

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK



**EGE BÖLGESİ ERİŞKİN HEMOFİLİ HASTALARINDA  
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ  
PREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Fahri ŞAHİN

İZMİR-2014

## TEŞEKKÜR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sevgi, ilgi ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK'e,

Bu tezin hazırlanmasındaki yol göstericiliğinden ve eğitimime sağladığı katkılardan dolayı tez danışmanım sayın Doç. Dr. Fahri ŞAHİN' e ve desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Güneş BAŞOL AK' a,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca servis ve poliklinik çalışmalarında verdikleri destek ve eğitimime sağladıkları katkılar nedeniyle bütün İç Hastalıkları öğretim üyelerine,

Özveri ve hoşgörülerini ile bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarından her zaman güç aldığım sevgili aileme,

Sabır, sevgi, desteğini bir an olsun esirgemeyen; varlığı ile yaşamıma anlam katan sevgili eşim Arda BOZGÜL ve biricik kızım Seçil' e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Şükriye Miray KILINÇER BOZGÜL

İZMİR – 2014

# İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	XI
ABSTRACT .....	XII
1- GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2- GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Hemostaz Fizyolojisi .....	3
2.1.1 Trombosit Tıkacının Oluşumu .....	3
2.1.2 Koagülasyon Kaskadının Aktive Olması ve Pıhtılaşma Sürecinin Yayılması .....	5
2.1.3 Antitrombotik Kontrol Mekanizmaları Tarafından Pıhtılaşma Sürecinin Sonlanması .....	6
2.1.3.1 Antitrombin .....	6
2.1.3.2 Aktive Protein C ve S.....	7
2.1.3.3 Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI) .....	7
2.1.3.4 Prostaglandin ve Tromboksan.....	8
2.1.3.5 Nitrik Oksit .....	8
2.1.4 Fibrinolitik Sistem Aracılığı İle Pıhtının Ortadan Kaldırılması.....	8
2.2 Hemostaz Tarama Testleri Ve Hastaya Yaklaşım .....	9
2.2.1 Kanama Öyküsü .....	9
2.2.2 İlaç kullanımı .....	10
2.2.3 Klinik Bulgular .....	10
2.2.3.1 Vasküler- Trombosit Kaynaklı Nedenler .....	10
2.2.3.2 Pıhtılaşma Bozuklukları .....	10

2.2.4 Hemostaz Labaratuar Testleri .....	11
2.2.4.1 Trombosit Sayısı .....	11
2.2.4.2 Kanama Zamanı .....	11
2.2.4.3 Protrombin Zamanı (PZ).....	12
2.2.4.4 Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTZ).....	12
2.2.4.5 Trombin Zamanı (TT).....	13
2.2.4.6 Faktör Düzeyi Tayini .....	13
2.2.4.7 Karışım Çalışmaları .....	13
2.2.4.8 Fibrinolitik Sistemin Değerlendirilmesi .....	13
2.3 Hemofili .....	14
2.3.1 Tanım .....	14
2.3.2 İnsidans .....	14
2.3.3 Genetik .....	14
2.3.4 Klinik Tanı .....	14
2.3.5 Kanama Yerlerine Göre Klinik Özellikler .....	15
2.3.5.1 Eklem Kanamaları.....	15
2.3.5.2 Kas İçi Kanamaları.....	15
2.3.5.3 Baş- boyun Kanamaları .....	15
2.3.5.4 Gastrointestinal Sistem Kanamaları.....	15
2.3.5.5 Genitoüriner Sistem Kanamaları .....	16
2.3.6 Kronik Komplikasyonlar .....	16
2.3.7 Tanı .....	16
2.3.8 Faktör Replasman Tedavisi .....	17
2.3.8.1 Profilaksi Tedavisi .....	17
2.3.8.1.1 Primer Profilaksi .....	17

