içeriğini zenginleştirecek ve hemostaz ve tromboz alanındaki araştırmalara ışık tutacaktır. Katılımınızı sabırsızlıkla bekliyor, bu önemli alanda birlikte ilerlemeler kaydetmeyi umuyoruz.

Saygılarımla,
Prof. Dr. Cengiz Demir
Kongre Başkanı



KURULLAR

Düzenleme Kurulu

Kongre Başkanı	Dr. Cengiz Demir
Kongre Sekreteri	Dr. Sinan Demircioğlu
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Aydan Akdeniz
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Fevzi Altuntaş
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Mehmet Bakırtaş
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. İlhami Berber
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Tahir Darçın
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Ömer Ekinci
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Gül İlhan
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Abdullah Karakuş
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Kamuran Karaman
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Vahap Okan
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Düzgün Özatlı
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Mehmet Dağlı
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Mehmet Ali Uçar
Kongre Düzenleme Kurulu	Dr. Ali Doğan

BİLİMSEL PROGRAM

17 Nisan 2025, Perşembe – 1. Gün

14.00-14.30	Açılış Konuşmaları Dr. Cengiz Demir
1. Oturum – İmmün Trombositopeni Oturumu	
Oturum Başkanları: Dr. Murat Söker, Dr. Orhan Ayyıldız	
14.30-15.00	Çocuklarda Güncel ITP Tedavisi Dr. Funda Erkasar
15.00-15.30	Erişkinlerde Güncel ITP Tedavisi Dr. Kübra Yel Uygun
15.30-16.00	Kahve Arası
2. Oturum – Konjenital Trombosit Fonksiyon Bozuklukları Oturumu	
Oturum Başkanları: Dr. Kamuran Karaman, Dr. Güçhan Alanoğlu	
16.00-16.20	Bernard Soluier Sendromu Dr. Alper Özcan
16.20-16.40	Glanzman Trombastenisi Dr. Alper Özcan
16.40-17.00	Trombosit Depo Havuzu Eksiklikleri Dr. Şengül Yerlikaya

18 Nisan 2025, Cuma – 2. Gün

3. Oturum – İnhibitörsüz Hemofilide Kanama Tedavisi Oturumu	
Oturum Başkanları: Dr. Cengiz Demir, Dr. Mehmet Dağlı	
09.00-09.25	Kılavuzlar Eşliğinde Hemofili A'da Kanama Tedavisi Nasıl Olmalı? Dr. Mehmet Can Uğur
09.25-09.50	Kılavuzlar Eşliğinde Hemofili B Kanama Tedavisi Nasıl Olmalı? Dr. Abdullah Karakuş

BİLİMSEL PROGRAM

18 Nisan 2025, Cuma – 2. Gün

4. Oturum – İnhibitörsüz Hemofilide Profilaksi Tedavisi Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Şebnem İzmir Güner, Dr. Murat Albayrak

09.50-10.15	Kılavuzlar Eşliğinde Hemofili A Profilaksi Nasıl Olmalı? Dr. Aslı Odabaşı
10.15-10.40	Kılavuzlar Eşliğinde Hemofili B Profilaksi Nasıl Olmalı? Dr. Aslı Kum
10.40-11.00	Kahve Arası

5. Oturum – İnhibitörlü Hemofili Tedavi ve Profilaksi Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Fevzi Altuntaş, Dr. Sibel Hacıoğlu, Dr. Sinan Demircioğlu

11.00-11.20	Hemofilide İnhibitör Gelişimi Patogenezi Dr. Veysel Gök
11.20-11.40	İnhibitörlü Hemofili A/B Hastasında Kanama Tedavisi Dr. Mahmut Bakır Koyuncu
11.40-12.00	İnhibitörlü Hemofili A/B Hastasında Profilaksi Tedavisi Dr. Serhat Çelik
12.00-13.30	Öğle Yemeği

6. Oturum – Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktörler

Oturum Başkanları: Dr. Mehmet Sönmez, Dr. Aydan Akdeniz

13.30-13.50	Hemofili A'da Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktörler Dr. Vedat Aslan
13.50-14.10	Hemofili B'de Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktörler Dr. Ayşe Uysal

7. Oturum – Faktör Dışı Tedaviler Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. İlhami Kiki, Dr. Cengiz Ceylan

14.10-14.30	Bispesifik Humanize Monoklonal Antikorlar Dr. Sinan Akbayram
14.30-14.50	Antitrombini Azaltmaya Yönelik Tedaviler Dr. Abdülkadir Şahin
14.50-15.10	Aktive PC'nin Blokajına Yönelik Yaklaşım Dr. Serhat Sayın
15.10-15.30	Kahve Arası

BİLİMSEL PROGRAM

18 Nisan 2025, Cuma – 2. Gün

8. Oturum – Hemofilide Gen Tedavisi

Oturum Başkanları: Dr. Vahap Okan, Dr. Abdülkadir Baştürk

15.30-15.50 Hemofili A'da Gen Tedavisi
Dr. Hasan Mücahit Özbaş

15.50-16.10 Hemofili B'de Gen Tedavisi
Dr. İbrahim Halil Açar

9. Oturum – Von Willebrand Hastalığı Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Mehmet Ali Uçar, Dr. Ali İhsan Gemici

16.10-16.20 Von Willebrand Hastalığı Tanısı
Dr. Özlem Beyler

16.20-16.40 Von Willebrand Hastalığı Kanama Tedavisi
Dr. Mehmet Bakırtaş

16.40-17.00 Von Willebrand Hastalığı Cerrahi Profilaksi
Dr. Emel İşleyen

19 Nisan 2025, Cumartesi – 3. Gün

10. Oturum – Nadir Faktör Eksiklikleri Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Hasan Kaya, Dr. Gül İlhan, Dr. Emin Kaya

09.00-09.20 Faktör X eksikliği: Tedavi, Profilaksi ve Cerrahi Hazırlık
Dr. Sultan Aydın

09.20-09.40 Faktör VII eksikliği: Tedavi, Profilaksi ve Cerrahi Hazırlık
Dr. Murat Kaçmaz

09.40-10.00 Afibrinogenemide: Tedavi, Profilaksi ve Cerrahi Hazırlık
Dr. Ali Doğan

10.00-10.10 Kahve Arası

11. Oturum – Hemofilide Eklem Sağlığı

Oturum Başkanları: Dr. İlhami Berber, Dr. Sinan Akbayram

10.20-10.40 Hemofilik Artropati
Dr. Defne Ay Tuncel

10.40-11.00 Hemofilik Artropati de Tedavi Seçenekleri
Dr. Ünal Ataş

11.00-11.20 Hemofilik Artropati Rehabilitasyonu
Dr. Necati Muhammed Tat



BİLİMSEL PROGRAM

19 Nisan 2025, Cumartesi – 3. Gün

12. Oturum – Hemostaz Testlerinin Değerlendirilmesi

Oturum Başkanları: Dr. Burhan Turgut, Dr. Düzgün Özatlı

11.20-11.40 Primer Hemostaz Testlerinin Değerlendirilmesi
Dr. Mehmet Baysal

11.40-12.00 Sekonder Hemostaz Testlerinin Değerlendirilmesi
Dr. Derya Şahin

12.00 -13.30 Öğle Yemeği

13. Oturum – Tromboz Fiziopatolojisi Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Bülent Eser, Dr. Mehmet Sinan Dal, Dr. Anıl Tombak

13.30-13.50 Tromboz Fiziopatolojisi
Dr. Elif Ümit

13.50-14.10 VTE'de Predispoze ve Prognostik Faktörler
Dr. Rafiye Çiftçiler

14.10-14.30 Neutrophil Extracellular Traps (NETs) ve Tromboz ilişkisi; İmmunotromboz
Dr. Zeynep Tuğba Güven

14.30-14.50 Kahve Arası

14. Oturum – Venöz Tromboemboli (VTE) Tedavi Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Şehmus Ertop, Dr. Gürsel Güneş, Dr. Ahmet Faik Öner

14.50-15.10 Venöz Tromboemboli Tedavisi Nasıl Yapılır? Ne Kadar Süre?
Dr. Samet Yaman

15.10-15.30 VTE'de Risk Faktörlerine Göre Profilaksi Kararı; Kime, Ne Kadar Süre?
Dr. Can Özlü

15.30-15.50 Kanser ilişkili Tromboz
Dr. Tahir Darçın

15.50-16.00 Kahve Arası

15. Oturum – Antikoagulan Tedaviler

Oturum Başkanları: Dr. Yusuf Bilen, Dr. Orhan Kemal Yücel

16.00-16.30 Oral Antikoagulanlar
Dr. Soykan Biçim

16.30-17.00 Parenteral Antikoagulanlar
Dr. Zeynep Hatice Dikici

BİLİMSEL PROGRAM

19 Nisan 2025, Cumartesi – 3. Gün

16. Oturum – Akılcı İlaç Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Ömer Ekinci

17.00-17.30 Akılcı İlaç Kullanımı - **Dr. Ömer Candar**

Sözel Bildiriler Oturumu

Oturum Başkanları: Dr. Sinan Demircioğlu

17.30-17.40 Üriner Sistem Kanaması Olan İnhibitörlü Hemofili A Hastasının Tedavisinde Bypass Edici Ajanların Değişimli Kullanımı: Rekombinant Faktör VIIa ve Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi ile Başarılı Bir Olgu Sunumu
Dr. Ali Doğan

17.50-18.00 3 Farklı Hemofili Hastasına 3 Farklı Cerrahi Prosedür
Dr. Ayşe Şimşek

18.00-18.10 Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktör VIII Etkinliğinin Değerlendirilmesi
Dr. Melis Gül Gülsar Çaycı

18.10-18.20 Edinsel Faktör 5 Eksikliği
Dr. Mahmut Savanoğlu



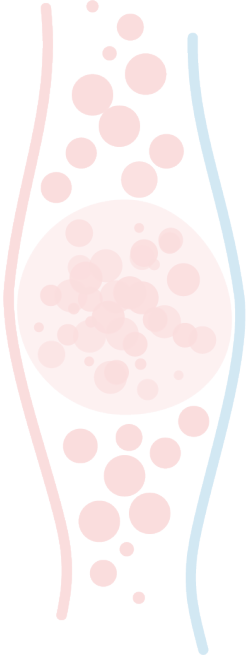
İÇİNDEKİLER

Sözlü Bildiriler

OP-01. Üriner Sistem Kanaması Olan İnhibitörlü Hemofili A Hastasının Tedavisinde Bypass Edici Ajanların Değişimli Kullanımı: Rekombinant Faktör VIIa ve Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi ile Başarılı Bir Olgu Sunumu Gökhan Aydeniz ^{1*} , Ali Doğan ²	2
OP-02. Üç Farklı Hemofili A Hastasına Üç Farklı Cerrahi Prosedür Ayşe Şimşek ^{1*} , Gürcan Şimşek ²	3
OP-03. Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktör VIII Etkinliğinin Değerlendirilmesi Melis Gülsar Çaycı ^{1*} , Sinan Demircioğlu ²	4
OP-04. Edinsel Faktör 5 Eksikliği (Parahemofili) Mahmut Savanoğlu	5
Konuşma Metinleri	
KM-01. Kılavuzlar Eşliğinde Hemofili A Profilaksisi Aslı Odabaşı	7
KM-02. Hemofili B’de Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktörler Ayşe Uysal	8
KM-03. Von Willebrand Hastalığı Kanama Tedavisi Mehmet Bakırtaş	10
KM-04. Von Willebrand Hastalığı Cerrahi Profilaksi Emel İşleyen	13
KM-05. Afibrinojeneminin Klinik Özellikleri, Patofizyolojisi ve Güncel Tedavi Yaklaşımları Ali Doğan	14
KM-06. Aktive Protein C ‘nin Blokajına Yönelik Yaklaşım Serhat Sayın	16
KM-07. Hemofilide İnhibitör Gelişimi: Patogenez, Risk Faktörleri ve Klinik Yaklaşımlar Veysel Gök	18
KM-08. Erişkinlerde Güncel ITP Tedavisi Kübra Yel Uygun	20
KM-09. Hemofilik Artropatide Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Necati Muhammed Tat	23
KM-10. Antitrombini Azaltmaya Yönelik Tedaviler. Abdülkadir Şahin	24
KM-11. Venöz Tromboemboli Tedavisi Nasıl Yapılır? Ne Kadar Süre? Samet Yaman	27
KM-12. Oral Antikoagülanlar Soykan Biçim	29



SÖZLÜ BİLDİRİLER



HEMOSTAZ VE TROMBOZ DERNEĞİ

OP-01. Üriner Sistem Kanaması Olan İnhibitörlü Hemofili A Hastasının Tedavisinde Bypass Edici Ajanların Değişimli Kullanımı: Rekombinant Faktör VIIa ve Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi ile Başarılı Bir Olgu Sunumu

Gökhan Aydeniz^{1*}, Ali Doğan²

¹Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Van

²Van Yüzyüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

Giriş ve Amaç: Hemofili A, X'e bağlı resesif geçiş gösteren ve faktör VIII eksikliği ile karakterize bir koagülasyon bozukluğudur. Hastalığın tedavisinde faktör VIII replasmanı temel yaklaşım olmakla birlikte, hastaların yaklaşık %25-30'unda nötralizan antikorlar (inhibitör) gelişebilmektedir. İnhibitör varlığı, standart faktör VIII tedavisinin etkinliğini azaltarak kanama yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu durumda, pıhtılaşma kaskadını alternatif yollarla aktive eden bypass edici ajanlar olarak adlandırılan rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) ve aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) gibi tedaviler kullanılmaktadır. Bu sunumda, inhibitörlü hemofili A tanılı bir olguda üriner sistem kanamasının bypass edici ajanlarla yönetimi tartışılacaktır.

Olgu: 23 yaşında erkek hasta, çocukluk çağından itibaren hemofili A ile takip edilirken son üç yıldır inhibitör pozitif olan hasta idrarından kan gelme şikayetiyle başvurdu. İnhibitör pozitif olduğu bilinen hasta üriner sistem kanaması tanısıyla hematoloji servisine yatırıldı. Yatış laboratuvar parametreleri: Hemoglobin 12,3 gr/dl, lökosit 7900 mcL, trombosit 234000 mcL, aPTT 94,2 sn, PT 10,1 sn, INR 0,84; üriner sistem USG'de patoloji rastlanmadı. Dört ay önceki faktör VIII düzeyi %0,6 ve inhibitör titresi yüksek (5,6 Bethesda Ünitesi) olan hastada, standart faktör VIII tedavisinin etkisiz olacağı öngörüldü. Bu nedenle, akut kanama yönetimi için rFVIIa tedavisi başlandı. rFVIIa günlük doz sayısı aralığı (3-7) ve doz miktarı aralığı (2-5) mg toplam 13 gün verildi ve kanama kontrolü tam olarak sağlanamadı. Devamında altı gün rFVIIa 3x5 mg + aPCC 2x3000 IU verildi. Böylelikle kombine olarak dönüşümlü verilen bypass edici ajanlarla kanama kontrolü sağlandı. aPTT 38,4 sn, PT 14 sn, INR 1,08 ve hemoglobin 13,4 gr/dl olarak saptandı. Hasta aPCC profilaksisi ile taburcu edildi.

Tartışma ve Sonuç: İnhibitörlü hemofili A hastalarında akut kanama yönetimi, hekimler için önemli bir tedavi zorluğu oluşturmaktadır. Bu olguda, üriner sistem kanamasının kontrolü için öncelikle rFVIIa monoterapisi uygulandı, ancak yetersiz yanıt alınması üzerine aPCC ile kombinasyon tedavisine geçildi. Bypass edici ajanların değişimli kullanımı, özellikle monoterapiye dirençli kanamalarda etkili bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yaklaşım, pıhtılaşma kaskadının farklı basamaklarını hedefleyerek sinerjistik bir etki sağlayabilmektedir. Ancak, bypass edici ajanların uzun süreli veya yüksek doz kullanımı, tromboembolik olaylar gibi ciddi yan etkilerle ilişkilendirilebilmektedir. Olgumuzda tromboembolik olay görülmedi. İnhibitörlü hemofili A hastalarında akut kanama yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri gerektirmektedir. Bu olgu, rFVIIa ve aPCC'nin değişimli kullanımının, dirençli kanamaların kontrolünde etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Ancak, tedavinin yan etki profili ve maliyet etkinliği göz önüne alındığında hasta bazında karar verilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: aPCC; hemofili A; inhibitör; rFVIIa

Kaynaklar

1. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Eur J Haematol 2019; 102:111.
2. Chaireti R, Soutari N, Holmström M, et al. Global Hemostatic Methods to Tailor Treatment With Bypassing Agents in Hemophilia A With Inhibitors- A Single-Center, Pilot Study. Clin Appl Thromb Hemost. 2024 Jul 25;30:10760296241260053.
3. Livnat T, Sehgal A, Qian K, et al. Thrombin generation in plasma of patients with haemophilia A and B with inhibitors: Effects of bypassing agents and antithrombin reduction. Blood Cells Mol Dis. 2020 May;82:102416.

OP-02. Üç Farklı Hemofili A Hastasına Üç Farklı Cerrahi Prosedür

Ayşe Şimşek^{1*}, Gürcan Şimşek²

¹Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

²Konya Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Giriş ve Amaç: Hemofili A hastalığı X'e bağlı resesif kalıttır ve Hemofili A yaklaşık 5.000-10.000 erkek doğumunda bir olarak görülür. Ağır Hemofili A'da faktör 8 düzeyi % 1'in altındadır. Orta hemofili A'da % 1-5 arasında ve hafif Hemofili A'da %5-50 arasındadır. Hemofili hastalarında cerrahi öncesinde inhibitör düzeyi bakılmalıdır. Operasyon haftanın ilk günlerine ve mümkünse ilk vaka olarak planlanmalı ve cerrahi öncesinde hastanede yeterli miktarda faktör bulunup bulunmadığı kontrol edilmelidir.

Olgular

	Faktör Düzeyi (%)	Cerrahi İşlem	Major/Minör
Vaka 1	0,4	Sünnet	Major
Vaka 2	0,3	Sünnet	Major
Vaka 3	4,1	Adenotonsillektomi	Major

Vaka 1: 6 yaşında hasta, ağır hemofili A tanılı sünnet olmak için başvurdu. 18 kg haftada 2 gün 1000 IU uzatılmış yarı ömürlü bir ürünle profilaksisi alıyor. UYÖ ürünlerle ilgili bilgi cerrahi gerçek yaşam verisi kısıtlıdır. Bu nedenle standart yarı ömürlü ürünle İzmir Protokolü ile cerrahi planlandı. Cerrahi olacağı gün hastaya transamin başlandı ve cerrahiden yarım saat önce faktörü yapıldı ve ilk gün 50 den diğer 2 gün 30 dan olacak şekilde faktörü verildi, transamin toplamda 4 gün aldı.

Vaka 2: 8 yaşında hasta, ağır Hemofili A tanılı hasta sünnet olmak için başvurdu. Hastamız 32 kg idi ve haftada 2 gün 2000 IU UYÖ faktör 8 preparatı ile profilaksi almakta idi. Cerrahiden önceki gün normal profilaksi dozunu alan hastaya cerrahi yapacağımız gün transamin başladık ve işlemiden yarım saat önce faktörünü yaptık. Dört gün sonra taburcu oldu. Profilaksi gününde faktörünü aldı. Yani 2 profilaksi arasında sadece tek doz faktör enjeksiyonu yapıldı.

Vaka 3: 5 yaşında hasta APTT uzunluğu araştırılırken Faktör 8 düzeyinin % 4,1 olmasıyla orta Hemofili A tanısı aldı. Kanama olmadığı için profilaksi verilmedi. Adenotonsillektomi planlanan hastaya transamin 3x10 mg/kg başlandı. İşlemden 45 dk önce 19 kg olan hastaya 1000 IU IV UYÖ faktör 8 verildi. Cerrahiden 12 saat sonra ve son dozdan 24 saat sonra olmak üzere 3 doz faktör verilerek çok kanamalı major cerrahi işlemi gerçekleştirdik. Yatış kanama takibi açısından 4 güne uzatıldı.

Sonuç: Hemofili A'da cerrahi prosedür ve uygulanan faktör dozları ve sıklığı UYÖ faktörlerin kullanılmaya başlamasıyla büyük oranda değişecektir. Mevcut klavuzlar SYÖ faktörlere benzer şekilde cerrahi prosedür önerse de gerçek yaşam verilerinin artmasıyla uygulanan doz sıklığı ve günü azalacaktır.

EAHAD 2025 'de Eyüpoğlu ve arkadaşlarının posterinde 6 Hemofili A tanılı hastaya toplamda 8 major cerrahi yapılmış ve tek doz UYÖ faktör kullanılmıştır. Hastalara 5 gün transamin verilmiştir. Komplikasyonsuz cerrahi işlemler tamamlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, cerrahi, sünnet

OP-03. Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktör VIII Etkinliğinin Değerlendirilmesi**Melis Gülsar Çaycı^{1*}, Sinan Demircioğlu²**¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya Türkiye² Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya Türkiye

Giriş: Hemofili A'da profilaksi tedavisi, kanama öyküsü veya cerrahi girişim planı bulunmasa dahi, hastaların yaşam kalitesinin korunması amacıyla düzenli faktör uygulamasını içeren bir yaklaşımdır. Bu tedavi yöntemi, kronik artropati gelişimini önlemek, hastaların fonksiyonel bağımsızlığını artırmak ve mortalite ile morbiditeyi azaltmak için uygulanmaktadır (1). İlk geliştirilen kısa etkili faktör replasman tedavileri, sık intravenöz enjeksiyon gerektirdiğinden hastalar için hem zahmetli hem de maliyetli bir süreç oluşturmaktadır. Bu durum, dünya genelinde birçok hastanın tedaviye uyum göstermesini zorlaştırmaktadır (2). Bu dezavantajları gidermek amacıyla, son yıllarda emforoktokog alfa, rurioktokog alfa pegol ve turoktokog alfa pegol gibi uzatılmış yarı ömürlü Faktör VIII ürünleri geliştirilmiştir. Bu yeni nesil faktör replasmanları, daha uzun yarı ömürleri sayesinde, kısa etkili faktörlere kıyasla daha az enjeksiyon gerektirir. Bu özellikleri ile kanamaya karşı daha etkili bir koruma sağlamakta, hasta uyumunu artırmakta ve genel yaşam kalitesini iyileştirmektedir (3). Bu çalışma da uzatılmış etkili faktör 8 tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Polikliniğinde Takipli uzatılmış yarı ömürlü Faktör VIII kullanan Hemofili A hastaları dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, tedavi bilgileri, kanama sıklıkları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 7 hemofili A hastasının yaş ortalaması 37 olarak hesaplandı. Hastaların 2'si haftada 1 gün, 5'i haftada 2 gün uzun etkili faktör kullanmaktaydı. Hedeflenen doz ortalaması 4100 U olup, bireysel farklılıklar gözlemlendi. Hastaların medyan faktör düzeyi % 0,7 (0,1-1,4) olarak saptandı. Çalışmaya katılan hiçbir hastada faktöre karşı inhibitör gelişimi tespit edilmedi. Uzun etkili faktör kullanım süresi ortalama 8,5 ay olarak saptandı. Tedavi sonrası yıllık kanama medyanı 0 olup, uzun etkili faktör kullanımından önce hastaların yıllık kanama sayısı ortalama 14,7 (medyan: 10) olarak hesaplandı. Uzun etkili faktör kullanımının ilaca uyumu artırdığı tüm hastalar tarafından beyan edildi. Çalışmada 3 farklı uzun etkili faktör kullanıldı. Üçü arasında etkinlik farkı bulunmadı.

Sorular / Hasta No	1	2	3	5	6	7	8
Demografik Özellik	55 / E	29 / E	20 / E	28 / E	49 / E	21 / E	59 / E
İlaç Kullanma Sıklığı	HAFTADA 1	HAFTADA 1	HAFTADA 2	HAFTADA 2	HAFTADA 2	HAFTADA 2	HAFTADA 2
İlaçın Haftalık Dozu	3500 U	4500 U	4500 U	4500 U	4500 U	3000 U	4500 U
İlaç Kullanım Süresi	9 AY	12 AY	24 AY	1 AY	6 AY	1 AY	7 AY
İlaç Sonrası Geçirdiği Kanama Sayısı	0	0	0	0	0	0	0
İlaç Öncesi Yılda Geçirdiği Kanama Sayısı	10	2	24	24	2	5	36
Yeni İlaça Uyumu*	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3
Eski İlaça Uyumu*	2+	1+	3+	3+	2+	3+	2
Uyum Artışı*	VAR	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK	VAR
Hedef Eklemler	Sağ Diz, Kalça	Sol Dirsek, Sağ Ayak Bil.	Sol Omuz	Sol Diz	Sol Ayak Bileği	Sağ Diz, Sol Dirsek	Sol Diz
Major Kanama İle Hastane Yatışı	30 Yıl Önce	YOK	VAR	YOK	2018		YOK
Faktör Düzeyi**	% 0.1	% 0.7	% 1.4	% 0.6	% 0.6	% 1.9	%4.1
Inhibitör Düzeyi***	0.05 NBU	0.10 NBU	0.10 NBU	0.10 NBU	0.05 NBU	0.05 NBU	0.10 NBU
*Hastaların ilaç uyumu : İlacımı hiç aksatmam 3+, Arada bir aksatırım 2+, Arada bir alırım 1+							
**Hastanemiz laboratuvarında FVIII clotting düzeyi birimi "%" olup referans aralığı 50-150'dir.							
***Hastanemiz FVIII inhibitör testi birimi "NBU" olup referans aralığı 0-0.5'dir.							

Tartışma: Bu bulgular, uzun etkili faktör kullanımının hemofili A hastalarında kanama sıklığını azaltmada etkili olabileceğini ve ilaca uyumu artırabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Mancuso, M. E., Mahlangu, J. N., & Pipe, S. W. (2021). The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. *Lancet (London, England)*, 397(10274), 630–640. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32722-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32722-7)
2. Khair, K., Mazzucconi, M. G., Parra, R., Santagostino, E., Tsakiris, D. A., Hermans, C., Oldenburg, J., Spotts, G., Steinitz-Trost, K., & Gringeri, A. (2018). Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 24(1), 85–96. <https://doi.org/10.1111/hae.13361>
3. Abdelgawad, H. A. H., Foster, R., & Otto, M. (2024). Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A. *Blood reviews*, 64, 101164. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101164>
4. Alcedo Andrade, P. E., Mannucci, P. M., & Kessler, C. M. (2024). Emicizumab: the hemophilia A game-changer. *Haematologica*, 109(5), 1334–1347. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282099>

OP-04. Edinsel Faktör 5 Eksikliği (Parahemofili)

Mahmut Savanoğlu

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Geç yaşta spontan intrakranial kanama ve koagülasyon bozukluğu ile başvuran hastaların faktör eksiklikleri dikkate alınması ve serum faktör seviyelerin tespit edilmesi, sekonder nedenlere bağlı eksiklikleri atlanmaması amaçlanmıştır.

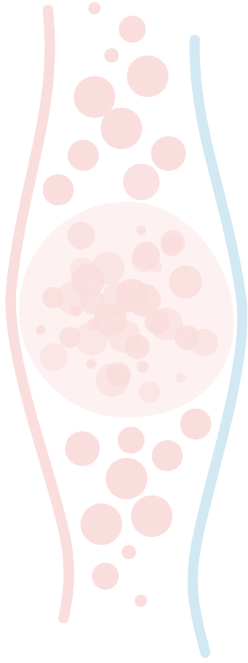
Yöntem: Protrombin zamanı (PT) / Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), Faktör V, Faktör VIII, Faktör X ve Faktör II ölçümleri.

Bulgular: 75 yaş erkek hasta bilinç bulanıklığı, ve yüzünde kayma şikayetleri ile acil servise başvurusu nedeniyle yapılan kranial görüntüleme sonucunda spontan intrakranial kanama tespit edilmesi üzerine yoğun bakım ünitesine takibe alınmıştır. Takibinde APTT: 134 ve INR: 4.9 saptanması üzerine geçmiş kan tahlilleri incelendiğinde 2023 e ait benzer sonuçlar saptanmıştır. Hastanın özgeçmişinde kanama hikayesi yok ancak küçük boyutta travmalarda kanamanın geç durduğu ifade etmektedir. Acil servise başvurusu sırasında ve yoğun bakım ünitesinde Taze Donmuş Plazma (TDP) replasmanları yapılması nedeniyle Faktör 8,10, 7 ve 9 normal saptanmıştır. Faktör 5 ise tespit edilememiştir.

Sonuç: Faktör 5 eksikliği (parahemofili) nadir görülen konjenital yada edinsel olarak karşımıza çıkabilmekle birlikte geç yaşta daha önce önemslenmeyecek semptomlarla birlikte ciddi ve hayatı tehdit eden kanmalarla karşımıza çıkabilmektedir. Tedavisi TDP replasmanı veya Rekombinant Faktör 7a (rFVIIa).

Anahtar Kelimeler: Faktör 5 eksikliği, Taze Donmuş Plazma (TDP), Spontan intrakranial kanama

KONUŞMA METİNLERİ



HEMOSTAZ
VE
TROMBOZ
DERNEĞİ

KM-01. Kılavuzlar Eşliğinde Hemofili A Profilaksisi

Ash Odabaşı

Ordu Devlet Hastanesi; Ordu

Hemofili, faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğudur. Eklem içi ve kas içi kanamalarla kendini gösteren bir hastalıktır. Faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak adlandırılır. Hemofili A yaklaşık 5.000-10.000 erkek doğumunda bir olarak görülürken, sıklığı Hemofili B'ye göre 5-6 kat daha fazladır. Tüm hemofiliklerin %85'ini Hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinde temel tedavi yaklaşımı, eksik olan faktörün yerine konmasıdır. Yerine koyma ya kanadıkça tedavi ya da kanama ataklarının oluşmasını önlemek amaçlı koruma tedavisi olarak yapılır. Koruma tedavisinin önemi hemofilik çocuklarda ("The Joint Outcome Study" ve ESPRIT çalışmaları) ve erişkinlerde (SPINART ve POTTER çalışmaları) randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Tüm ağır hemofili hastaları ve sık kanama atağı geçiren orta hemofili hastaları için faktör konsantreleri ile düzenli koruma tedavisi temel yaklaşımdır. Kanadıkça tedavi, bir uzun dönem tedavi seçeneği olarak değerlendirilmemelidir. Çocukluk çağında önerilen koruma tedavisinin başlama koşulları, erişkin dönemdekine göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Toplumdaki sosyal durumuna bağlı olarak fiziksel aktivitenin değişmesi ve özellikle ileri yaşlarda görülme sıklığı artan yaşlanmaya bağlı ek hastalıklar nedeniyle koruma tedavisinin planlaması çeşitli özellikler gerektirmektedir. Çocuklardakinin aksine erişkinlerde tek başına faktör düzeyi, koruma tedavisine başlamak için mutlak endikasyon olarak kabul edilmemektedir. Sık kanayan (ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan) ya da hedef eklem gelişen hastalarda faktör düzeyine bakılmaksızın koruma tedavisi önerilir. Birincil koruma tedavisi ile erişkin yaşa gelen hastalarda eklem sağlığının, yaşam kalitesinin, ruhsal sağlığın, sosyal yaşama uyumun ve ekonomik üretkenliğin devamlılığının sağlanabilmesi için koruma tedavisinin ömür boyu sürdürülmesi önerilmektedir. Yaşamı tehdit eden veya majör kanaması olan, hedef eklem geliştiren hemofili A tanılı ergen ve genç erişkinlerde koruma tedavisine haftada üç gün veya iki günde bir 1000 IU (yaklaşık 15 IU/kg); orta yaş ve üzeri (≥ 45 yaş) hemofili hastalarında ise haftada üç gün veya gün aşırı 500 IU- 1000 IU (10-15 IU/kg) FVIII ile başlanması, daha sonra kanama kliniğine göre (ve gerekirse yarı ömür ve/veya faktör dip düzey ölçümleri ile) 3-6 ayda bir doz ayarı yapılması önerilmektedir. Kanama kliniği ağır olmayan ancak sık kanama nedeniyle (ayda ≥ 3) günlük aktivitesi etkilenen hastalarda ise koruma tedavisine haftada bir 2000 IU (30 IU/kg) FVIII ile başlanarak takip eden aylarda kanama sıklığı temelinde gerekirse haftada 2 veya 3 gün 1000-1500 IU'ye çıkılması denenebilir. Erişkinin koruma tedavisinde her iki faktör türü (rekombinant, plazma kaynaklı) kullanılabilir. Koruma tedavisine rağmen kanama sıklığının arttığı durumlarda inhibitör taraması da yapılmalıdır. Özellikle cerrahi uygulamalar ve/veya araya giren kanamalar nedeniyle yüksek doz faktör kullanımını takip eden dönemlerde inhibitör açısından dikkatli olunmalıdır. Düzenli koruma tedavisi alan hastaların her 6 ayda bir inhibitör gelişimi ve viral bulaş (özellikle plazma kaynaklı faktör kullanan hastalar için) açısından taranması önerilmektedir. Ayrıca ön planda eklem kanamaları nedeni ile uzun süreli koruma tedavisi alan hastalarda indeks eklem ve indeks eklem dışında etkilenmiş eklemelerin yılda bir kez MR ile görüntülenmesi artroz gelişiminin takibi açısından önerilmektedir. WFH, ağır hemofili veya ağır kanama fenotipine sahip orta şiddette hemofilili hastaların profilaktik tedavi almalarını şiddetle tavsiye etmektedir. Faktör VIII konsantreleri başlıca iki gruptur:

1. Standart yarı ömürlü (SYÖ) FVIII, konsantreleri: İnsan plazmasından elde edilen viral inaktivasyon yöntemi uygulanmış plazma kaynaklı FVIII konsantreleri, genetik mühendislik ve rekombinant teknoloji ile elde edilen rekombinant FVIII konsantreleri
2. Uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) FVIII konsantreleri.