2.3.8.1.2 Sekonder Profilaksi .....	18
2.3.8.2 Akut Kanama Epizodu Tedavisi .....	18
2.3.9 Faktör Replasmanı Dışındaki Tedavi Seçenekleri .....	19
2.3.9.1 Taze Donmuş Plazma .....	19
2.3.9.2 Desmopressin (DDAVP).....	19
2.3.9.3 Anti- fibrinolitik Tedavi .....	19
2.3.10 Hemofilide İnhibitör Gelişimi .....	19
2.4 Kardiyovasküler Hastalık .....	20
2.4.1 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Neden Gereklidir.....	21
2.4.2 Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri.....	21
2.4.2.1 Koroner Arter Hastalığı Eşdeğerleri .....	21
2.4.2.1.1 Non-Koroner Aterosklerotik Hastalık.....	22
2.4.2.1.2 Diyabetes Mellitus .....	22
2.4.2.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği.....	22
2.4.2.2 Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri.....	23
2.4.2.2.1 Yaş ve Cinsiyet .....	23
2.4.2.2.2 Sigara .....	23
2.4.2.2.3 Hipertansiyon .....	24
2.4.2.2.4 Aile Öyküsü .....	24
2.4.2.2.5 Hiperlipidemi .....	25
2.4.2.2.6 Obezite .....	25
2.4.2.2.7 Yaşam Tarzı.....	26
2.4.3 İnflamasyon Markerları .....	26
2.4.3.1 C-Reaktif Protein .....	26
2.4.3.2 Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein.....	27

3- MATERYAL ve YÖNTEM .....	29
3.1 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi .....	29
3.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri .....	29
3.3 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması .....	29
3.4 İstatistiksel Analiz .....	30
4- BULGULAR.....	31
5- TARTIŞMA .....	34
6- SONUÇ .....	40
7- KAYNAKLAR .....	41

## **TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ**

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama demografik ve klinik özellikleri

Tablo 2. Kategorik değişkenlerin sunumu

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABD</b>	:	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADH</b>	:	Antidiüretik Hormon
<b>ADP</b>	:	Adenozin Difosfat
<b>AKS</b>	:	Akut Koroner Sendrom
<b>APCC</b>	:	Aktive Protrombin Kompleks Konsantresi
<b>APTZ</b>	:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>ARG 506</b>	:	Arginin 506
<b>ATIII</b>	:	Antitrombin III
<b>BAG</b>	:	Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BU</b>	:	Bethesda Ünitesi
<b>C4b</b>	:	Kompleman 4 b
<b>CRP</b>	:	C Reaktif Protein
<b>DDAVP</b>	:	Desmopressin
<b>DM</b>	:	Diyabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	:	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EDTA</b>	:	Etilendiamin tetraasetik asit
<b>eNOS</b>	:	Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
<b>EÜTF</b>	:	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>FIX</b>	:	Faktör IX
<b>FIXa</b>	:	Aktive Faktör IX
<b>FVa</b>	:	Aktive Faktör V
<b>FVII</b>	:	Faktör VII
<b>FVIIa</b>	:	Aktive Faktör VII
<b>FVIII</b>	:	Faktör VIII
<b>FVIIIa</b>	:	Aktive Faktör VIII
<b>FX</b>	:	Faktör X
<b>FXa</b>	:	Aktive Faktör X
<b>FXI</b>	:	Faktör XI
<b>FXIa</b>	:	Aktive Faktör XI
<b>FXII</b>	:	Faktör XII
<b>FXIII</b>	:	Faktör XIII
<b>GP</b>	:	Glikoprotein