Hemofilide faktör replasmanı dışı tedavi seçenekleri de mevcuttur; emicizumab FVIII'in kofaktör fonksiyonunu taklit ederek FX aktivasyonu sağlar, inhibitörlü ve inhibitörsüz hemofili A'da onaylanan ilk FVIII mimetik ilaçtır. Ürün seçiminde özellikle ürün saflığı ve viral inaktivasyon bu noktada çok önemlidir. SYÖ rekombinant ve plazma kaynaklı faktör konsantrelerinin klinik etkililikleri birbirine benzer iken, uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) faktörler daha uzun etki süreli tedavi olanağı sağlar. Profilaksi, erken yaşta ve ilk eklem kanamasından önce başladığında, eklem sağlığını korumada en etkili yöntemdir. Hemofili hastalarının ihtiyaçlarını ve hedeflerini karşılamak ve uzun dönemde eklem sağlığını korumak için faktör replasmanı ile kişiselleştirilmiş profilaktik tedavi rejimleri önerilmektedir

KM-02. Hemofili B’de Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktörler**Ayşe Uysal***Fırat Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı*

Eksik faktörün yerine konması yani faktör replasman tedavileri hemofili tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Bu tedaviler kanadıkça (on-demand tedavi) ve profilaksi tedavisidir. Düzenli profilaktik tedavi faktör replasmanı, kanama ataklarında ve kanama ilişkili komplikasyonlarda önemli bir azalmayla ve sonuç olarak yaşam kalitesinde ve yaşam beklentisinde iyileşmeyle ilişkili olduğunu gösteren kanıtlara dayanarak, günümüzde halen en iyi tedavi metodudur. Faktör VIII’ in yarı ömrü 8-12 saat iken FIX’ in yarı ömrü 18 ila 34 saattir bu da hastaların standart yarı ömürlü faktörler ile profilaksi tedavisi için haftada 2-3 kez düzenli intravenöz infüzyonlara ihtiyaç duyulur. Hemofili B hastalarında profilaksi haftada 2-3 kez olmak üzere 15-30 IU/kg FIX uygulaması olarak önerilir Standart yarı ömürlü faktör konsantrlerinin kısa yarı ömrü nedeniyle, kanamayı önlemek için plazma faktör seviyelerini hedef eşik seviyesinin üzerinde tutmak için sık intravenöz uygulamalar gerekir ve bu da sık enjeksiyonları gerektirir. Sık doz/sık enjeksiyon gereksinimi ile hastanın uyumu azalır ve profilaksinin uygun kullanımı zorlaşır. Böylece kanama komplikasyonları artar. Yine bu hastalarda damar yolu da önemli bir problemdir. Bu sebeplerden dolayı etkinlik kaybı olmadan daha uzun tedavi aralıkları ile optimum profilaksinin uygulanmasını sağlayacak uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) faktörler geliştirilmiştir. UYÖ faktörler, faktörlerin biyolojik aktivitesinde ve güvenliğinde herhangi bir değişikliğe neden olmadan kimyasal değişiklikler veya faktör proteininin daha uzun yarı ömre sahip başka bir moleküle füzyonu gibi bazı yapısal değişiklikler yoluyla elde edilen faktörlerdir. Rekombinant faktörlerin farmakokinetiklerinin moleküler modifikasyonları yoluyla elde edilmişlerdir. Rekombinant koagülasyon faktörlerinin yarı ömrünü uzaması için periferik kanda proteolizin azalması, renal ve hepatik eliminasyonun azalması ve reseptör aracılı endositozun azalması yani faktörlerin klerensinin azaltılması için bazı metotlar kullanılmıştır. Bunlar; 1. PEGilasyon; Rekombinat faktörün polietilen glikole kovalent bağlanması, böylece klirens reseptörleriyle etkileşimi azaltmak 2. Füzyon; Faktörün hücre içi lizozomal degradasyonundan korumak ve klirensini geciktirmek için immünoglobulin G1 (IgG1) molekülünün parçalanmış kristalize edilebilir (Fc) kısmıyla entegre etmek veya faktörün ve rekombinant albümini birleştirerek endositozlanmış proteinleri hücre içi bozunma yolundan kurtarmak 3. Tek zincir teknoloji; FVIII’ in yarı ömrünü arttırmak için ağır ve hafif zincirlerin kovalent olarak bağlandığı yeni bir rekombinant tek zincirli FVIII oluşturmak.

Hemofili B’ de 3 UYÖ-rFIX ürünü faz 3 klinik çalışmalarını tamamlamıştır adölesan ve erişkin hastalar için onaylanmıştır.

1.Eftrenonacog alfa: İlk onaylanan UYÖ faktör IX olup faktör IX molekülü ile immünoglobulin G’ nin Fc reseptörünün füzyonu ile geliştirilmiştir. 2014 yılında FDA tarafından onaylandı. Yaklaşık 82 saat yarı ömrü mevcuttur.

2.Albutrepenonacog alfa: Faktör IX molekülünün albümin ile füzyonu ile geliştirilmiştir. Albümin 20 günden uzun bir yarı ömre sahiptir ve rekombinant FIX ile fleksibl bir bağlayıcı ile birleştirilmiştir. Albümin füzyonu ayrıca, molekülün boyutunu artırır ve böbrek filtrasyonunu azaltır. 2016 yılında FDA tarafından onaylandı. Ortalama yarı ömrü 102 saat ve standart FIX tedavisinden 4.3 kat daha uzun bir yarı ömre sahiptir.

3.Nonacog beta pegol (N9-GP): Glikopegylated rekombinant insan faktörü IX (rFIX) ürünü

40 kDa polietilen glikol (PEG)’ in, rFIX’ in aktivasyon peptidine kovalent olarak bağlanması ile elde edilir. Hücre kültürü ortamında Çin hamster yumurtalık hücre hattında üretilir 2017 yılında FDA tarafından onaylandı. Çalışmalarında ortalama yarı ömrü 107 saat saptanmış olup kanama ataklarının tedavisi için genel başarı oranı %92.2’ dir.

Sonuç olarak standart YÖF’ e göre yaklaşık 4-6 kat daha uzun yarı ömre sahip olan UYÖ faktörler haftada bir veya hatta iki haftada bir tedavilere geçilmesine olanak tanırken, diğer yandan enjeksiyon sıklığının azaltılmasını sağlar. Böylece tedaviye uyumun artmasına, hastanın yaşam kalitesinin büyük ölçüde iyileşmesine ve hemofili bakımının iyileşmesine katkı sağlarlar.

Kaynaklar

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
2. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. Expert Rev Hematol. 2018 Aug;11(8):673-683.
3. Ar MC, Balkan C, Kavaklı K. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. Turk J Haematol . 2019 Aug 2;36(3):141-154.
4. Chowdary P. Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice - Expectations, opportunities and challenges. Thromb Res . 2020 Dec;196:609-617.
5. Collins P, Chalmers E, P Chowdary P et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. Haemophilia . 2016 Jul;22(4):487-98.
6. Franchini M, Mannucci PM. The More Recent History of Hemophilia Treatment. Semin Thromb Hemost. 2022 Nov;48(8):904-910.
7. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013;369:2313-23
8. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. Blood. 2016;127(14):1761-1769.
9. Collins PW, Young G, Knobe K et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood. 2014;124(26):3880-6.

KM-03. Von Willebrand Hastalığı Kanama Tedavisi**Mehmet Bakırtas,*****T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. İsmail Fehmi Cümaloğlu Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Tekirdağ.***

Von Willebrand hastalığı Doktor Erik Adolf von Willebrand tarafından 1926 yılında ailesinde tekrarlayan mukokutanöz kanama öyküsü olan, 3 kız kardeşinin kanama nedeni ile hayatını kaybettiği 5 yaşındaki bir kız çocuğunda psodohemofili olarak tanımlanmıştır.

VWH, Von willebrand faktörün kantitatif ve kalitatif eksikliği ile seyreden toplumda en sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. 1/100 ile 1/10.000 sıklıkta görülür. Otozomal olarak kalıtılır. Her iki cinsiyet benzer oranda etkilenmesine rağmen kadınlarda jinekolojik ve obstetrik kanamalar nedeniyle daha sık başvuru olur. Klinik tablosu kolay morarma, tekrarlayan burun kanaması, kolay morarma ve menorajiden gastrointestinal kanama, cerrahi sonrası kanama, intraoküler ve intraserebral kanamalara kadar oldukça heterojendir.

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz derneği sınıflandırmasına göre 3 tipi vardır. Tip 1 ve Tip 3 VWF kantitatif eksikliği, Tip 2 kalitatif eksikliği mevcuttur.

Tip1 VWH tüm olguların %75-80 oluşturur. Kantitatif VWF eksikliğidir. OD kalıtılır. Bu tipe neden olan birçok genetik defekt tanımlanmıştır. VWF nin kan düzeyi ortalama %50 oranında azalmıştır. Klinik olarak kanama şiddeti faktör düzeyi ile orantılıdır. Genellikle hafif-orta şiddette kanamalar görülür. VWF antijeni ve VWF:RCo aktivitesinde orantılı bir düşüklük mevcuttur. vWf:RcoF/ vWf:Ag> 0.7'dir. Kanama kliniğinden bağımsız olarak VWF-Ag <30 IU /dl, kanama öyküsü olan kişilerde VWF-Ag <50 IU /dl ve VWF-Ag 30-50 IU/dl olup aile öyküsü olanlar Tip 1 VWH kabul edilir.

Tip 1 C VWH, (Vicenza Varyantı) VWF klirensinin arttığı bir tiptir. Molekül salınımında defekt yoktur. Altta yatan missense mutasyon sonucu klirens artışı mevcuttur. VWF pp/VWF:Ag oranı artar. Ancak 2021 Uluslararası Hemostaz Tromboz Derneği (ISTH) kılavuzunda Tip1C VWH tanısı için VWFpp/VWF:Ag oranına bakılmasından daha çok DDAVP testi ile VWF artmış klirensinin tespit edilmesi önerilmektedir. Desmopressin testi uygulaması 1. saatte VWF antijeni düzeyi normal iken 4. saat VWF antijen düzeyi düşük olarak bulunur.

Tip 2A VWH, Dimerizasyon ve multimerizasyon bozukluğuna bağlı trombosit yüzeyindeki Gp1b reseptörüne bağlanma azalmıştır. Sıklıkla OD kalıtılır. Klinik olarak hafif-orta şiddette kanamalar görülür. VWF antijeni ve FVIII düzeyleri normal veya hafif azalmıştır. RCoF ve RİPA belirgin olarak azalmıştır. Rcof/vWF:Ag oranı <0.5 tir.

Tip 2B VWH, molekülün A1 bölgesindeki fonksiyon kazanımı sonucu vWF antijeni dolaşımdaki trombositlere herhangi bir uyarı olmadan kendiliğinden bağlanır ve in vivo trombosit agregatları oluşturmaya neden olur. Trombosit ve büyük multimer kompleksleri fagosite edilip dolaşımdan uzaklaştırıldığı için trombositopeni ve büyük multimerlerde azalma görülür. Düşük ristosetin konsantrasyonunda (0,6 mg/ml) aglütinasyon izlenir. OD ya da OR katılımla geçer. Klinik olarak hafif veya orta şiddette mukokutanöz kanamalar görülür. Kanamaların nedeni büyük multimerlerin kaybı ve trombositopenidir. Desmopressin testi ile trombositopeni derinleşir.

Tip 2M VWH, molekülün A1 bölgesindeki fonksiyon kaybı sonucu trombosit GP1b reseptörü ve A3 bölgesindeki mutasyon sonu kolajene bağlanma fonksiyonu bozulur. Klinik ve laboratuvar olarak Tip2A ya benzer ancak multimer analizi ile ayırım yapılır. Tip 2M'de multimer yapısı normaldir. Klinik olarak hafif veya orta şiddette mukokutanöz kanamalar görülür.

Tip 2N VWH, molekülün FVIII bağlanma bölgesi olan D'D3 bölgesindeki mutasyonlardan kaynaklanır. VWF antijeninin FVIII bağlanması azalmıştır. OR formu hemofili fenotipine benzer. vWF ve Rcof düzeyleri ile multimer dağılımı normal, F8 düzeyi düşüktür. Kanama semptomları hemofili A ya benzer. ISHT kılavuzu tip 2N VWH şüphelenilen hastalarda F8:C aktivitesi, VWF F8 bağlanma kapasitesi (VWF: F8) veya mümkünse genetik tetkik kullanılmasını önermektedir.

Tip 3 VWH. OR geçişli olup tüm VWH tanılı hastaların %5 oluşturur. Homozigotlarında VWF düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük, heterozigotlarda VWF düzeyi normal veya normalin alt sınırında olup genellikle asemptomatiklerdir. Klinik olarak şiddetli mukozal kanamalardan, aşırı adet kanamaları, cerrahi sonrası kanamalar ve hemofili benzeri kas-iskelet kanamaları görülür. VWF:Ag ve VWF:RCo genelde saptanamaz ya da aktivitesi <%3 altındadır. FVIII aktivitesi <%10 altındadır.

Semptom ağırlığını tanımlamak için kanama skorları geliştirilmiştir. ISTH BAT skoru: 'Bleeding Assesment Tool' en az üç kanama semptomuna sahip olmanın ve toplam skorun erkeklerde 4, kadınlarda 6'ın üzerinde olması VWH Tip1 için %98 spesifik, %69 sensitiftir. MCMDM-1 VWD skoru: Avrupa Tip1 VWH tanı ve tedavisi için moleküler ve klinik belirteçlerin kullanıldığı skrolama sistemidir. Menorajiye Spesifik Skorlar: PBAC Resimli Kanama Değerlendirme Tablosu PBAC skorunun ≥ 100 olması, ≥ 80 ml menstrüel kan kaybını ifade etmektedir. Çocuklar için de Pedyatrik Kanama Skoru (PKS) geliştirilmiştir.

Kanama tedavisi:

Desmopressin: Desmopressin endotelde Wiebel Palade cisimciklerinden VWF ve FVIII salınımına neden olur. En sık Tip 1 alt tipinde kullanılır. Tip 3 alt tipinde tedavide yeri yoktur. Tip 2B de kullanımı kontrendikedir, trombositopeniyi derinleştirir. Desmopressin testi infüzyondan 1. ve 4. saat sonra değerlendirme yapılır VWF ve FVIII düzeyi 4.saat sonunda ≥ 50 IU/dL ideal yanıtıdır. Epistaksis, diş çekimi ve yoğun adet kanaması durumlarında kullanımı uygundur. Majör operasyonlarda tek başına kullanımı önerilmez. 2 yaş altı ve arteriovasküler hastalığı olan 70 yaş üstü hastalarda kullanımı önerilmez. Nazal sprey formu, IV ve subkutan uygulama yolları mevcuttur. Nazal formu 50 kg altında 1 puf 150 mikrogram, 50 kg üstü 2 puf 300 mikrogram uygulanması önerilir. IV ve subkutan formları 0,3 µg/kg maksimum 20 µg olmak üzere 12-24 saatte bir uygulanabilir. Ancak tekrarlayan dozlarda endotelde VWF tükeneceği için tasiflaksi riski nedeni ile 3 dozdan sonra etkinliği azalır. Taşikardi, flushing, baş ağrısı, hiponatremi önemli yan etkileridir. Özellikle hipotonik sıvı verilen hastalarda hiponatremiye bağlı nöbet gelişebilir.

VWF/FVIII içeren faktör konsantreleri: DDAVP ile yeterli hemostaz yanıtı alınamayan, Tip 3 VWF hastaları, majör ve minör cerrahi girişimler öncesi ve esnasında kullanılır. Ülkemizde geri ödeme kapsamında olan VWF/FVIII konsantresi Haemate P'dir. vWF:Rco/FVIII:C oranı 2,4 tür. Tedavi dozu VWF düzeyine göre ayarlanır. Minör cerrahi işlemlerde 30-60 IU/kg, majör cerrahi işlemlerde 40-60 IU/kg yükleme dozunda uygulanır Minör cerrahi işlemlerde hedeflenen Vwf:RCo aktivitesi %50-70 ve FVIII:C %50-70 dir. Majör cerrahi işlemlerde bu hedefler %80-100 arasında olmalıdır. İdame doz her iki işlem içinde 20-40 IU/kg iken uygulama sıklığı ve süresi değişir. Plazma kaynaklı VWF/FVIII konsantreleri uygulanırken FVIII yarı ömrünün 2 kata kadar artacağı ve tromboz riski unutulmamalıdır. Cerrahi sonrası gereksiz uzatılan profilaksiler tromboz riskini artırabilir. Cerrahi sonrası tekrarlayan dozlarda VWF/FVIII ürünü alanlarda günlük FVIII düzey takibi yapılması önemlidir. FVIII düzeyinin cerrahi sonrası en az 3 gün takip edilmesi ve FVIII düzeyinin ≥ 50 IU, <150 IU/dl olmasına dikkat edilmelidir. Tromboz riski yüksek hastalarda profilaktik DMAH (enoksaparin) düşünülebilir.

Tip 3 VWH hastalarında, FVIII veya vWF'ye karşı inhibitör gelişme riski vardır. Bu hastalarda rekombinant aktive FVII kullanılabilir.

Rekombinant VWF (Vonicog alfa) konsantresi von Willebrand hastalığı tedavisinde kullanılan ilk ve tek rekombinant üründür. 8. Aralık 2015 yılında FDA onayı almıştır. Rekombinat ürün olması nedeni ile prion, viral ve plazma kaynaklı enfeksiyon bulaş riski düşüktür. Bu ürünün infüzyondan sonra FVIII artışı yavaş olacağı ve 6-8 saate pik yapacağı için elektif cerrahilerden 6-8 saat önce uygulanmalıdır. Acil cerrahi durumlarda ek FVIII infüzyonu yapılmalıdır. Plazma kaynaklı vWF/FVIII konsantrelerine kıyasla daha düşük tromboz riski vardır.

Antifibrinolitik İlaçlar (Traneksamik asit) özellikle mukozal kanamalarda etkilidir. Oral, intravenöz ve topikal kullanılabilir. Topikal formu diş cerrahisi ve mukozal kanamalarda kullanılır. Böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalı ve doz ayarı yapılmalıdır. Nedeni bilinmeyen hematüri, renal ve üretral kanamalarda ve göğüs cerrahisinde antifibrinolitik kullanımı önerilmez. Uygulama dozu diş çekimi ve minör cerrahi işlemlerde oral olarak 15-25 mg/kg günde 3-4 kez, IV olarak 10 mg/kg 8-12 saatte bir yavaş infüzyon olarak. Majör cerrahi işlemlerde günde 3-4 kez 1 gram, 10-15 mg/kg 8 saate bir yavaş infüzyon olarak uygulanır.

Östrojen-progesteron preparatları olarak kombine oral kontraseptiflerin ve levonorgestrel salımlı RAİ kullanımı önerilmektedir. Kombine oral kontraseptiflerin kullanım amacı VWF düzeyini arttırmak değil, endometrial kalınlığı düzenlemek, menstrüel ağrıları kontrol altına alarak NSAİİ kullanımdan kaçınmaktır. Levonorgestrel salımlı RAİ ile kapiller düzeyde tromboz artar ve endometrium ve spiral arteriol büyümesi baskılanarak menstrüel kan kaybı azalır.

Kriyopresipitat ve TDP: Kriyopresipitat ve TDP VWF içerdiği için faktör konsantrisine ulaşılamayan durumlarda kullanılabilir.

Özel durumlar: Gebelik ve postpartum dönem deneyimli bir ekip tarafından izlenmelidir. Desmopressin, VWF/FVIII konsantrileri ve traneksamik asit kullanılabilir. 28. ve 32-36.haftalarda VWF antijeni, FVIII düzeyi ve VWF:Rcof aktiviteyi ölçülmelidir. Tip 1 VWH hastalarının çoğunda VWF antijen düzeyi gebelik nedeni ile doğumda normale yaklaşabilir, ancak postpartum dönemde hızla düşebilir. Tip 2 ve Tip 3 VWH hastalarında ise bu fizyolojik artış genellikle olmaz, bu yüzden tedavi gereksinimi doğum öncesinde planlanmalıdır.