<b>HBA1C</b>	:	Hemoglobin A1c
<b>HDL</b>	:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
<b>HMWK</b>	:	Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
<b>HsCRP</b>	:	Yüksek Duyarlılık C Reaktif Protein
<b>HT</b>	:	Hipertansiyon
<b>ICAM-1</b>	:	İntraselüler Adezyon Molekülü 1
<b>Ig</b>	:	İmmunglobulin
<b>IL-6</b>	:	İnterlökein-6
<b>ISI</b>	:	Uluslararası Duyarlılık İndeksi
<b>KAH</b>	:	Koroner Arter Hastalığı
<b>Kg</b>	:	Kilogram
<b>KVH</b>	:	Kardiyovasküler Hastalık
<b>LDL</b>	:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>MI</b>	:	Myokard İnfarktüsü
<b>NO</b>	:	Nitrik Oksit
<b>PAI</b>	:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
<b>PFA-100</b>	:	Platelet Fonksiyon Analizör
<b>POLY P</b>	:	İnorganik Fosfat
<b>PZ</b>	:	Protrombin Zamanı
<b>TAFI</b>	:	Trombinle Aktiflenebilir Fibrinoliz İnhibitörü
<b>TDP</b>	:	Taze Donmuş Plazma
<b>TF</b>	:	Doku Faktörü
<b>TFPI</b>	:	Doku Faktör Yolu İnhibitörü
<b>TG</b>	:	:Trigliserit
<b>TM</b>	:	Trombomodulin
<b>TPA</b>	:	Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>TT</b>	:	Trombin Zamanı
<b>TXA<sub>2</sub></b>	:	Tromboksan A 2
<b>VCAM-1</b>	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
<b>VKİ</b>	:	Vücut Kitle İndeksi
<b>vWF</b>	:	Von Willebrand Faktör

## ÖZET

Hemofili tanısı olan hastalar aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylere oranla daha az hareketli kişilerdir. Bunun en önemli nedeni kanama riski nedeniyle kontrollü hareket etme içgüdüğü ve geçirilmiş eklem kanamalarına bağlı deformitelerdir. Hemofili hastalarında hipokoagülibitenin kardiyovasküler mortalite üzerine etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Genellikle elde edilen sonuç daha düşük mortaliteye sahip oldukları şeklindedir. Fakat hipokoagülabilitate ateroskleroz oluşumundan ve progresyonundan korumamaktadır. Kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinin yaşla birlikte arttığı bir gerçektir ve birçok çalışmada genellikle 3-4. dekattan sonrası ele alınmıştır. Ancak bilinen bir gerçek de özellikle aterosklerotik kalp hastalıkları risk faktörlerinin doğumdan itibaren gerçekleşmeye başladığıdır.

Biz bu çalışmada erişkin yaş grubundaki hemofili hastalarımızın KVH risk faktörleri ve prevalansını ortaya koymayı hedefledik.

Çalışma grubu; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (EÜTFH) erişkin Hemofili Polikliniğine başvuran 20 yaş ve üstü hemofili A veya B tanılı hastalardan oluşturulmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ise EÜTFH İç Hastalıkları polikliniğine herhangi bir yakınma ile başvurmuş olan, bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden oluşturulmuştur. Kontrol grubunun öyküsünde koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi olması dışlama kriteri olarak alınmıştır.

Toplam 66 hemofili A veya B ve dışlama kriterlerine uyan 21 sağlıklı gönüllüye boy, kilo (kg), vücut kitle indeksi (VKİ), Bel çevresi ölçümü, kan basıncı ölçümü yapıldı. Serum total kolesterol, LDL -kolesterol, HDL- kolesterol, Trigliserid (TG), açlık kan glukozu, glikolize hemoglobin( HbA1c), yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri bakıldı.

Özgeçmişlerinde risk oluşturabilecek hastalıklar veya alışkanlıklar (sigara gibi) ile soy geçmişlerinde KVH öyküleri birlikte değerlendirildi.

Sonuç olarak hemofili hastalarında kan basıncı, TG, açlık glukozu, VKİ, HbA1c, hsCRP, bel çevresi daha yüksek bulunmuştur. VKİ ve bel çevresindeki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. HDL kolesterol de beklendiği gibi hasta grubunda daha düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Özgeçmişinde HT bulunan 7 hasta varken çalışma sonucunda toplam 17 hastada HT saptanmıştır (%25.7). Özgeçmişinde DM tanısı olan 6 hasta varken çalışma sonucunda 6 hastada DM (%9.09), 14 hastada bozulmuş açlık glukozu (BAG)(%21.2) saptanmıştır.

Bu çalışma Ege Bölgesinde yaşayan erişkin hemofili hastalarındaki KVH risk faktörleri ve prevalansını ortaya koymuş ve riskli grubu erken fark edip önlem alma veya tedavi ile morbidite ve mortaliteyi azaltmamıza da olanak sağlamıştır.

## ABSTRACT

Many previous research tested the hypothesis that hypocoagulability may reduce cardiovascular mortality in haemophilia patients. Logically, hypocoagulability in these patients is not preventive for developing and progression of atherosclerotic plaques.

In this study, we aimed to compare prevalence of cardiovascular risk factors between haemophilia patients and healthy controls.

The study population included the patients admitted to Ege University Adult Haemophilia Department and diagnosed as haemophilia . Control population included the healthy subjects admitted to outpatient clinic with nonspecific symptoms and had no detected disease. Excluding criteria were having coronary artery disease, hypertension, diabetes mellitus or hyperlipidemia in medical history for the control group.

Serum lipid levels, height, weight, body mass index, blood pressure, fasting glucose, glycated haemoglobin, high sensitive C-Reactive Protein levels were researched in 66 haemophilia patients and 21 healthy controls. Their medical history and family history were also researched for any clue for the risk of cardiovascular disease.

As a result patient group had higher hsCRP, triglycerides, fasting glucose, glycated haemoglobin levels and higher body mass index, waist circumference measurement and higher arterial tension; lower HDL-cholesterol levels and finally the difference between body mass index, waist circumference measurement and HDL-cholesterol values were statistically significant.

This study shows the cardiovascular risk factors of haemophilia patients and provides to take precautions for the risk groups to decrease the mortality and morbidity.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemostaz organizmada kanama ve pıhtılaşma dengesini normal sınırlarda sürdüren olaylar dizisidir. Bu olaylar kanamaya damar yanıtı, trombosit agregasyonu, pıhtı oluşması, pıhtının stabilizasyonu, düzenleyici antikoagülan maddeler aracılığıyla pıhtılaşma olayının sınırlandırılması, fibrinoliz ve en sonunda damar endotelindeki lezyonun iyileşmesi olarak sıralanır.

Hemofili ve hemofiloid hastalıklar fibrin tıkaçlarının oluşması için gerekli prokoagülan bir proteinin kanda eksikliği veya kusuru sonucu gelişen kanama ile beliren bir grup hastalıktır. Hemofili A, en sık rastlanan kalıtsal koagülopatidir. Faktör VIII (FVIII)'in kalıtsal eksikliği sonucu gelişir. X kromozomuna bağlı resesif kalıtsal geçiş gösterir. Hastalık asemptomatik kadın taşıyıcılar tarafından erkek çocuklara geçirilir ve özel durumlar dışında çoğunlukla erkeklerde görülür. Vakaların %80'inde ailede hastalık öyküsü saptanır, yaklaşık % 20 vakada yeni mutasyon söz konusudur [1]. Kesin tanı kanda FVIII düzeyinin düşüklüğünün gösterilmesi ile konur. Belirgin bir kanama durumunda bu hastalara uygulanacak tek tedavi yöntemi eksik olan FVIII' in yerine konması ve bu maddenin plazma düzeyinin hemostazı sağlayabilecek düzeye çıkarılmasıdır.

Hemofili B, Faktör IX' un (FIX) kalıtsal eksikliği sonucu gelişir. Tüm hemofilik hastaların %10-15'ini oluşturur. X kromozomuna bağlı resesif olarak geçen kalıtsal bir defektir. Pıhtılaşma zamanı uzamış, protrombin tüketimi azalmış ve parsiyel tromboplastin zamanı uzamıştır. Tedavide FIX kullanılır [1]. Hemofili hastalarında kanama herhangi bir zamanda gelişebilir. Kanama yeri sıklıkla eklem içi, kas içi ve gastrointestinal sistemden kaynaklanır [2].