Gastrointestinal kanama ve anjiodisplazi durumu: Endoskopik tedaviler (Argon Plazma Koagülasyonu, Lazer, Koterizasyon), faktör konsantrileri kullanılır. Faktör konsantrisi hem profilaksi hem de kanama tedavisinde gereklidir. Hedef FVIII $\geq$ %50 olmalıdır. Bunun yanında beta blokörler, oktreotid, talidomid(VEGF inhibe ederek), lenalidomid, yüksek doz statin (80 mg/gün antianjiyojenik özellik) de kullanılabilir.

Profilaksi önerileri: Sık ve ağır kanaması olanlar (10 kez/yıl) (Hastaneye yatış, Hgb düzeyinde $\geq$ 2gr/dL düşüş, $\geq$ 2 ü'den fazla ES alımı), hayati risk yaratan kanama geçirenler (intrakraniyal, intraoküler, retroperitoneal, gastrointestinal sistem, kompartman sendromuna neden olan intramusküler kanamalar) ve son 12 aylık periyotta $\geq$ 5 kanama epizodu, aynı ekleme $\geq$ 3 hemartroz atağı ve anjiodisplazi ilişkili replasman tedavisi gerektiren $\geq$ 2 GİS kanama olan hastalara profilaksi tedavisi verilmesi düşünülür. Profilaksi tanımı en az 6 ay boyunca ve en az haftada bir kez olacak şekilde uygulanan tedavidir. Saf VWF içeren konsantriler tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Connell NT, Flood VH, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):301-325
2. James PD, Connell NT, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):280-300.
3. Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. Blood. 2013 Nov 28;122(23):3735-40
4. Sztukowska M, Gallinaro L, et al. Von Willebrand factor propeptide makes it easy to identify the shorter Von Willebrand factor survival in patients with type 1 and type Vicensa von Willebrand disease. Br J Haematol. 2008 Oct;143(1):107-14.
5. Gadisseur A, Hermans C, et al. Laboratory diagnosis and molecular classification of von Willebrand disease. Acta Haematol. 2009;121(2-3):71-84.
6. Laffan MA, Lester W, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014 Nov;167(4):453-65
7. Jordan et al. Bleeding assessment tools to predict von Willebrand disease: Utility of individual bleeding symptoms. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, Volume 4, Issue 1, 92 – 99
8. Augusto B, Federici, Claudine Mazurier, et al. Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study Blood (2004) 103 (6): 2032–2038.
9. Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. Blood Adv. 2019 Nov 12;3(21):3481-3487.
10. Sean Platten, Peter Baker, et al. Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of von Willebrand disease: A joint guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation and the British Society for Haematology. BJ HAEM Volume 204, Issue 5 May 2024 Pages 1714-1731
11. Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease. Expert Rev Hematol. 2016 Sep;9(9):825-30.
12. Auerswald G, Kreuz W. Haemate P/Humate-P for the treatment of von Willebrand disease: considerations for use and clinical experience. Haemophilia. 2008 Nov;14 Suppl 5:39-46.
13. Ragni MV, Machin N, et al. Von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. Haemophilia. 2016 May;22(3):397-402.

KM-04. Von Willebrand Hastalığı Cerrahi Profilaksi

Emel İşleyen

Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

VWH, birden fazla alt tipe sahip olması, bireysel hasta semptomlarının değişkenliği ve kılavuzlarda kanıt eksikliği nedeniyle cerrahi profilakside yönetimi zor olan bir bozukluktur. En sık kabul edilen tanımla, VWF aktivitesi <10 IU/dL ve/veya FVIII <20 IU/dL olan vakalar ağır VWH olarak değerlendirilir. Bu gruba genellikle Tip 3 ve sıklıkla Tip 2B ile Tip 2A hastalar girer. Tip 2B’de trombositopeni, Tip 2A’da ise multimer eksikliği nedeniyle kanama şiddeti artabilir.

Cerrahi işlemler öncesi VWH alt tipi, kanama öyküsü, desmopressin yanıtı, antikoagülan/antiagregan kullanımı gibi bireysel faktörler önemlidir. Cerrahi profilaksinin amacı, endojen VWF ve FVIII salınımını artırmak ya da konsantrlerle replasman sağlayarak, trombosit adezyonunu ve fibrin oluşumunu desteklemektir.

Sentetik DDAVP, Tip 1 hastalarda etkili olup plazma VWF ve FVIII seviyelerini 2-5 kat artırabilir. Ancak Tip 2B ve Tip 3 hastalarda kontrendikedir ve bu hastalarda ve DDAVP yanıtı olmayan hastalarda plazma kaynaklı VWF/FVIII konsantresi (örneğin Haemate P) tercih edilir. DDAVP; taşiflaksi, hiponatremi riski nedeni ile 3 günden fazla kullanılmamalıdır ve belirli hasta gruplarında (KAH, PAH, <2 yaş, nöbet öyküsü, artmış tromboz riski olanlar) kontrendikedir.

Cerrahi işlemler minör ve majör olarak ayrılır. Minör cerrahiler (meme/serviks biyopsileri, komplike diş çekimi, laparoskopi vb.) için hedef VWF ≥ 50 IU/dL’dir ve 1–5 gün süresince sürdürülmelidir. Traneksamik asit mutlaka tedaviye eklenmeli; ancak hematüri, böbrek yetmezliği veya tromboemboli riski olanlarda kullanılmamalıdır.

Majör cerrahilerde (karın içi, ortopedik, kardiyovasküler girişimler) ameliyat günü hedef VWF/FVIII ≥ 100 IU/dL; postoperatif en az 3 gün boyunca ≥ 50 IU/dL olmalıdır. Süre 5–7 güne uzayabilir. FVIII >150 IU/dL’den kaçınılmalı, tedavi bireyselleştirilmelidir.

Gebelikte, özellikle son trimesterde faktör seviyeleri izlenmeli, doğum gününde VWF/FVIII >100 IU/dL hedeflenmeli, postpartum dönemde traneksamik asit ≥ 7 gün önerilmelidir. DDAVP yeterli değilse Haemate P kullanılmalı; epidural kateter süresince VWF >50 IU/dL korunmalıdır.

Kaynaklar

1. de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin ME, Eikenboom J, de Goede-Bolder A, Laros-van Gorkom BA, Meijer K, Hamulyák K, Nijziel MR, Fijnvandraat K, Leebeek FW; WiN study group. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2012 Oct;108(4):683-92. doi: 10.1160/TH12-04-0244. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22918553.
2. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J; European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2013 May;98(5):667-74. doi: 10.3324/haematol.2012.077263. PMID: 23633542; PMCID: PMC3640108.
3. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, Friedman KD, Haberichter SL, Bellissimo DB, Udani RA, Dasgupta M, Hoffmann RG, Ragni MV, Shapiro AD, Lusher JM, Lentz SR, Abshire TC, Leissinger C, Hoots WK, Manco-Johnson MJ, Gruppo RA, Boggio LN, Montgomery KT, Goodeve AC, James PD, Lillicrap D, Peake IR, Montgomery RR. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2481-8. doi: 10.1182/blood-2015-10-673681. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26862110; PMCID: PMC4874228.
4. Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2019 Nov;187(4):418-430. doi: 10.1111/bjh.16186. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31498884; PMCID: PMC6899759.
5. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021 Jan 12;5(1):301-325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264. PMID: 33570647; PMCID: PMC7805326.
6. Management of von Willebrand disease. Recommendations of the Hemostasis Group of the Polish Society of Hematology and Transfusiology (2022), DOI:10.5603/JTM.2022.0009

KM-05. Afibrinojeneminin Klinik Özellikleri, Patofizyolojisi ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

Ali Doğan

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

Afibrinojenemi, kalıtsal bir koagülasyon bozukluğu olup, fibrinojen eksikliği veya tamamen yokluğu ile karakterizedir. Fibrinojen, karaciğerde sentezlenen ve plazmada bulunan bir glikoproteindir. Hemostaz sürecinde kritik bir rol oynayarak trombin enzimi ile etkileşime girerek fibrin oluşumunu sağlar ve kan pıhtılaşmasının son aşamasında görev alır. Afibrinojenemi, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır ve genellikle FGA, FGB veya FGG genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu genler, fibrinojenin alfa, beta ve gamma zincirlerini kodlar. Fibrinojen hemostaz ve konak savunmasında önemli rol oynar ve yara iyileşmesini kolaylaştırır. Fibrinojen bozuklukları hem hemorajik hem de trombotik bulgulara sahip olabileceği gibi gebeliği de etkileyebilir. Hastalar sıklıkla ciddi kanamalar ile başvuracağı gibi neonatal dönemde göbek bağı kanaması, mukozal kanamalar ve derin doku kanamaları ile de başvururlar. Bu sunumun amacı, nadir görülen konjenital bir kanama bozukluğu olan afibrinojeneminin klinik özelliklerini, genetik mekanizmalarını ve güncel tedavi yaklaşımlarını literatür eşliğinde değerlendirmektir.

Pıhtılaşmadaki rolü: Fibrinojen, hemostaz sürecinin hem primer hem de sekonder aşamalarında kritik bir rol oynar. Primer hemostazda trombosit agregasyonunu desteklerken, sekonder hemostazda trombin tarafından fibrine çevrilerek stabil bir pıhtı oluşumunu sağlar. Fibrinojenin yokluğu, trombüs stabilizasyonunun gerçekleşmemesine ve dolayısıyla kontrolsüz kanamaya neden olur.

Patofizyoloji: Afibrinojenemi, hepatik fibrinojen sentezinin yokluğu ile karakterizedir. Normalde fibrinojen, FGA, FGB ve FGG genleri tarafından kodlanan üç polipeptid zincirinden oluşur. Bu zincirlerin mutasyona uğraması, plazma fibrinojenin tam yokluğuna veya seviyesinin <0.1 g/L olmasına neden olur. Sonuç olarak, fibrin pıhtısı oluşamaz ve kanamalar kolaylıkla meydana gelir.

Epidemiyoloji: Afibrinojenemi nadir görülen bir hastalıktır ve prevalansı yaklaşık 1:1.000.000'dur. Ancak, akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda daha yüksek oranlarda bildirilmiştir. Hastalığın genetik geçişi otozomal resesiftir ve her iki ebeveynin taşıyıcı olması durumunda çocukta hastalık gelişme riski %25'tir.

Genetik ve moleküler mekanizmalar: Afibrinojenemiye neden olan mutasyonlar sıklıkla FGA, FGB veya FGG genlerinde görülür. Bu mutasyonlar, gen ekspresyonunun azalmasına veya bozulmuş fibrinojen zincirlerinin hücre içinde birikmesine neden olabilir. Moleküler düzeyde, translasyonel duraksamalar, yanlış katlanmalar veya mRNA instabilitesi fibrinojen üretimini engellemektedir.

Tedavi, eksik olan fibrinojeni yerine koymaya dayanır. Kullanılabilecek tedavi seçenekleri arasında taze donmuş plazma (TDP), kriyopresipitat ve fibrinojen konsantreleri bulunur. Rekombinant fibrinojen de spesifik tedavi olarak geliştirilmiş ve etkili olduğu gösterilmiştir. Kanama ataklarının önlenmesi ve tedavisi için fibrinojen seviyesinin 1-1.5 g/L'ye çıkarılması önerilmektedir.

Profilaksi, ciddi kanama öyküsü olan hastalarda profilaktik fibrinojen replasmanı veya kriyopresipitat önerilir. Menoraji veya doğum sonrası kanama riski yüksek olan kadın hastalarda düşünülebilir. Ayrıca, trombotik komplikasyonları önlemek için düzenli takip ve doz ayarlaması gereklidir.

Cerrahi hazırlık, afibrinojenemili hastalarda cerrahi öncesi hazırlık önemlidir. Cerrahi girişimlerden önce fibrinojen seviyesinin en az 1.5 g/L'ye ulaşması sağlanmalıdır. TDP, kriyopresipitat ve fibrinojen konsantreleri kullanılabilir. Perioperatif dönemde kanama riski açısından hasta yakından izlenmeli ve gerektiğinde ek replasman tedavisi uygulanmalıdır.

Sonuç olarak afibrinojenemi, nadir görülen ancak ciddi klinik sonuçlara yol açabilen bir koagülasyon

bozukluğudur. Erken tanı ve uygun tedavi, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir. Fibrinojen replasmanı, hem akut kanamaların tedavisinde hem de cerrahi girişimler öncesinde profilakside temel tedavi yöntemidir. Bazı afibrinojenemisi olan hastalarda arteriyel trombozlar da görüldüğü için trombozu engellemek için aspirin eklenebilir. Genetik danışmanlık, taşıyıcılık tespiti ve prenatal tanı hastalığın yönetiminde önemli bir yer tutmaktadır.

Anahtar kelimeler: Afibrinojenemi; klinik; tedavi

Kaynaklar

1. Litvinov RI, Pieters M, de Lange-Loots Z, Weisel JW. Fibrinogen and Fibrin. Subcell Biochem 2021; 96:471.
2. Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical Features and Management of Congenital Fibrinogen Deficiencies. Semin Thromb Hemost 2016; 42:366.
3. Mohsenian S, Palla R, Menegatti M, et al. Congenital fibrinogen disorders: a retrospective clinical and genetic analysis of the Prospective Rare Bleeding Disorders Database. Blood Adv 2024; 8:1392.

KM-06. Aktive Protein C ‘nin Blokajına Yönelik Yaklaşım

Serhat Sayın

Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Protein C, karaciğerde sentezlenen K vitaminine bağımlı bir antikoagülan proteindir. Protein C, kromozom 2’de bulunan PROC geni tarafından kodlanır. Aktifleştirilmiş form (APC), antikoagülasyon, antiinflamasyon ve hücre ölümünü düzenlemede (sitoprotektif) ve kan damarı duvarlarının geçirgenliğini korumada önemli bir rol oynar. Protein C’nin insan vücudundaki antikoagülan rolü ilk olarak 1960 yılında Seegers ve arkadaşları tarafından fark edildi. APC, bu işlemleri öncelikle Faktör Va ve Faktör VIIa proteinlerini proteolitik olarak inaktive ederek gerçekleştirir. Antiinflatuar ve sitoprotektif etkileri PAR (proteaz aktivated reseptör) üzerinden gerçekleşir. Hemofilik hastalarda faktör tedavisi inhibitör gelişimine yol açabilir. Faktör eksikliği olan bireylerde antikoagülan aktivitenin inhibe edilmesi alternatif bir yaklaşım olabilir. APC blokajı, endojen inhibitörleri ve monoklonal antikorlar aracılığıyla yapılabilir.

APC ‘nin endojen inhibitörleri

- APC’nin endojen inhibitörleri serpin ailesinin üyeleridir.
- Serin proteaz inhibisyon mekanizmasını kullanır.
- Protein C inhibitörü (PCI) ve a1-antitripsin (a1AT)

Polderdijk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endojen protein inhibitörlerinin molekül yapısı değiştirilerek APC seçiciliği ve inhibisyonu değerlendirildi. Protein C inhibitörünün özgülüğünün yüksek ancak APC inhibisyonu zayıf izlendi. a1AT’ nin etkin ve spesifik APC inhibisyonu, uzun yarı ömrü ve ciltaltı kullanılabilir olmasından dolayı daha avantajlı olduğu vurgulandı (1).

Taglin ve arkadaşları daha önce profilaksi almayan şiddetli HemA ve HemB ‘de rekombinant serin proteaz inhibitörü (SerpinePC) ‘nin subkutan dozlarının güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve farmakokinetiklerini araştırmak için insanlarda çok merkezli bir çalışma ile elde ettiği sonuçları paylaştı. Yıllık kanama olaylarını azalttığı, iyi tolere edildiğini ve ciddi yan etki izlenmediği gösterildi (2).

APC ‘ye karşı monoklonal antikor

Zhao ve arkadaşları APC’ye karşı 2 tip monoklonal antikor ile yaptıkları hayvan deneylerinde bu mAb’ların trombin oluşumunun arttırdığını ve pıhtılaşmaya katkıda bulunduğunu gösterdiler (3).

Tip 1: Aktif bölge bağlayıcı mAb. Ölüm dahil bir çok olumsuz etkiye neden oldu

Tip 2: Ekzosite bağlanan (antikoagülan aktivite için gerekli). İyi tolere edildi ve hemofilik maymunlarda doz bağımlı etkinlik gösterdi.

Tip 1 tüm APC aktivitesini bloke ederken , tip 2 APC’ nin sitoprotektif fonksiyonunu korudu.

Jiang ve arkadaşları fare PROC genini insan PROC geni ile genetik olarak değiştirip insan protein C’ yi ifade eden hemofilik fareler oluşturdu. Sonrasında insan APC ‘sini bloke bir monoklonal antikor (HAPC1573) ile yaptıkları çalışmada farelerde HAPC1573 ile önceden tedavi etmek kuyruk kanama süresini kısalttığı gösterildi (4).

Daha sonra yine Jiang ve arkadaşları APC seçici olarak bloke eden fare antikorunu HAPC1573 ‘ü temel alan insan kimerik antikorunu (SR604) tasarladı. Çeşitli plazma pıhtılaşma faktörlerinden yoksun insan plazmasındaki APC’ nin antikoagülasyon aktivitelerini in vitro olarak HAPC1573 ‘ten yaklaşık 60 kat daha fazla afinite ile bloke ettiğini gösterdiler. SR604 insan APC’ yi eksprese eden hemofili A ve B farelerinin kuyruk kanama ve diz yaralanması modellerinde profilaktik ve terapötik etkinlik sergilediği gösterildi (5).

Kaynaklar

1. Polderdijk SGI et al. Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia. Blood 2017 Jan 5;129 (1):105-113.
2. Baglin T et al. Serpin-PC in persons with severe hemophilia updated results from a multicenter multi-part, first in human study. The 65th ASH annual meeting abstracts. Blood 142 (2023) 2619
3. Zhao XY et al. Targeted inhibition of activated protein C by a non-active-site inhibitory antibody to treat hemophilia. Nat Commun 2020 Jun 12;11 (1):2992.
4. Jiang M et al. Blocking human protein C anticoagulant activity improves clotting defects of hemophilia mice expressing human protein C. Blood Adv. 2022;6(11):3304-3314.
5. Jiang M et al. Safety and efficacy of an anti-human APC antibody for prophylaxis of congenital factor deficiencies in preclinical models.

KM-07. Hemofilide İnhibitör Gelişimi: Patogenez, Risk Faktörleri ve Klinik Yaklaşımlar

Veysel Gök

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Hemofili, pıhtılaşma faktörü VIII (hemofili A) veya IX (hemofili B) eksikliği ile karakterize, nadir fakat önemli bir kanama bozukluğudur. Bu hastalığın replasman tedavisinde en önemli komplikasyonlardan biri inhibitör gelişimidir. İnhibitörler, uygulanan faktörü tanımayan ve etkisini ortadan kaldıran alloantikörler olup, tedaviyi karmaşıklaştırmakta ve morbiditeyi artırmaktadır.

İnhibitör gelişimi, sadece tedaviyi zorlaştırmakla kalmaz, aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini de olumsuz etkiler. Kanamaların daha sık ve kontrolsüz hale gelmesi, eklem sağlığının bozulması ve ortopedik komplikasyonlar gibi sekeller uzun vadeli fonksiyonel kayıplara yol açabilir. Ek olarak, inhibitör gelişen hastalarda standart replasman tedavisinin etkisiz hale gelmesi nedeniyle, bypass ajanları veya alternatif tedaviler kullanılmak zorunda kalınır ki bu durum tedavi maliyetlerini dramatik şekilde artırır.

Hemofili A hastalarının %25-30'unda, hemofili B hastalarının ise %1-5'inde inhibitör gelişimine rastlanır. Bu oranların arkasında hem genetik hem de edinsel faktörlerin etkileşimi vardır. FVIII geninde görülen "null mutasyonlar" (intron 22 inversiyonu, nonsense mutasyonlar, büyük delesyonlar), FVIII proteinine karşı daha ücenci bir immün yanıtı yol açar. Bunun yanı sıra, HLA tipleri, aile öyküsü ve etnik köken gibi bireysel faktörler de risk belirleyicidir.

Tedaviye bağlı riskler de azımsanmayacak düzeydedir. Yüksek dozda faktör uygulanması, cerrahi, enfeksiyon ve aşı gibi eşzamanlı immün aktivasyonlar inhibitör gelişimi riskini artırabilir. SIPPET gibi çalışmalar, rekombinant FVIII kullanan hastalarda plazma kaynaklı FVIII kullananlara göre daha yüksek inhibitör oranları göstermiştir. Bununla birlikte, farklı ürün tiplerinin inhibitör riskine etkisini inceleyen EUHASS, CANAL ve RODIN gibi gözlemsel çalışmalar da literatüre önemli katkılar sağlamaktadır.

İmmünolojik olarak inhibitör gelişimi, antijen sunumu ile başlar. Faktörü tanıyan antijen sunucu hücreler (APC), bu proteini MHC-II ile sunarak CD4+ T hücrelerini aktive eder. Bu aktivasyon sonucunda ortaya çıkan Th2 tipi yanıt, B hücrelerinin uyarılması ve IgG4 tipinde inhibitör antikorların salınması ile sonuçlanır. Uzun ömürlü plazma hücreleri (LLPC) kemik iliğine yerleşir ve tedaviden bağımsız olarak antikor salmaya devam eder. Bu durum, ITI (immün tolerans indüksiyonu) tedavisini zorlaştıran temel nedenlerden biridir.

Son yıllarda BAFF (B cell activating factor), TLR8, IL-32, FOXP3 metilasyonu ve mikroRNA profilleri gibi biyobelirteçlerin inhibitör gelişimi üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Bu biyobelirteçler, inhibitör gelişiminin öngörülmesinde ve ITI başarısının tahmininde potansiyel sağlamaktadır. Bu alan, hem riskli hastaların erken saptanması hem de yeni hedefe yönelik tedavilerin gelişimi için çok değerlidir.

Tedavi yaklaşımlarında bireyselleştirme öne çıkmaktadır. Riskli hastalarda erken ve düşük doz profilaksiye başlanması, ürün seçiminde mutasyon tipi ve aile öyküsü gibi etkenlerin dikkate alınması önemlidir. Emicizumab gibi non-faktör ajanlar, özellikle inhibitör gelişmiş veya ITI'ye yanıt vermeyen olgularda alternatif profilaksi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Gerçek hayat verileri, emicizumab ile tedavi edilen hastalarda düşük ABR (yıllık kanama oranı) ve artmış hasta memnuniyeti bildirmektedir. Ayrıca emicizumab tedavisi altındaki hastalarda fiziksel aktivitenin artması, yaşam kalitesine olan katkının bir diğer ölçüsü olmuştur.

Sonuç olarak, hemofilide inhibitör gelişimi halen karmaşık, maliyetli ve klinik açıdan yönetimi zorlayıcı bir durumdur. Ancak özellikle immünolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması, genetik varyasyonların belirlenmesi ve biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonu ile birlikte daha hedeflenmiş, bireyselleştirilmiş ve etkili yaklaşımlar

geliştirilmektedir. Gerek profilaktik stratejilerin zamanlaması, gerekse ürün seçimi gibi klinik kararlar artık daha çok hasta özelinde şekillenmektedir. Bu da hem hastalar hem de tedavi ekipleri için daha umut verici bir gelecek anlamı taşımaktadır. Ayrıca bu ilerlemeler sayesinde artık yalnızca kanama kontrolü değil, yaşam kalitesinin yükseltilmesi de hemofili yönetiminin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir.

Kaynaklar

1. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922–2934. doi:10.1182/blood-2011-09-379248
2. Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E. Immune tolerance induction in patients with hemophilia A with inhibitors: evidence and ongoing debate. *Haematologica*. 2016;101(3):e81–e84. doi:10.3324/haematol.2015.136382
3. Santagostino E, Mancuso ME. Outcome of patients with hemophilia A and inhibitors: the importance of early and effective ITI. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2404–2412. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04026.x
4. Recht M, Levy GG, Valentino LA, et al. Safety and efficacy of emicizumab prophylaxis in people with hemophilia A: real-world data from the ATHN 7 study. *Blood*. 2024 (Epub ahead of print). doi:10.1182/blood.2024001473
5. Piccolo P, Valsecchi MG, Mancuso ME, et al. The incidence of inhibitors in previously treated patients with hemophilia A: real-world evidence from the EUHASS registry. *Haemophilia*. 2023;29(4):748–757. doi:10.1111/hae.14895

KM-08. Erişkinlerde Güncel ITP Tedavisi**Kübra Yel Uygun***Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Konya*

İmmün ilişkili Trombositopeni oto-antikor ilişkili trombositopeni ve Allo-antikor ilişkili trombositopeni şeklinde görülebilmektedir. İmmün ilişkili Trombositopeni de Primer immün trombositopeni, Sekonder immün trombositopeni olarak iki alt gruba ayrılır. İmmün ilişkili Trombositopeni arasında Romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar, aşılar, ilaçlar, lenfoproliferatif hastalıklar, transplantasyon, COVID yer almaktadır. Allo-antikor ilişkili trombositopeni yapan sebepler ise fetal-neonatal alloimmün trombositopeni, posttransfüzyon purpura, Trombosit süspansiyonu transfüzyonu sonrası trombosit alloimmunizasyonudur.

İmmün trombositopeninin fizyopatolojisinde GPIIb/IIIa'ya karşı IgG tipi otoantikorlar, otoreaktif sitotoksik T hücreleri (CD40:CD40L kostimulan içeren), megakaryositleri etkileyen humoral ve hücrel immünite, bozulmuş trombosit üretimi, splenik makrofajlara major antijen sunan hücreler sorumlu görülmektedir. İmmün trombositopeni (ITP)'de PLT 100.000 μ L'nin altına düşmesi beklenirken 1-6/100.000 – yıllık insidansı saptanmış olup %20-30 tanıda asemptomatiktir. ITP'de %2 spontan remisyon görülürken %43 kronikleşir. Schwepes, ceviz, tahin, susam, tonik su, kininin trombositopeniye yol açabileceği gösterilmiş. Kadın erkek oranı 1,7'dir. Yeni tanı ITP tanısı sonrası ilk 3 aylık süreci kapsamaktadır. 3-12 ay arasına Persistan ITP, 12 ay sonrası içinse Kronik ITP'den bahsedilir. Tanıda tedavi gerektiren kanaması olan veya tedavi altında kanaması devam eden olgular ciddi ITP olarak nitelendirilir. Hastalar kliniğe kanama ile başvurur genellikle. Peteşi, purpura, mukozal kanama gibi hafif olabilmekle birlikte nadiren intrakranial, intraspinal, intraokuler retroperitoneal, perikardiyal, intramusküler kanama gibi major kanama şeklinde de olabilir. Kadın cinsiyet, NSAID kullanımı, PLT <10-20 bin/ μ L, kronik ITP, daha önce major kanama geçirmiş olmak, ileri yaş ve komorbiditeler major kanama riskinde artışa neden olmaktadır.

Tedaviye başlama endikasyonları; 20-30 bin/ μ L'nin altındaki trombosit değerleri veya bu değerün üstünde olsa bile kanama riskini arttıracak bazı durumlardır. Daha önce kanama öyküsü, komorbiditelere bağlı artmış kanama riski, antikoagülan-antiagregan ilaç kullanma gerekliliği, cerrahiye hazırlık, düşme riski artmış olan bireyler, spor ya da mesleki nedenli artmış kanama riski, kanama gibi durumlardır. Yeni tanı hastalarda 10 bin/ μ L'nin altındaki trombosit değerlerinde hastaneye yatırarak tedavi başlanmalıdır. 10-30 bin/ μ L arasındaki trombosit değerlerinde yakın gözlem yapılabilecekse ayaktan tedavi edilebilir. Kritik ve şiddetli kanamalarda yoğun bakımda takip gerekmektedir. Başlangıç tedavisi olarak glukokortikoidler kullanılmaktadır. Hastaların 2/3'ü yanıtı olup ortalama yanıt süresi 2-5 gündür (14 güne kadar uzayabilir). Glukokortikoidler otoantikor üreten lenfositlerin apoptozunu artırır. Trombosit fagosite eden makrofajların aktivasyonunu down regule eder. Steroid sonrası %10-20 hastada uzun süreli remisyon görülür. Başlangıç tedavisinde başarı oranı %80'in üzerinde olsa da bunun %50'sinden fazlasında relaps gelişir. Prednison 1-2 mg/kg per oral (po), 3 hafta tam doz, sonrasında azaltarak kes, total süre 6 haftayı geçmemeli. 2. haftanın sonunda yanıt alınmadıysa daha hızlı azalt ve kesilmesi önerilmekte. Doz azaltma sırasında PLT düşerse doz arttırıp ek bir kür yada alternatif tedavi denenebilir. Diğer bir seçenek deksametazon 40 mg olup 4 gün po, intravenöz (iv) tek siklus ya da 2 haftada bir 4 siklus şeklinde kullanılabilir. Pulse Metilprednisolon 1 gr/gün, 3 gün iv yanıtı ya da kanayan hastalarda tercih edilebilmekte. Sürekli 5 mg ve altı düşük doz prednison tedavisiyle de başarı elde edilmiş hastalar mevcut. Tedaviye yanıt değerlendirilirken PLT 100.000/ μ L üzerinde olması tam yanıt, 100.000- 30.000/ μ L arası ise kısmi yanıt olarak nitelendirilir. Splenektomi sonrası relaps gelişen hastalarda refrakterlikten bahsedilirken, kısmi veya tam yanıt sonrası PLT 30.000/ μ L in altına düşmesine relaps denilir. Siraj Mithoovani ve arkadaşlarının düzenlediği 9 çalışmanın metaanalizini inceleyen yayında 553 hasta değerlendirilmiş. 1-3 siklus 40 mg 4 gün deksametazon vs 1mg/kg prednisone 6 aylık takip süresiyle kıyaslanmış. 14. Gün PLT %79 vs %59 p=0,048, 6. Ay PLT %54 vs %43 p=0,44, yan etki deksametazon kolunda daha fazla saptanmış. Yu Wei ve Önder Alpdoğan'ın yürüttüğü başka iki çalışmada da yine steroid dozu arttıkça yanıt oranını n da arttığı ancak yan etkide de artış görüldüğü gözlenmiş. Bu sebeple rutin tedavi başlama protokolü olarak 1mg/kg/gün prednisone önerilmekte.

Kanaması olan hastalarda IVIG (1gr/kg, 2gün), metilprednisolon (1gr/gün, 1-3 gün), trombosit süspansiyonu, aminokaproik asit, faktör 7a, fibrinojen içeren preparatlar, acil splenektomi ve bazı seçilmiş olgularda plazmaferez uygulanabilir. IVIG makrofajların otoantikör kaplı trombositleri fagosite etmesini önler. 12-24 saat içinde yükselme beklenir. Etkisi 2-6 hafta sürer. 1gr/kg 1-2 gün ya da 0,4gr/kg 5 gün dozda önerilir. PLT >30 bin olunca kalan dozları vermeye gerek yoktur. Hasta IVIG'e yanıtızsızsa tanıyı sorgulamalıyız. IVIG yan etkileri arasında baş ağrısı, titreme, allerjik reaksiyon, anafilaksi, hiper-hipotansiyon, kusma, ABY, hemolitik anemi, tromboz, bulaşıcı hastalıklar bulunmaktadır.

IV anti-D Ig; Rh + ve splenektomi olmamış hastalarda, 50-75 mcg/kg dozunda önerilmekte. Anti-D, Rh+ eritrositlere bağlanır, makrofaj bu eritrositleri temizlerken trombositler fagositozdan kurtulur. Etkinlik hemoliz derecesiyle orantılı değil, hemolitik tx riski nedeniyle 4 saat izlem önerilir. Tedavi sonrası ilk ay, haftalık; sonraki 1 ay, 2 haftada 1; 6 ay, ayda 1; devamında, 3 ayda 1 takip önerilmekte.

2. sıra tedavide splenektomi, Rituksimab, TPO-RA, Fostamatinib en sık kullanılan ajanlar olup kararı hekim ve hasta ortak vermelidir. Splenektomi patofizyolojide etkilidir. Tanıdan 1 yıl sonra seçenekler arasına girer. Daha genç hastada yanıt oranı daha iyi. IVIG'e iyi yanıt verenlerde splenektomi daha başarılı. Yanıt yoksa aksesuar dalak veya rezidu dalak dokusunun yeniden büyümesi akla gelmeli. Preoperatif aşılama S. Pneumoniae, H. İnfluenzae, N. Meningitidis ile Grip aşısı Covid-19 aşısı yapılmalı. Aşılar splenektomiden 2 hafta önce tamamlanmalı. İşlem acilse, aşırı bekleyecek vakit yoksa yine de aşıları yaptırıp operasyona ondan sonra alınmalı. Preoperatif aşı yapılamayanlarda da postoperatif 14. güne kadar aşılar yaptırılabilir. Rituksimab yakın zamanda almışsa yeterli aşı yanıtı oluşamayabilir. Preoperatif PLT hedef değeri 50.000/μL üstüdür. ITP'de 20.000/μL üstü güvenli olarak kabul edilmekle birlikte trombosit değerini yükseltmek için steroid veya IVIG kullanılabilir. Laparoskopik yöntem daha güvenli, daha az kanama, daha az enfeksiyon riski, daha kısa süreli hospitalizasyon sağlanmakta. VTE profilaksisi riski nedeniyle postoperatif antikoagülas önerilmekte. Tromboz riski ilk 4 hafta en fazla. Antibiyotik profilaksisi operasyon sonrası ilk 2 yıl önerilmekte. Splenektomi bireylerde kardiyovasküler olay ve pulmoner hipertansiyon riski artmaktadır.

Rituksimab B lenfosit yüzeyindeki CD20'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikördür. Uzun vadeli antikör üreten plazma hücreleri CD20 ifade etmediğinden sınırlı etki süresi. Median etki süresi 1 yıldır. Sonrasında tekrar tedavi ihtiyacı doğabilir. Tek ajan etkinliği %40-60 olarak belirtilmiştir. Yan etkileri infüzyon reaksiyonu, Progresif multifokal lökoensefalopati, Hepatit B reaktivasyon riski, hipogamaglobinemi, tedavi sonrası aşı yanıtını en az 6 ay baskılayabilir. Trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA) TPO reseptörüne (c-Mpl) bağlanarak kemik iliğinde megakaryosit artışı, ve sonuç olarak trombosit üretimini artırır. %80 yanıt oranı, trombosit değerinde 7-14 günde artış gözlenir. Trombositoz riskinden kaçınmak için yakın takip edilmeli. İlaç kesildiğinde rebound trombositopeni görülebilmekte. Genel olarak etkinlikleri benzer olsa da TPO-RA'leri arası switch ile fayda sağlanabilir. Tromboz, kemik iliği retikülünü artışı, blast artışı görülebilir. Yanıt alınan hastalarda ilaç kesilse de %30 yanıt devam etmekte. Eltrombopag 1X1 p.o. olarak kullanılır. Nonpeptid yapıdadır. Doğu Asya kökenlilerde, kronik karaciğer hastalığı olanlarda doz düşürülmeli. OATP1B1 taşıyıcısını inhibe ederek statin gibi bu taşıyıcı ile plazmada transfer edilen ilaçların plazma seviyesi artacağından yan etki açısından dikkat edilmelidir. Yiyeceklerle etkileşir. Romiplostim, aftada 1 subkutan (s.c.) 1mcg/kg dozda başlanılıp maksimum doz 10 mcg/kg'dur. Peptid yapıda IgG1 Fc'ye bağlanan rekombinan proteindir. Avatrombopag FDA onayı 2018'de onay almıştır. 1X20 mg p.o. kullanılır. Nonpeptid yapıda olup yiyeceklerle etkileşmez. Hepatotoksisite beklenmez. Doz bağımlı yanıt mevcuttur. Fostamatinib, FDA onay 2018'de almış olup Syk (spleen tirozin kinaz) inhibe eden TKİ'nin ön ilaştır. Major metaboliti R406 aracılığıyla fagositozu azaltır, makrofajların otoantikör bağlı PLT yıkımını azaltır. Tromboz riskini arttırmaz. İmmüsupresif etkisi yoktur. 2 X 100 mg başlayıp 1 ay sonra PLT 50 bin altında ise 2 X 150 mg'a arttırılır. Stabilleşene kadar aylık hemogram ve karaciğer fonksiyon testi lpntrölü ile 2 haftada bir tansiyon takibi yapılır. Genel yanıt oranı %70'dır. Yan etki: İshal, HT, bulantı, baş dönmesi, ALT artışı, nötropeni, döküntüdür.