Hemofili tedavisindeki yeni gelişmeler ile yaşam beklentisi 30' lu yaşlardan 70' li yaşlara kadar çıkmıştır [3]. Yaşam beklentisi artan hastalarda kardiyovasküler olaylar giderek

artarak bildirilmeye başlanmıştır [4]. Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) hemofili hastalarıyla yapılan bir araştırmada 45 yaş üstü hemofili hastalarında KVH prevalansının benzer olduğu saptanmış ve yaş, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabetin iskemik kalp hastalığıyla en çok ilişkili olduğu görülmüştür [5]. Hemofili hastalarında kardiyovasküler hastalıklar yeni gelişmekte olan sorunlar olduğu için bu grupta epidemiyoloji ve risk faktörleriyle ilgili bilgiler kısıtlıdır ve bu hastaların izlem standartlarının belirlenmesi sınırlı kalmıştır [6]. Bu hastalarda kanama riski ve aterotromboz riski arasındaki hassas denge nedeniyle bu durumun yönetimi oldukça tartışmalıdır. KVH tedavisinde kullanılan antiagregan, antikoagülan ve trombolitik ajanlar kanama riskini arttırmakta ve hemofili hastalarında hayati risk oluşturabilmektedir [7].

Hemofilik sıçanlarda yapılan bir çalışma koagülasyon faktörleri ve ateroskleroz arasında ilişkiyi aydınlatmaya katkı sağlamış. Bu çalışmada apolipoprotein E ve FVIII eksikliği olan farelerde FVIII eksikliğinin ateroskleroza geciktirdiği ancak ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir [8]. Yapılan bir çalışmada hipokoagülabilité durumlarında ateroskleroz derecesinin normal popülasyondan farklı olmadığı gösterilmiştir [9].

Hemofili hastalarının KVH açısından normal popülasyonla benzer risk faktörleri ve prevalansa sahip olduğu için bu grupta da tıpkı normal popülasyondaki gibi KVH' leri önlemek için primer koruma yapılması önerilmiştir.

Bu çalışmalar ışığında Ege Bölgesinde erişkin hemofili hastalarının KVH risk faktörleri ve prevalansının belirlenmesi ve primer koruma için gerekli önlemlerin alınması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 HEMOSTAZ FİZYOLOJİSİ

Hemostaz, damar yaralanma yerinde pıhtı oluşum sürecidir. Vasküler endotel bütünlüğü bozulduğu zaman hemostatik yanıt hızlı, lokalize ve iyi kontrollü olmalıdır. Trombinle uyarılan fibrin pıhtı oluşumu ve plazmin kaynaklı pıhtı lizis yolları ile bağlantılıdır ve birlikte düzenlenir [10]. Bu iki sistem koordineli çalıştığı takdirde pıhtı oluşumuyla başlayan süreç pıhtı erimesi ve doku remodeling ile başarılı bir şekilde sonlanır.

Pıhtılaşma süreci dinamik ve iç içe geçmiş bir dizi süreçten meydana gelse de temel olarak dört fazda incelenebilir [11].

- Trombosit tıkaçının oluşumu
- Koagülasyon kaskadının aktive olması ve pıhtılaşma sürecinin yayılması
- Antitrombotik kontrol mekanizmaları tarafından pıhtılaşma sürecinin sonlanması
- Fibrinolitik sistem aracılığı ile pıhtının ortadan kaldırılması

#### 2.1.1 Trombosit Tıkaçının Oluşumu

Kanamayı durdurmak amacıyla ilk hemostatik yanıt olan trombosit tıkaçının oluşumu için vasküler hasarın olduğu yerde trombositler aktive olur. Bu olay hasarı izleyen saniyeler içerisinde başlar. Adenozin difosfat (ADP), epinefrin, trombin ve kollajen gibi trombosit aktivasyonu yapabilen bir çok faktör vardır. Bunlardan ADP ve epinefrin zayıf etki gösterirken kollajen ve trombin en güçlü trombosit aktivatörüdür. Sağlam endotel nitrik oksit (NO) ve prostasiklin sayesinde trombositlerin yapışmasına engel olur. Endotel hasarı olduğu zaman ortaya çıkan mikrofibriller, laminin, kollajen ise bu durumu bozarak aktive trombositlerin oluşumunu başlatır. Aktive trombositlerin hemostazdaki rolleri; trombosit adezyonu, trombosit şekil değişikliği, trombosit salınım reaksiyonu, trombosit agregasyonu,