3. sıra tedaviler arasında immüsupresif ajanlar ile bu ajanların kombinasyonları kullanılmaktadır. TPO_RA

+ fostamatinib - Rituksimab- glukokortikoid, deksametazon - oral siklosporin - Rituksimab, glukokortikoid - siklofosfamid - vinkristin/prokarbazin/etoposid, Azatioprin – mikofenolat mofetil – siklosporin, ATRA + düşük doz rituksimab bu kombinasyonlardan bazılarıdır.

Gebe ITP hastalarda İlk 2 trimesterde 4 haftada 1 takip sonrasında 2 haftada 1, haftada 1 önerilmekte. Vaginal doğum $> 30 \times 10^3/\mu\text{L}$, sezeryan $> 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ (*50bin – 70bin) nöraksiyel anestezi $> 70-80 \times 10^3/\mu\text{L}$ ile güvenli bir şekilde obstetrik endikasyona göre yapılabilir. Doğum esnasında vakum ve forcepsten kaçınılmalı. %14 neonatal trombositopeni görülebilmekte. Gebelerde Vinca alkaloidler, Siklofosfamid, Mycophenolate mofetil, Danazol, Fostamatinib'den kaçınılmalı.

Rilzabrutini BTKi (diğerleri gibi trombosit agregasyon inhibisyonu yapmaz) 2X400 mg p.o. Efgartigimod FcRn'yi inhibe ederek dolaşımdaki Ig G'nin stabilize edilmesini önler. Antiplatelet antikorları azaltıp patofizyolojide etkili olup 10g/kg i.v. Sutimlimab kompleman komponent C1s'ye karşı MoAb'dur. Trombosit otoantikorlarına sabitlenen komplemanlara bağlanarak trombositin yıkımını önler. Faz1 çalışması devam etmekte. CM313 anti CD38 MoAb olup haftada 1, 8 hafta süreyle. CAR T Cell, SLE'ye sekonder ITP veya multirefrakter ITP'de kullanılmakta.

KM-09. Hemofilik Artropatide Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Necati Muhammed Tat

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Hemofili, kandaki pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği veya yokluğu ile karakterize edilen bir hastalık olup, çoğunlukla spontan gelişen hemartrozlarla seyreden bir tabloya sahiptir ve bu durum hastalığın temel bulgularından biridir (1). Farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerinden biri olan fizyoterapi ve rehabilitasyon, hemofili hastalarında eklem sağlığının korunmasında temel yaklaşımlardan biridir (2). Fizyoterapistlerin, hemofili hastalarının yaşam boyu eklem sağlık durumunu izlemek amacıyla hematologlarla yakın iş birliği içinde çalışması önerilmektedir. Fizyoterapi uygulamaları, hastaların özgül gereksinimleri ve eklem durumuna göre dikkatle planlanmalıdır.

Fizyoterapötik müdahaleler kapsamında en sık kullanılan yöntemler şunlardır: egzersizler (eklem hareket açıklığı, kuvvetlendirme, propriyosepsiyon, denge, fonksiyonel ve düşük etkili aerobik egzersizler), yumuşak doku teknikleri, manuel terapi teknikleri ve elektroterapi (3). Ancak multidisipliner bir yaklaşım her zaman mümkün olamamakta ve fizyoterapistlerin görev, sorumluluk ve klinik uygulamalarında heterojenlik gözlenmektedir (4). Fizyoterapi uygulamaları sayesinde eklem sağlığı iyileştirilebilmekte ve ortopedik müdahaleler ileri yaşlara ertelenebilmektedir.

Fizyoterapiye erken dönemde başlanması hemofili hastaları için özellikle önemlidir. Denetimli bir fizyoterapi programı; eklem sağlığı, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, düşme riski ve kinesiyofobi üzerinde olumlu etkiler sağlamıştır (5,6). Uzun süreli istirahat, kas güçsüzlüğü ve eklem kontrolünün kaybına yol açabileceği gibi; erken mobilizasyon ise yeniden kanama riskini beraberinde getirebilir. Bu nedenle fizyoterapi, akut ağrı belirtilerinin geçmesinden sonra başlatılmalıdır (8). Kuvvetlendirme egzersizleri ise aşamalı olarak verilmelidir. Kuvvetlendirme egzersizleri hemofili hastalarına önerilmekle birlikte, eklem üzerine binen stresi azaltmak amacıyla kapalı kinetik zincir egzersizleri tercih edilmelidir (9,10).

Hemofili hastalarının düşük etkili aktiviteler olan yürüme, yüzme ve bisiklet gibi egzersizlere katılım oranı yüksektir (%90) (11). Bu aktiviteler, yaşlanan hemofili hastalarında abdominal yağlanma, hipertansiyon ve çeşitli kardiyometabolik ve/veya kas-iskelet sistemi hastalıklarının risk ve şiddetini anlamlı şekilde etkileyebilir (12). Bu nedenle düzenli, çok bileşenli (multimodal) bir egzersiz programı hemofili hastaları için önem arz etmekte olup, bu tür programlara katılımın öncelikli koşulu yeterli tıbbi gözetim altında olmaktır.

Manuel terapi teknikleri, hem eklem biyomekaniğini düzeltmek hem de hastada kanamaya neden olmadan güvenli şekilde uygulanmak üzere bu alanda uzman fizyoterapistler tarafından gerçekleştirilmelidir (13,14). Yumuşak dokuya odaklanan miyofasyal gevşetme teknikleri de ağrının inhibisyonunda etkili bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Köpük rulo kullanılarak yapılan miyofasyal gevşetmenin; ağrı algısı, eklem hareket açıklığı, eklem durumu ve esneklik üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (15,16).

Referanslar

- 1.Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
- 2.Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. J Blood Med. 2014 Oct 17;5:207-18. doi: 10.2147/JBM.S50644. PMID: 25378964; PMCID: PMC4207585.
- 3.Stephensen D, de Kleijn P, Matlary RED, et al. Scope of practice of haemophilia physiotherapists: A European survey. Haemophilia. 2019 May;25(3):514-520
- 4.Lobet S, Timmer M, Königs C, et al. The Role of Physiotherapy in the New Treatment Landscape for Haemophilia. J Clin Med. 2021 Jun 26;10(13):2822
5. Deniz V, Guzel NA, Lobet S, et al. Effects of a supervised therapeutic exercise program on musculoskeletal health and gait in patients with haemophilia: A pilot study. Haemophilia. 2022 Jan;28(1):166-175. doi: 10.1111/hae.14444.
- 6.Chimeno-Hernández A, Pérez-Alenda S, Cruz-Montecinos C, Carrasco JJ, AguilarRodriguez M. Multimodal Exercise Program of Balance and Strength Improves Dynamic Balance, Strength and Functionality and Decreases the Risk of Falls in Adults With Haemophilia. Haemophilia. 2025 Mar 28. doi: 10.1111/hae.70040.
- 7.Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. The effectiveness of manual therapy in addition to passive stretching exercises in the treatment of patients with haemophilic knee arthropathy: A randomized, single-blind clinical trial. Haemophilia. 2021 Jan;27(1):e110-e118. doi: 10.1111/hae.14181.

KM-10. Antitrombini Azaltmaya Yönelik Tedaviler.

Abdülkadir Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök hücre Nakil Kliniği

Hemostatik sistem, kan kaybını azaltmayı ve kan dolaşımının bütünlüğünü korumayı, böylece yaşamı tehdit eden kanamayı önlemeyi amaçlar. 2001 yılında Hoffman ve Monroe, pıhtılaşmanın 3 fazda farklı hücre yüzeylerinde gerçekleştiği trombin merkezli hücre tabanlı pıhtılaşma modelini sundular.

Bu hücre tabanlı model, pıhtılaşmanın vasküler sistem boyunca yayılmasının nasıl önlendiğini ve yaralanma bölgesiyle nasıl sınırlı olduğunu açıklar.

Pıhtılaşmanın nasıl gerçekleştiğine ilişkin açıklamalardaki farklılıklara rağmen, fibrin ağı ve stabil pıhtı oluşumu için gereken anahtar enzim olan trombinin oluşumuyla sonuçlanması tüm modellerin ortak noktasıdır. Trombin, normal hemostatik fonksiyonun sürdürülmesinde önemli bir enzimdir ve aynı anda meydana gelen hücresel ve proteolitik olayların birbiriyle bağlantılı bir serinin merkezi ürünüdür.

Antitrombin (AT), dolaşımdaki bir serin proteaz inhibitörüdür (SERPIN). Pıhtılaşma kaskadındaki enzimlerin çoğunu, özellikle trombin (faktör IIa), faktör Xa ve IXa'yı; ayrıca faktör XIIa ve faktör XIa'yı, bunlarla geri döndürülemez kompleksler oluşturarak nötralize eder. Birden fazla hedefi nötralize etme kapasitesi göz önüne alındığında, AT sadece trombin oluşumuna müdahale etmekle kalmaz, aynı zamanda bir kez oluştuğunda trombin etkili bir şekilde inhibe eder.

AT'nin rolü, AT'ye bağlanmasını sağlayan bir pentasakkarit dizisi içeren endojen heparan sülfat (endotel yüzeylerinde bulunan bir glikozaminoglikan) tarafından güçlendirilir. AT üzerindeki heparin bağlanma bölgesine endojen (veya ekzojen) heparinlerin bağlanması, AT'de konformasyonel bir değişikliğe neden olur, böylece onu "aktifleştirir" ve pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunu 1000 ila 4000 kat hızlandırır.

AT'nin rolü, AT'ye bağlanmasını sağlayan bir pentasakkarit dizisi içeren endojen heparan sülfat (endotel yüzeylerinde bulunan bir glikozaminoglikan) tarafından güçlendirilir. AT üzerindeki heparin bağlanma bölgesine endojen (veya ekzojen) heparinlerin bağlanması, AT'de konformasyonel bir değişikliğe neden olur, böylece onu "aktifleştirir" ve pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunu 1000 ila 4000 kat hızlandırır.

Sağlıklı kişilerde, iyi düzenlenmiş hemostaz, prokoagülan ve antikoagülan elementler arasındaki dengenin sonucudur. Hemofili A ve B'deki kanama, yetersiz trombin üretiminden kaynaklanır.

Hemofili hastalarında, tedavideki ilerlemelere rağmen karşılanmamış önemli ihtiyaçlar ve yönetim zorlukları devam etmektedir.

Profilaksi, hemofili yönetiminin temel taşı olarak kabul edilir ; ancak profilaksi için faktör replasmanının sık intravenöz enjeksiyonları yalnızca külfetli olmakla kalmayıp aynı zamanda dünya hemofili nüfusunun büyük bir kısmı faktör replasmanının sağlanmasının karmaşıklığı nedeniyle profilaksiden yararlanamamaktadır. Faktör replasmanına karşı inhibitör gelişimi, hemofili tedavisinin en ciddi komplikasyonlarından biri olmaya devam etmektedir.

Trombin üretiminin düzenlenmesi ve hemostaz ve kanama bozukluklarındaki merkezi rolü hakkındaki kümülatif anlayış, hemofili ve diğer pıhtılaşma faktörü eksiklikleri olan bireylerde kanama fenotipini iyileştirmek için hemostazı yeniden dengelemeyi amaçlayan terapötik stratejilerin geliştirilmesini sağlamıştır. Faktör dışı tedaviler içinde anti trombinin azaltılması dışında gen terapisi, bispesifik humanize monoklonal antikolar, anti-TFPI lar ve aktif protein C'nin bloke edilmesi vardır.

Anti trombin azaltıcı tedavi olarak Fitusiran 28 Mart 2025 tarihinde FDA onayı aldı.

Fitusiran'ın etki mekanizması

Fire ve Mello, RNA interferansının (RNAi) çift sarmallı RNA tarafından tetiklendiğini ve tek bir genin ifadesini baskılayabileceğini ilk kez gösteren çığır açıcı makalelerini yayınladılar .

Bu bulgular, AT mRNA'sını parçalamak ve AT seviyelerini azaltmak için doğal hücrel RNAi mekanizmalarını kullanan, deri altına uygulanan, küçük interferanslı bir RNA terapötik ajanı olan fitusiran gibi tedavilerin geliştirilmesinin önünü açtı .

Fitusiran, hepatositler üzerinde bulunan asialoglikoprotein reseptörü için bir ligand olan N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ile konjugasyon yoluyla karaciğere alınır .Fitusiran, nükleazlar tarafından parçalanmasını önleyen ve doğuştan gelen bağışıklık algılamasını engelleyen çoklu kimyasal modifikasyonlara sahip çift sarmallı küçük girişimci bir RNA'dır (siRNA). Üç antenli GalNAc kısmı fitusiran'ı asialoglikoprotein reseptörü (ASGPR, Ashwell-Morell reseptörü olarak da bilinir) ve klathrin aracılı endositoz yoluyla hepatositlere alınır . pH'ta bir düşüş olduğunda, siRNA ASGPR'den ayrılır ve endosomdan çıkar. Sitosolik RNA kaynaklı susturma kompleksi (RISC) molekülü yakalar ve bir ipliği dışarı atarak antisens ipliğin antitrombin (AT) mRNA'sına bağlanmasını ve parçalanmasını sağlar. Bu, AT transkriptinin çevirisini engelleyerek kan AT seviyelerinde bir düşüşe yol açar.

Faz I fitusiran klinik çalışmasının C kısmında, fitusiran'ın ayda bir kez deri altı uygulanması, doz bağımlı olarak AT seviyelerinde başlangıç seviyesine göre %70 ila %89 oranında ortalama maksimum düşüş ve inhibitörsüz hemofili A veya B'li katılımcılarda trombin oluşumunda artış gösterdi . Sonradan yapılan bir keşif analizi, fitusiran ile tedaviden sonra fitusiran ile tedaviden önceye göre ayda daha az kanama atağı ile sonuçlandığını belirledi . Bu sonuçlarla tutarlı olarak, faz I çalışmasının D kısmında, inhibitörlü hemofili A veya B'li katılımcılar, ayda bir kez 50 mg ve 80 mg deri altı fitusiran dozu olarak ve 112 gün boyunca takip edilerek, dip noktada sırasıyla başlangıç seviyesine göre %82,0 ve %87,4 oranında AT düşüşü yaşadılar. AT aktivitesindeki azalma, trombin oluşumunda artış ile ilişkilendirildi .

Mart 2020 de, faz II açık etiketli uzatma çalışmasının ara analizi, ayda bir kez fitusiran dozunun yaklaşık %80'lik sürdürülebilir AT düşüşü sağladığını ve sağlıklı gönüllülerde gözlemlenen alt aralığa yaklaşan en yüksek trombin seviyelerine yol açtığını gösterdi .

Kanama olaylarının keşifsel post-hoc analizi (4,7 yıla kadar takip; ortalama 2,6 yıl), çalışmaya katılımdan önce olduğundan daha düşük bir kanama atağı oranı ortaya koydu. Ortalama yıllık kanama oranı (ABR) ve ortalama yıllık spontan kanama oranı, gözlem süresi boyunca (AT seviyelerinin hedef aralıkta olması beklenen fitusiran için 28 günlük başlangıç döneminden sonraki dönem) tüm katılımcılar (inhibitörlü veya inhibitörsüz) için sırasıyla 0,84 ve 0,34 idi .

Faz III çalışması ATLAS-INH'den elde edilen analiz, 80 mg fitusiran profilaksisinin ayda bir kez uygulanmasının, inhibitörlü hemofili A veya B'li kişilerde, talep üzerine BPA tedavisine kıyasla önemli ölçüde daha düşük kanama olayı oranıyla sonuçlandığını göstermiştir (ortalama gözlenen ABR [IQR], 0,0 [0,0-1,7] - 16,8 [6,7-23,5]; $P < .0001$) ve fitusiran kolundaki katılımcıların %65,8'inde sıfır tedavi edilen kanama olayı görülmüştür. Benzer şekilde, ATLAS-A/B denemesinden elde edilen analiz, inhibitörsüz şiddetli hemofili A veya B'li katılımcılarda, fitusiran profilaksisi ile talep üzerine CFC tedavisine kıyasla kanama olaylarında önemli bir azalma olduğunu gösterdi (ortalama gözlenen ABR [IQR], 0,0 [0,0-3,4] - 21,8 [8,4-4,1]; $P < .0001$), fitusiran kolundaki katılımcıların %50,6'sında sıfır tedavi edilen kanama olayı vardı. Her iki çalışmada da, talep üzerine kola kıyasla fitusiran ile fiziksel sağlık alanı puanında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlendi, bu da sağlık ile ilgili yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme olduğunu gösteriyor. Ek olarak, ATLAS-PPX çalışmasından elde edilen son analiz, ayda bir kez 80 mg fitusiran profilaksisi uygulanmasının, inhibitörlü veya inhibitörsüz hemofili A veya B'li katılımcılarda kanama olaylarını CFC/ BPA profilaksisine kıyasla önemli ölçüde azalttığını (ortalama gözlenen ABR [IQR], 0,0 [0,0-2,3] - 4,4 [2,2-10,9]) ve katılımcıların %63,1'inin fitusiran ile hiç tedavi edilmemiş kanama yaşadığını ortaya koymuştur. Bu, fitusiran kolunda CFC/BPA koluna kıyasla sağlık ile ilgili yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme ile sonuçlanmıştır (en küçük kareler ortalama farkı, -4,6 [95% CI, -7,6 ila -1,5; $P < .01$)).

Yan Etkiler

- Tromboembolik Olaylar
- Karaciğer Enzim Yüksekliği
- Enjeksiyon Bölgesi Reaksiyonları
- Enfeksiyonlar
- Nörolojik Bulgular (Nadir)
- Antikor Gelişimi / İmmün Yanıt

Yan Etki	Görülme Sıklığı	Klinik Önem	Kaynaklar
Tromboemboli	%4–5	Yüksek	Pasi et al., 2023; ATLAS-INH
ALT/AST artışı	%13–15	Orta	Pipe et al., 2021; N Engl J Med 2023
Enjeksiyon yeri reaksiyonu	%15–20	Düşük	ATLAS-PPX çalışması
ÜSYE / Grip-benzeri	%5–10	Düşük	Faz 2 ve Faz 3 verileri
Baş ağrısı / nöro semptom	<%3	Düşük	Az sayıda vaka bildirilmiş
ADA gelişimi	<%2	Belirsiz	İmmünolojik veri sınırlı

Risk Yönetimi ve Önlemler

Doz titrasyonu ve bireyselleştirme: Özellikle eşzamanlı faktör tedavisi alacak hastalarda dikkatli olunmalı.

AT düzeyi ve D-dimer takibi önerilir.

Tromboz öyküsü olan hastalarda kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Fitusiran alan hastalara eksojen faktör verilmesi gerekiyorsa, dozlar düşük tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Chaudhry, R. · Usama, S.M. · Babiker, H.M. Physiology, coagulation pathways StatPearls. Treasure Island, Florida, 2021
2. Negrier, C. · Shima, M. · Hoffman, M. The central role of thrombin in bleeding disorders Blood Rev. 2019; 38, 100582
3. LaPelusa, A. · Dave, H.D. Physiology, hemostasis. Florida StatPearls. Treasure Island StatPearls Publishing LLC, 2022
4. Hoffman, M. · Monroe, III, D.M. A cell-based model of hemostasis Thromb Haemost. 2001; 85:958-965
5. Macfarlane, R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier Nature. 1964; 202:498-499
6. Davie, E.W. · Ratnoff, O.D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting Science. 1964; 145:1310-1312
7. Hoffman, M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa Blood Rev. 2003; 17:S1-S5
8. Regnault, V. · Hemker, H.C. · Wahl, D. Phenotyping the haemostatic system by thrombography—potential for the estimation of thrombotic risk Thromb Res. 2004; 114:539-545
9. Butenas, S. · van 't Veer, C. · Mann, K.G. “Normal” thrombin generation Blood. 1999; 94:2169-2178
10. Pasi, K.J. · Rangarajan, S. · Georgiev, P. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy N Engl J Med. 2017; 377:819-828
11. Pasi, K.J. · Lissitchkov, T. · Mamonov, V. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-Results of the phase 1 inhibitor cohort J Thromb Haemost. 2021; 19:1436-1446
12. Young, G. · Srivastava, A. · Kavakli, K. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis, an siRNA therapeutic, in a multicenter phase 3 study (ATLAS-INH) in people with hemophilia A or B, with inhibitors (PwHI) Blood. 2021; 138:4
13. Srivastava, A. · Rangarajan, S. · Kavakli, K. Fitusiran, an investigational siRNA therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia: first results from a phase 3 study to evaluate efficacy and safety in people with hemophilia a or B without inhibitors (ATLAS-A/B) Blood. 2021; 138, LBA-3
14. Kenet, G. · Nolan, B. · Zulfikar, B. A phase 3 study (ATLAS-PPX) to evaluate efficacy and safety of fitusiran, an siRNA therapeutic, in people with haemophilia A or B who have switched from prior factor or bypassing agent prophylaxis Res Pract Thromb Hemost. 2022; 6, e12787 LB01

KM-11. Venöz Tromboemboli Tedavisi Nasıl Yapılır? Ne Kadar Süre?

Samet Yaman

Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Venöz Tromboemboli (VTE) , toplumdaki ve hastanedeki hastalar için önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir. Antikoagülasyon, VTE tedavisinin temelini oluşturur. Yaşla beraber VTE insidansı artmaktadır. Ailesel olgularda artmış risk faktörleri gösterilmiştir. Özellikle unprovoked ve genç yaşta VTE geçiren hastaların birinci derece akrabalarında VTE için güçlü bir prediktördür. Unprovoked grup provoked gruba akrabada VTE için 2 kattan daha fazla risklidir. 45 yaştan önce VTE geçirmek, ailede VTE için 3 kat daha risklidir. Etkilenen aile birey sayısı arttıkça risk VTE riski artmakta önemli oranda artmaktadır. Derin ven trombozu(DVT) açısından en önemli risk faktörleri ise major cerrahi (ortopedik ve nörolojik)/ major travma, akut kalp hastalığı nedeniyle yakın zamanda (<3 ay) hastaneye yatış, daha önce geçirilmiş venöz tromboembolizm, antifosfolipid sendromu (AFAS) ve aktif kanser /kemoterapi sürecidir.

VTE’de ölüm oranları DVT'den sonra %6 ve pulmoner emboli (PE)'den sonra yaklaşık %12'dir. PE, myokard enfarktüsü ve inmeden sonra kardiyovasküler hastalıklar arasında üçüncü en sık ölüm nedenidir. Bu nedenle hızlı tanı konulup tedavi başlanması önemlidir.

Antikoagülasyonun amacı, tekrarlayan tromboz, embolizasyon ve ölüm riskinin tanıdan sonraki ilk üç ila altı ayda en yüksek olduğu durumları önlemektir. **İlk 5-10 gün** antikoagülasyon uygulandıktan sonra VTE hastalarının daha uzun süreli tedaviye ihtiyacı vardır. VTE tedavisinde antikoagülanlar, trombolitik ajanlar ve diğer yöntemler (embolektomi, inferior vena kava filtresi) kullanılmaktadır. Eğer kontrendikasyon durumları yoksa VTE’de ilk tercih edilmesi gereken DOAK (Doğrudan etkili Oral AntiKoagülanlar) grubu ilaçlardır. **Çoklu organ yetmezliği ile hızlı klinik kötüleşme potansiyelinin yüksek olması nedeniyle Covid-19** enfeksiyonu veya hastanede yatan hastalarda, kanser, gebelik/hamilelik döneminde unfraksiyone (UFH) veya **düşük molekül ağırlıklı** heparin (LMWH) ön planda tercih edilmelidir.

Sık kullanılan DOAK’ ların dozları şu şekildedir:

Dabigatran etexilate: Ortopedik cerrahi öncesi DVT profilaksisinde endike: 2 X110 mg. DVT ve PE tedavi: 2X150 mg(Kanama riski yüksekse HASBLED 3 ve üstü ise 2X110 mg olabilir.)

Rivaroksaban: DVT ve PE tedavisinde ise 2x15 mg (21 gün), idame olarak 1x20 mg. Ortopedik cerrahi öncesi DVT profilaksisinde endike 1x10 mg’dır.

Apixaban: DVT ve PE tedavisinde 2x10 mg (7gün), idame olarak 2x5 mg’dır. Ortopedik cerrahi öncesi DVT profilaksisinde 2x2,5 mg’dır

Edoksaban: DVT ve PE tedavisinde 1X60 mg’dır.

Tedavide akut dönemde UFH, LMWH, fondaparinuxs önerilirken, en az 5 gün boyunca kullanılmalıdır. Sonrasında Warfarine geçilebilir (INR:2,2 gün boyunca olduğunda). Dabigatran Ve Edoxaban kullanmak için de. UFH, LMWH, fondaparinuxs un kullanılması gerekir. Ancak, AKUT DVT/PE de ilk gün,hemen ,**öncesinde** parental veya başka tedavi kullanılmadan, apixaban(7 gün boyunca yüksek doz) ,rivaroxaban (yüksek doz 21 gün boyunca) direkt başlanabilir. Dabigatran ve edoxaban dan farklıdır. DOAK’ların warfarine **göre avantajları düzey takibi gerektirmez, gıda etkileşimi azdır, köprü tedaviye ihtiyaç yoktur. Dezavantajı ise pahalı olması ve tedaviye uyumsuz hastayı anlamının zor olmasıdır.**

Trombolitik tedavi hastanın klinik durumunu bozan ciddi VTE’nin tedavisinde önerilmektedir. Trombozun erken

döneminde uygulanmalıdır. Masif PE (hayatı tehdit eden) de endikedir (sağ ventriküler yetmezlik+ hipotansiyon) .

Embolektomi **için**, trombozu bulunduğu yerde direkt olarak göstermek gerekir. Hasta hipotansif, hatta şokta olmalıdır. Trombolitik tedaviye ciddi kontrendikasyon bulunmalıdır. Farmokomekanik trombektomi **işlemi de günlük pratiğe girmeye başlamıştır**.

Vena kava filtresi ise tekrarlayan ve antikoagülan tedaviye yanıt vermeyen veya antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu DVT'lilerin vena kava inferiorlarına filtre takılabileceği söylenmektedir. Burada temel amaç, fatal PTE'leri önlemektir. Geç dönem sakıncaları nedeniyle son zamanlarda geçici filtre uygulamaları yapılmaktadır.

Uzun süreli tromboprofilaksi önerilen yüksek riskli hasta grubu ise tekrarlayan spontan (idyopatik) VTE ,homozigot FV Leiden, F2 mut. AT-III eksikliği veya AFAS varlığında gelişen ilk spontan VTE sonrası, hayati tehlike yaratan unprovoked ilk spontan tromboz sonrası (ciddi pulmoner emboli, serebral, mezenterik veya portal ven trombozu), birden fazla trombofilik genetik bozukluğun varlığında gelişen spontan VTE hastalarıdır. Tedavi süreleri ile alakalı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak VTE ilk atakta tedavi süresi 3 aydır. PE hastalarında 6 aya kadar düşünülebilir. Tedavi süresi belirlenirken trombofilik defektlerden ziyade klinik özellikler (VTE'nin idyopatik olup olmadığı, diğer kalıcı/geçici risk faktörlerinin varlığı, ailede tromboza yatkınlık, kanama riski, gebelik, AFAS, malignite v.b.) dikkate alınmaktadır. Özel durumlar hariç DOAK' lar ilk seçenek olmalıdır. Tek başına trombofili varlığı ömür boyu antikoagülasyon kullanmayı gerektirmez.

Referanslar:

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998 Mar 23;158(6):585-93.
2. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med. 2009 Mar 23;169(6):610-5.
3. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. Eur J Prev Cardiol. 2022 May 27;29(8):1248-1263.
4. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2015 Nov 3;163(9):701-11.
5. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J. 2019 Oct 9;54(3):1901647.
7. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021 Dec;160(6):e545-e608.
8. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. American Society of Hematology, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEN, SOMETH, Sociedad Panamena de Hematología, Sociedad Peruana de Hematología, and SVH 2023 guidelines for diagnosis of venous thromboembolism and for its management in special populations in Latin America. Blood Adv. 2023 Jul 11;7(13):3005-3021.
9. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) Version 1.2025 Cancer- Associated Venous Thromboembolic Disease

KM-12. Oral Antikoagülanlar

Soykan Biçim

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Tromboembolik olayların gerek yönetiminde gerekse korunmasında kullanılabilecek oral ajan seçenekleri son yıllarda artmaktadır. Vitamin K antagonistlerine alternatif olarak direkt Faktör Xa'nın ve trombinin enzimatik aktivitesini hedef alan antikoagülanlar geliştirilmiştir. Uygun ajanların uygun endikasyonlarda kullanılabilmesi; ilaçların birbirinden farklı özellikleri, riskleri ve faydaları konusunda deneyim gerektirmektedir.

Etki Mekanizması ve Terminoloji

Hemostaz iç içe geçmiş birçok süreci içermektedir.

Bunlar arasında trombosit aktivasyonu, aktive edilmiş pıhtılaşma faktörleri tarafından fibrin üretimi, aşırı pıhtı oluşumunu önlemek için prokoagülan faktörlerin inhibisyonu ve endotel yüzeyi onarılırken fibrin pıhtısını çözmek için kullanılan fibrinoliz bulunmaktadır¹.

Bu süreçler sıklıkla ayrı ayrı tanımlansa da uygun düzeyde hemostazı teşvik etmek ve pıhtı oluşumunu vasküler hasar bölgeleriyle sınırlamak için çok sayıda örtüşme ve etkileşim noktaları vardır.

Doğrudan trombin inhibitörleri ve faktör Xa inhibitörleri, fibrin pıhtısının oluşumunda rol oynayan majör prokoagülan aktiviteleri engeller. Her doğrudan inhibitör yalnızca bir enzimi inhibe eder. Doğrudan trombin inhibitörleri yalnızca trombinin inhibe eder; faktör Xa inhibitörleri ise yalnızca faktör Xa'yı engeller. Trombin gibi, faktör Xa da hem dolaşımda hem de pıhtıya bağlı formlarda aktiftir. Doğrudan faktör Xa inhibitörleri, faktör Xa'nın her iki formunun etkisini bloke edebilirken, heparin ve fondaparinux (antitrombin bağlayıcı pentasakkarit) gibi dolaylı faktör Xa inhibitörleri, faktör Xa'yı yalnızca antitrombin yoluyla dolaşımdaki fazda inaktive edebilir.

Doğrudan Trombin İnhibitörleri

Doğrudan trombin inhibitörleri (DTI'ler), trombinin fibrinojeni fibrine parçalamasını önler. Heparin gibi antitrombin aktivitesini artırarak değil doğrudan trombine bağlanarak etki gösterirler. Parenteral DTI'ler arasında bivalirudin ve arga-TRO-BAN bulunur. Klinik kullanım için mevcut olan tek oral DTI dabigatran eteksilattır.

Doğrudan Faktör Xa İnhibitörleri

Doğrudan faktör Xa inhibitörleri, faktör Xa'nın protrombinin trombine parçalamasını önler. Heparin tarafından yapıldığı gibi antitrombinin aktivitesini artırmak yerine, doğrudan faktör Xa'ya bağlanırlar. Klinik kullanımda parenteral doğrudan faktör Xa inhibitörü yoktur. Rivaroksaban, apixaban ve edoksaban dahil olmak üzere çeşitli oral ajanlar mevcuttur. Bu ajanların hepsinin jenerik isimleri "Xa-ban" ile biter (örneğin, rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

Kısaltmalar

Oral yoldan etkili direkt trombin inhibitörleri ve direkt faktör Xa inhibitörlerini birlikte ifade etmek için oluşturulan kısaltmalar arasında direkt oral antikoagülanlar (DOAC), hedef-spesifik oral antikoagülanlar (TSOAC), oral direkt inhibitörler (ODI'ler) ve "yeni (new-novel) oral antikoagülanlar" ve "K vitamini olmayan antagonist oral antikoagülanlar" anlamına gelen NOAC'ler yer alır. DOAC terimi yaygın olarak kullanılır.

Heparin ve Warfarinle Karşılaştırma

Önceden osteoporozu olan yaklaşık 20000 kişilik hasta grubundan apixaban veya warfarin kullanımı olan hastaların 2,4 yıl boyunca takip edildiği retrospektif çalışmada osteoporoz riski en az apixaban ile görüldü (HR 0,84,

%95 CI 0,77-0,93)². Heparin ve warfarin, her ikisi de nispeten dar bir terapötik aralığa ve dış faktörlere bağlı daha değişken bir doz-cevap ilişkisine sahiptir. Bu özellikler, terapötik doz aralığını optimize etmek ve kanamayı önlemek için koagülasyon testlerinin sık izlenmesi gereksinimine yol açar. Doz, farklı biyoyararlanım, diyet ve akut tıbbi hastalıklardan etkilenebilir. Buna karşılık, DOAC’larda genellikle ilaç seviyelerinin veya koagülasyon testlerinin izlenmesi gereksinimi yoktur. Bu durum sıkı takibin zor olduğu hastalar için bir avantajdır.

Warfarin farmakokinetiği, gastrointestinal sistemde K vitamini alımı ve üretim düzeyi ve hepatik sitokrom enzimlerinin indüksiyonu tarafından etkilenir. Bu nedenle, warfarin etkisi diyet değişiklikleri, diğer ilaçların uygulanması, gastrointestinal bozukluklar ve oral alımın azalmasıyla değişebilir. DOAC’lar ile ilaç çapraz etkileniminin warfarine göre daha az görülmesi nedeniyle PT/INR kontrol etmekte zorluk çekilen hastalarda DOAC’lar tercih edilebilir.

Warfarinin DOAC’lardan birine tercih edilebileceği veya bir DOAC’ın kontrendike olduğu birkaç durum vardır. Örneğin mekanik protez kalp kapağı olan hastalarda DOAC kullanımı kapak tromboz riski yüksek olduğundan önerilmez. Gebelik durumunda ise klinik veri eksikliğinden ötürü DOAC kullanımı önerilmez. Bu hasta grubunda antikoagülasyon gerekliliğinde LMWH tercih edilmesi önerilir. Halihazırda DOAC alan hastanın gebe kalması durumunda tedavinin LMWH ile değiştirilmesi önerilir. Warfarin kullanan INR’si stabil ve minimal kanama yan etkileri olan hastalarda farklı bir ajana geçmenin hastaya faydası olmayabilir.

DOAC’lar değişen oranlarda karaciğerden metabolize edilirler. Bu sebeple karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımları risklidir. AFA sendromlu yüksek riskli ve özellikle arteriyel trombozu olan hastalarda antikoagülan kullanımında heparin tedavisi sonrasında warfarin önerilmektedir. Gastrointestinal hastalıkları, özellikle de kanama öyküsü olan hastalarda, artan kanama riski nedeniyle faktör Xa inhibitörlerinden kaçınılması önerilir. Şiddetli dispepsisi olan kişiler ise dabigatran’ı tolere edemeyebilirler. RE-LY (18,113 hasta) çalışmasında warfarin ile karşılaştırıldığında dabigatran ile kanama dışı gis semptomlar 2 kez daha sık görülmüştür³.