trombosit prokoagülan aktiviteleri olarak sıralanabilir. Damar hasarını izleyen ilk saniyeler içinde, trombositler, endotel altında bulunan kollajen fibrillerine kollajen reseptörleri ile yapışır. Bu reseptörler glikoprotein (Gp) Ia/IIa ve Gp VI olup integrin ailesinin üyeleridirler [12]. Gp VI reseptörü ve kollajen bağlanması sonucu trombositleri aktive edecek olan sinyal gönderilir. Von Willebrand faktör (vWF) , endotel hücresi ve megakaryositte sentezlenen bir polipeptid yapılı bir moleküldür [13]. Endotelde sentezlenen formu, hücre içinde depolanır ve gerektiğinde subendotelyal dokuya ve dolaşıma geçer; megakaryositlerdeki formu ise trombositlerin alfa granüllerinde depolanır [14]. vWf, vasküler hasar olduğu zaman endotel altı dokusundaki kollajene ve trombositlerin GPIb reseptörüne bağlanarak damar duvarına trombositlerin yapışmasını (adezyon) sağlar. Yapışmanın ardından trombositlerde psödotopod oluşumu ve küreselleşme ile karakterize şekil değişikliği meydana gelir. Bu aşamada mikrofibrillerin kasılması ile trombositlerin sekresyon aşaması kolaylaştırılır. Yapışan ve aktive olmuş trombositlerden bir çok mediatör salınır. Bunlardan ADP ve serotonin diğer trombositlerin endotel hasarı olan bölgeye toplanmasını sağlar. Trombosit tarafından salınan serotonin normal koşullarda vazodilatasyon yaparken endotel hasarı veya disfonksiyonel endotel varlığında vazokonstriksiyon yapar [15]. ADP ile aktive olan trombositler, endotel hücrelerinde intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1)' in ekspresyonunu arttırlar [16]. Fibronektin ve trombospondin trombosit kümesini stabilize eden ve güçlendiren adeziv proteinlerdir. Fibrinojen, trombosit alfa granüllerinden salınır ve endotel hasarı sırasında plazmadaki fibrinojene ilave olarak kaynak sağlar [17]. Prostaglandin metaboliti olan tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) vazokonstriksiyon ve daha fazla trombosit agregasyonu sağlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), düz kaslar üzerinde mitojenik etkisi vardır ve doku tamirinde rol oynar. ADP, kollajen veya trombin ile oluşan trombosit aktivasyonu sonucu GP IIb/IIIa reseptörü trombositler arasında köprü oluşturur ve trombosit agregasyonu başlar [18]. Kapillerlerdeki lokal vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu hemostazın



kontrolü için genellikle yeterlidir. Ancak büyük damarlarda trombosit tıkaçının fibrin ile pekiştirilmesi gereklidir. Trombositlerin kendisi fosfatidil serin ve fosfatidil kolin aracılığıyla özellikle K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerini bağlanmasını sağlayarak prokoagülan aktivite oluşturur ve bu pekişmeye katkıda bulunur [19].

### **2.1.2 Koagülasyon Kaskadının Aktive Olması ve Pıhtılaşma Sürecinin Yayılması**

Damar hasarı bir membran glikoproteini olan Doku faktörü (TF)' nün salınmasına neden olur [20]. Hücre bütünlüğü bozulunca kanla temas eden TF faktör VII (FVII) ile birleşir. FVII sınırlı proteoliz ile aktif FVII (FVIIa)' ye dönüşür. FVIIa TF ile birleştiğinde enzimatik aktivitesinde artış olur. TF-FVIIa kompleksi hasarlı dokudaki membran yüzeyine yapışır. Bu sayede koagülasyon sadece gerektiği yerde aktive olur. FVIIa sınırlı proteoliz ile FIX' u aktive ederken, bir yoldan da doğrudan faktör X (FX)' u aktif formuna dönüştürür [21]. Trombosit yüzeyindeki fosfolipid tabakaya bağlı FXa ve aktif faktör V (FVa) protrombinaz adı verilen bileşiği oluşturur ve protrombinaz protrombinin trombine dönüşümünü sağlar [22]. Trombin de fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar ancak bu şekilde oluşan fibrin totalin %4 'ünü oluşturur. Trombin fibrinojenden önce fibrin monomerlerini sonra fibrin polimerlerini ve faktör XIII (FXIII) 'ü aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlanmasını ve sağlam fibrin pıhtısının oluşmasını sağlar [23]. Ekstrinsik yol olarak adlandırılan bu yol endotelden salınan doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) aracılığı ile bloke edilir. Bu sebeple intrinsik yol devreye girer. İntrinsik yol kanın negatif yüklü yüzey ile temasından sonra başlar. Bu temastan sonra ortaya çıkan plazma proteinleri faktör XII (FXII) (Hageman Faktör), prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) faktör XI (FXI)'i aktive eder. Aktif faktör XI (FXIa); FIX 'u aktive eder (FIXa). FXa ve trombin tarafından aktive edilmiş olan FVIII (FVIIIa) ile birlikte FXIIa; FXa oluşumunu aktive ederler [24]. İntrinsik yolun FV, protrombin ve fibrinojenden oluşan geri kalan kısmı ekstrinsik yol ile aynıdır. İntrinsik yolda kritik role sahip bir diğer etken polifosfatlardır. İnorganik polifosfat

(polyP); ortofosfatların yüksek enerjili fosfoanhidrid bağlarıyla birleşmiş yüksek anyonik polimerler içeren lineer formudur. PolyP, mikroorganizmalarda ATP'den sentezlenir açlık durumlarında ATP kaynağı olarak kullanılmak üzere kullanılabilir [25]. Ayrıca insan trombositlerinde yoğun granüller olarak bulunur ve trombosit aktivasyonu gerçekleştikten sonra salınır [26]. Trombositlerdeki polyP, mikroorganizmadaki polyP'den küçüktür ve anyonik özellik taşıması nedeniyle intrinsik yolu başlatabilecek negatif yüklü yüzeyi oluşturur. Ayrıca FV aktivasyonunu hızlandırır, TFPI etkisini engeller, fibrin polimerizasyonunu artırır ve FXI aktivasyonunu artırır.

### **2.1.3 Antitrombotik Kontrol Mekanizmaları Tarafından Pıhtılaşma Sürecinin**

#### **Sonlanması**

İnhibitör sistemi sayesinde hasarlı endotelin tamiri gerçekleştikten sonra koagülasyon sistemi inhibe olur vasküler yapı dolaşıma açılır. Koagülasyon yeteri kadar inhibe olamazsa tromboz, vasküler inflamasyon ve doku hasarı ortaya çıkar. Bu nedenle inhibitör sistemin birçok mekanizma tarafından dengede tutulması büyük bir şanstır. Bunlar prokoagülan maddelerin kanda dilusyonu, aktive olmuş faktörlerin retiküloendotelial sistem, özellikle karaciğer tarafından, ortadan kaldırılması, prokoagülanların doğal antitrombotik yollar tarafından kontrol edilmesi olarak sıralanabilir [10]. Bu doğal antitrombotik yollar vasküler endotelial sistem tarafından sağlanır. Bunlar; antitrombin III (ATIII), TFPI ve protein c yolaklarıdır. Ayrıca prostasiklin, tromboksan ve nitrik oksit de vasküler ve trombosit reaktivitesini düzenlenmesinde rol oynar.

#### **2.1.3.1 Antitrombin III**

Dolaşımda bulunan proteaz inhibitörüdür. Koagülasyon kaskadındaki trombin, FXa, FIXa, FXIIa ve FXIa'yı inhibe eder. Antitrombin reaktif merkez ve heparin bağlayan bölge olmak üzere iki aktif fonksiyonel bölgeye sahiptir [27]. Heparin antitrombine bağlanan pentasakkarid bölge içerir. Endotel hücrelerinde bulunan heparan sülfat da pentasakkarit içerir

ve endojen olarak antitrombin aktivitesini artırır. Antitrombin heparin ile bağlandığı zaman inaktivasyon süreci 1000-4000 kat hızlanır [28].