Gastrektomi veya gastrik bypass gibi ameliyatları geçiren kişilerde DOAC’ların emilimi değişmiş olabilir. Bu DOAC’tan kaçınmak için bir sebep olarak görülebilir. Heparin veya warfarin kullanımı tercih edilebilir. K vitamini antagonistleri genellikle DOAC’lardan çok daha ucuzdur. Agresif hiperkoagülabilité durumu olan bireylerde yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan trombozlar olabilir. Warfarin kullanan bireyler için bir yaklaşım, daha yüksek bir INR’yi hedefleyerek antikoagülasyonun yoğunluğunu artırmaktır. Bu tarz bir doz titrasyonu DOAC’lar için henüz mümkün değildir.

Endikasyonları

- Ortopedik- Non Ortopedik Venöz Tromboembolizm profilaksisi
- Kansere Bağlı yada Non-Kanseröz VTE tedavisi (başlangıç ve idame)
- Atrial fibrilasyon (AF)
- Akut Koroner Sendromlar
- Heparin-induced Trombositopeni (HIT)

Muhtemel-Kesin Kontrendikasyonlar

- Gebelik-AFA Sendromu-mekanik prostetik kapak-ciddi renal hastalıkta kullanılmamalıdır.
- Aktif ve klinik anlamlı kanama – burun ve mens kanamaları genel olarak bir kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak aktif intrakranial kanama her zaman kesin kontrendikasyondur.
- Ciddi kanama diyatezi varlığı
- Ciddi trombositopeni (trombosit sayısı <50,000/microL)- platelet sayısının seyri ve platelet fonksiyonu (örneğin bazı ITP hastalarında trombosit sayısı 30,000 ile 50,000 arasında da olsa antikoagülanı tolere edebilir)

- Major travma- travma bölgesi, genişliği ve travmadan sonra geçen süre önemlidir.
- Cerrahi işlemler – Yapılacak işleme ve genişliğine göre değerlendirilmelidir.
- Geçirilmiş intrakranial kanama – Kanama sonrasında geçen süre (2 hafta) ve altta yatan nedene göre karar verilmelidir. Örneğin travma yada kontrolsüz HT
- Intrakranial yada spinal tümörler- Tümörün yeri ve türü dikkate alınmalıdır.
- Nöroaksiyal anestezi - Spinal/epidural işlem yada katater girişimi sonrasında geçen süreye göre karar verilmelidir. Alternatif anestezi yöntemleri düşünülebilir.
- Ciddi kontrolsüz HT

Dabigatran

Maksimum antikoagülan etkiler, yutulduktan iki ile üç saat içinde elde edilir. Renal itrah baskın atılım yoludur ve intravenöz alandaki dozun yaklaşık %80'i idrarla değişmeden atılır. Renal yetmezlikli hastalarda dozlama şeması farklıdır. Dabigatran, P-glikoprotein için bir substrattır. Dabigatranın P-glikoprotein indükleyicileri (örn. rifampin) ile eş zamanlı kullanımı, dabigatranın antikoagülan etkisini azaltır. Bu grup ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dabigatranın P-glikoprotein inhibitörleri (örn. ketokonazol, verapamil) ile eş zamanlı kullanımı, dabigatranın antikoagülan etkisini artırabilir.

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH), 2021 yılında mevcut literatürün incelenmesine dayanarak, tüm DOAC'ların VKİ'si 40 kg/m²'ye kadar veya ağırlığı 120 kg'a kadar olan bireyler için uygun olduğunu önermiştir. VKİ ≤40 kg/ m² veya ağırlığı <120 kg olan hastalar için standart dozda dabigatranın kullanılması önerilmektedir. VKİ >40 kg/m² veya ağırlığı >120 kg olan hastalar için dabigatran konusunda net bir konsensüs oluşmamıştır.

Cerrahi hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) primer profilaksisi: Ameliyattan bir ile dört saat sonra 110 mg, ardından kalça protezi için 28 ila 35 gün, diz protezi için ise 10 gün boyunca günde bir kez 220 mg.

VTE'nin tedavisi ve sekonder profilaksi: 5 ile 10 günlük parenteral antikoagülasyondan sonra günde iki kez oral yoldan 150 mg (CrCl > 30 mL/dakika).

Atriyal fibrilasyonda (AF) stroke profilaksisi: Günde iki kez oral olarak 110 mg veya 150 mg (CrCl > 30 mL/dakika).

75 yaşından büyük hastalarda doz azaltımı önerilmektedir (örn. günde bir kez oral olarak 150 mg veya günde iki kez oral olarak 110 mg)

Dabigatran warfarin ile karşılaştırıldığında, daha düşük intrakraniyal kanama ve ölüm oranı ancak biraz daha yüksek gastrointestinal kanama riski ile ilişkilendirilmiştir. Dispepsi, dabigatranın yaygın bir yan etkisidir. Bazı çalışmalarda %12 ile %33 arasında bir görülme sıklığı vardır.

Ximelagatran

Bir diğer direkt trombin inhibitörüdür. Hepatotoksisite nedeniyle FDA onayı yapılmamıştır (2006).

Rivaroksaban

5 ile 9 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Tabletler yemekle birlikte alınmalıdır.

Cerrahi hastalarda VTE profilaksisi – günde bir kez 10 mg. Süre: diz protezinde 12 güne karşın kalça protezinde 35 güne kadar uzatılmış olarak kullanılabilir.

VTE'nin tedavisi ve sekonder profilaksi– 21 gün boyunca günde iki kez 15 mg (yemekle birlikte), ardından günde bir kez 20 mg (yemekle birlikte). VTE için yeterli tedavi, üç ile altı ay boyunca tam doz antikoagülasyondur. Tam doz tedavisinden sonra sekonder profilaksi düşünülürse, doz seçilmiş bireyler için günde bir kez 10 mg'a düşürülebilir.

Ancak, altı aylık antikoagülasyondan sonra VTE riski artmış olanlar için (örneğin, iki veya daha fazla VTE atağı), günde bir kez 20 mg doz kullanılmalıdır

AF'de stroke profilaksisi – Yemekle birlikte günde bir kez 20 mg (kreatinin klerensi [CrCl] >50 mL/dakika); veya yemekle birlikte günde bir kez 15 mg (CrCl ≤50 mL/dakika).

Stabil kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde sekonder profilaksi– aspirinle birlikte günde iki kez 2,5 mg.

Apiksaban

Yaklaşık 12 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Doğrudan faktör Xa inhibitörleri arasında apixaban, VTE'li bireylerde daha fazla etkinlik ve güvenliğe sahip gibi görünse de, mutlak farklar küçüktür.

Cerrahi hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi: Günde iki kez 2,5 mg kullanılır. Süre: diz protezi için 12 güne karşın kalça protezinde 35 güne kadar uzatılmıştır.

VTE'nin tedavisi ve sekonder profilaksi: Yedi gün boyunca günde iki kez 10 mg, ardından günde iki kez 5 mg. VTE için yeterli tedavi, üç ile altı ay boyunca tam doz antikoagülasyondur. Tam doz tedaviden sonra sekonder profilaksi düşünülürse doz günde iki kez 2,5 mg'a düşürülür.

Atriyal fibrilasyonda (AF) stroke profilaksisi: Günde iki kez 5 mg (CrCl >50 mL/dakika); veya yaş ≥80, vücut ağırlığı ≤60 kg veya serum kreatinin ≥1,5 mg/dL durumlarından herhangi ikisine sahip olanlarda günde iki kez 2,5 mg.

CYP-3A4 ve P-glikoproteinin güçlü inhibitörlerini alan hastalarda Apixaban dozunun azaltılması önerilir. Apiksaban grubun en az renal itrahi olan ilacıdır.

Edoksaban

Yarı ömrü 10 ila 14 saat aralığında olan oral bir direkt faktör Xa inhibitörüdür. Emilim gıdadan etkilenmez. VTE tedavisi gören hastalar için edoksaban, parenteral antikoagülasyondan 5 ile 10 gün sonra verilir. Tipik doz, günde bir kez oral yoldan 30 veya 60 mg'dır.

Faktör Xa İnhibitörleri Arasındaki Farklar

Apixabanın günde iki kez kullanılması, gün boyunca ilaç seviyelerinde daha küçük dalgalanmalara neden olur (çukur-tepe). Kanama (gastrointestinal ve intrakraniyal) da apixaban ile biraz daha düşük izlenmektedir. Rivaroksabanın gastrointestinal kanama riski biraz daha yüksek görünmektedir. Rivaroxaban ve edoxaban günde bir kez kullanılır. Rivaroxaban yemekle birlikte verilir. VTE için edoxaban'dan önce parenteral bir ajan verilir. Rivaroxaban ve apixaban'da daha yüksek bir başlangıç dozu verilir.

2021 yılında mevcut literatürün incelenmesine dayanarak, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH), VKI'si 40 kg/m²'ye kadar veya ağırlığı 120 kg olan kişiler için herhangi bir DOAC'ın uygun olduğunu önermiştir. VKI'si >40 kg/ m² veya ağırlığı ≥120 kg olan ve VTE'si olan kişiler için rivaroksaban veya apixabanın standart dozları uygun antikoagülan seçeneklerdir.

Bariatrik cerrahi sonrası Apixaban emilimi en az etkilenen Faktör Xa inhibitörü gibi görünmektedir.

Yeni Faktör Xa İnhibitörleri

Otamixaban, intravenöz faktör Xa inhibitörü olarak geliştirilmiştir, ancak akut koroner sendromlu hastalarda fraksiyone olmayan heparine kıyasla kanama riskinin artması nedeniyle ilaç geliştirme basamakları durdurulmuştur.

Kanama Yönetimi

PATOGENEZ: Teknik olarak antikoagülanlar kanamaya neden olmaz. Klinik olarak asla belirgin olmayacak

düzeyde mikroskobik kanama olaylarını düzelteren normal hemostatik süreci engellerler. Oral antikoagülanlar hematom genişlemesine katkıda bulunabilir ve klinik olarak önemsiz kanamayı klinik olarak önemli kanamaya dönüştürebilirler.

Antikoagülan endikasyonundan bağımsız olarak, kanama riskinin antikoagülan tedavisinin başlangıç döneminde (özellikle ilk üç ay) en yüksek olduğu bildirilmiştir. Mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır.

Kanamamanın önlenmesi için,

- Özellikle beyinde hipertansif anjiyopatiyi önlemek ve hipotansiyon kaynaklı denge kaybını veya düşmeleri önlemek için kan basıncının kontrol edilmesi.
- Renal ve karaciğer fonksiyonlarının optimize edilmesi.
- DOAC seviyelerini etkileyebilecek ek ilaçların kullanımının sınırlandırılması
- Düşme risk faktörleri veya düşme öyküsü olanlar için, multidisipliner bir risk faktörü tarama/müdahale programı faydalı olabilir.
- Başta gastrointestinal kanama için ek risk faktörleri olan kişiler olmak üzere, terapötik dozda antikoagülasyonla tedavi edilen birçok bireyde PPI kullanımı önerilmektedir.

Kanama Yönetimi (antidot)

Dabigatran

Idarucizumab (Praxbind). Dabigatran'a özgü bir Fab parçasıdır

Doz: 5 gram

* İdarucizumab yoksa, aktive edilmiş bir PCC (50 ile 80 ünite/kg intravenöz)

Oral faktör Xa inhibitörleri:

Apixaban Edoxaban Rivaroxaban Andexanet alfa (AndexXa) veya 4 faktörlü PCC (2000 ünitelik sabit doz veya 25 ile 50 ü/kg)

Andexanet (Antikoagülan bağlamak ve izole etmek için bir "tuzak" görevi gören, rekombinant olarak üretilen, katalitik olarak inaktif bir faktör Xa formudur) dozajı şu şekildedir:

•Hasta son 8 saat içinde rivaroksaban >10 mg, apixaban >5 mg veya dozu bilinmeyen bir ilaç aldıysa: Andexanet 800 mg bolus 30 mg/dakika, ardından 120 dakikaya kadar 8 mg/dakika hızında 960 mg infüzyon.

•Hasta rivaroksaban ≤10 mg veya apixaban ≤5 mg aldıysa veya faktör Xa inhibitörünün son dozundan bu yana ≥8 saat geçtiyse: Andexanet 400 mg bolus 30 mg/dakika, ardından 480 mg infüzyon 4 mg/dakika, 120 dakikaya kadar.

Genel olarak, tek bir doz verilir; oral antikoagülanın dolaşımında daha uzun süre kaldığı nadir durumlarda, örneğin şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğunda doz tekrarlanabilir. Antidotlar yaşamı tehdit eden tromboz riski taşır ve kanama nedeniyle ölüm riski olan hastalarda kullanılmalıdır.

Renal Yetmezlikte Kullanım

DOAK'ların tamamı az da olsa böbrekler yoluyla atıldığından, kronik böbrek hastalığı olan bireylerde kullanım ve doz ayarlamaları konusunda bazı endişelere yol açmıştır. Kronik böbrek hastalığı nedeniyle hastanede yatan hastalarda genellikle heparin kullanılır. Hafif/orta şiddette KBY'li (CrCl 30 ila 50 mL/dakika veya daha yüksek) ayaktan hastalar için, yukarıda tartışılan kanıtlar DOAK'ların warfarin kadar etkili ve en azından aynı derecede güvenli, muhtemelen daha güvenli olduğunu göstermektedir. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan ayaktan hastalarda (CrCl <30 mL/dakika), DOAK'ların warfarinle karşılaştırıldığı sınırlı kanıt vardır, ancak warfarine göre üstün etkinlik ve güvenliğe dair kanıtlar birikmeye devam etmektedir. Uzun süreli antikoagülasyona ihtiyaç duyan ve CrCl <30 mL/dakika olan kişilerde genellikle DOAC yerine warfarin veya düşük molekül ağırlıklı (LMW) heparin tercih edilebilir.

Renal ekskresyon yaklaşık oranları şu şekildedir:

- Dabigatran – %80 ile %85
- Edoxaban – %35
- Rivaroxaban – %35
- Apixaban – %25

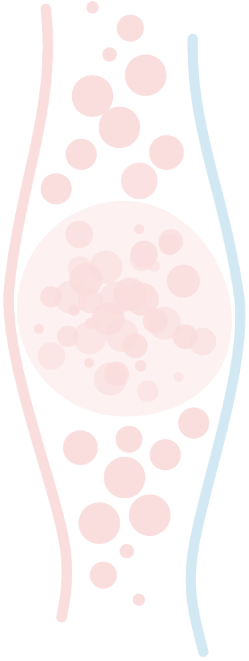
Çalışmalar özellikle atriyal fibrilasyonu olan bireylerde apixabanın, normal CrCl'li bireylerdekine benzer şekilde daha iyi veya eşit etkinliğe ve güvenliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Karaciğer Yetmezliğinde Kullanım

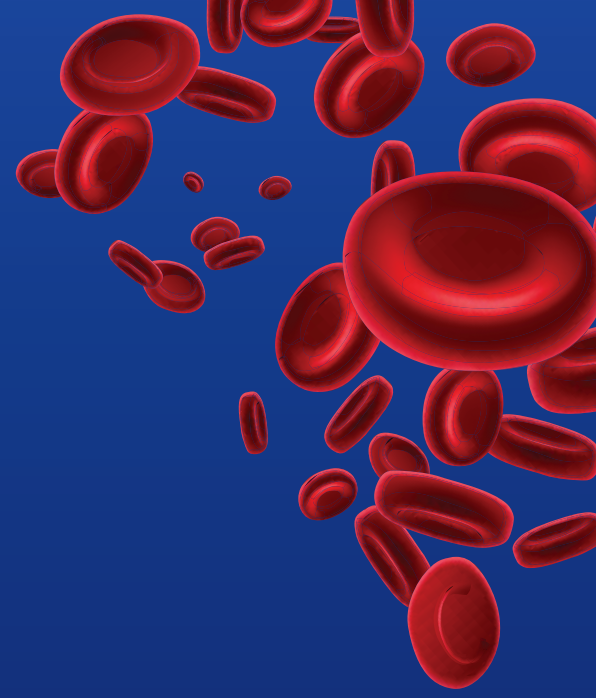
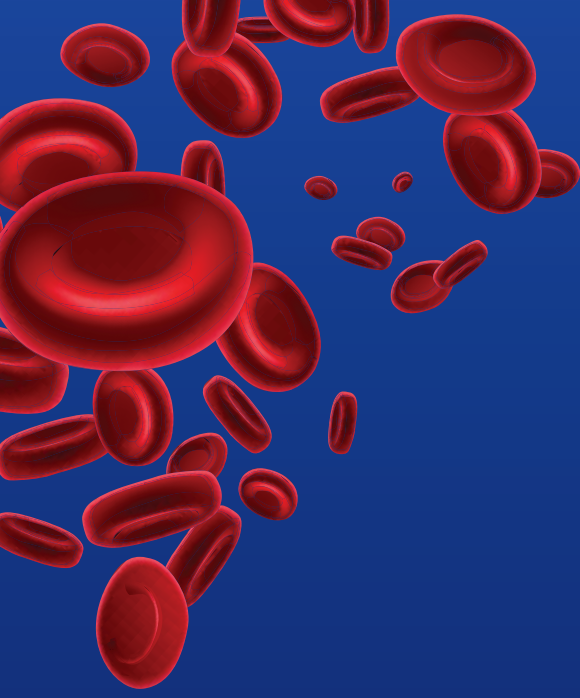
DOAC'lar farklı derecelerde karaciğerde metabolize edilir, bu sebeple hepatik yetmezlik tablosunda kullanımları risklidir.

Referanslar

- 1) Ferguson JD, Banning AP. Spontaneous intramural aortic haematoma: incidence, prognosis and complications. Eur Heart J 1998; Suppl 19:8.
- 2) Huang HK, Liu PP, Hsu JY, et al. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a real-world nationwide cohort study. Eur Heart J 2020; 41:1100.
- 3) Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11:246.



HEMOSTAZ VE TROMBOZ DERNEĞİ



1. HEMOSTAZ ve TROMBOZ KONGRESİ

17-20 Nisan 2025, Antalya



HEMOSTAZ
ve
TROMBOZ
DERNEĞİ