### **2.1.3.2 Aktive Protein C ve S**

Pıhtı oluşumu ilerledikçe trombin endotel yüzeyindeki integral membran proteini olan trombomodulin (TM) ile bağlanır [29]. Trombin-TM bağlanması sonucu trombin de protein C'yi aktive eder. Bu aktivasyon ayrıca endotelial protein C reseptörü tarafından da artırılır [30]. Aktive protein C; protein S ile birlikte FVa ve FVIIIa' yı inaktive eder. Aktive protein C FVa' nın ilk önce arginin (Arg) 506 pozisyonundaki peptid bağımlı ayırır, daha sonra Arg306 ve Arg679 pozisyonundaki peptid bağları ayrılır. Faktör V Leiden mutasyonunda Arg506 pozisyonundaki Arg yerine glutamine geçmiştir ve ayrılma çok daha yavaş gerçekleşir. Bu nedenle hiperkoagülabilite ortaya çıkar [31]. Protein S dolaşımında serbest olarak bulunan aktif formu ve bir akut faz reaktanı olan kompleman 4b (C4b) bağlayan protein' e bağlı olarak bulunan inaktif formu olmak üzere iki formda bulunur. C4b bağlayan protein inflamasyon durumlarında artar ve dolaşımında bulunan serbest protein S miktarı azalır. Sonuç olarak inflamasyon durumlarında tromboz artar.

### **2.1.3.3 Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI)**

TFPI dolaşımında çok düşük konsantrasyonda bulunur. Primer olarak endotel tarafından sentezlenir. %20'si plazmada dolaşırken geri kalan kısmı endotel yüzeyinde yüzey glikozaminoglikanlara bağlı olarak bulunur. İntravenöz heparin uygulamasından sonra plazma TFPI konsantrasyonunda belirgin artış olduğu görülmüştür ve günümüzde rekombinant TFPI yeni antikoagülan olarak düşünülmektedir [32]. FX aktivasyonunu iki şekilde inhibe eder; ilki, direkt olarak FXa' yı inhibe eder. İkincisi FXa' ya bağlanarak TF/FVIIa bileşimini inhibe eder.

#### **2.1.3.4 Prostaglandin ve Tromboksan**

Hasarlı endotele yakın bulunan sağlam endotel hücrelerindeki membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 aracılığıyla araziidonik asit salınır. Siklooksijenaz (COX) 1 aracılığıyla TxA2 ve COX 2 aracılığıyla prostaglandin açığa çıkar. TxA2 trombositlerde agregasyonu stimüle eder, vazokonstriksiyon yapar; prostaglandin ise adenilat siklazı aktive ederek trombosit agregasyonunu bloke eder ve TxA2 tarafından yapılan vazokonstriksiyonu antagonize eder [33].

#### **2.1.3.5 Nitrik Oksit**

Endotel hücrelerinde L-argininden sentezlenir. Vazodilatasyon yapar ve trombositlerin adezyon ve agregasyonunu inhibe eder.

#### **2.1.4 Fibrinolitik Sistem Aracılığı İle Pıhtının Ortadan Kaldırılması**

Hemostaz sağlandıktan sonra damar açıklığının sağlanabilmesi için pıhtının ortadan kaldırılması gerekir. Bu işlem proteolitik bir enzim olan plazmin tarafından gerçekleştirilir. Plazminin prekürsörü olan plazminojen fibrin ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile bağlanır. Bu bileşik plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlar. Plazmin de fibrine ek olarak fibrinojen ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerini parçalar. Fibrin; plazmin tarafından bir çok bölgesinden parçalanır ve başta D-dimer olmak üzere birçok fibrin yıkım ürünü ortaya çıkar. Plazmin aktivitesi endotel hücresi tarafından salgılanan plazminojen aktivatörleri ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) ve alfa-2-antiplazmin tarafından düzenlenir [34]. tPA aracılığıyla plazmin üretimi fibrin pıhtısı yüzeyinde gerçekleşir. tPA fibrine bağlandığında, plazminojen ile olan etkileşimi onun katalitik etkisini artırır. tPA intravasküler fibrinolizin başlamasından sorumlu iken bir diğer fizyolojik plazminojen aktivatörü olan ürokinaz temel olarak ekstravasküler fibrinolizden sorumludur. PAI endotel hücrelerinden sentezlenir ve

tPA'yı inhibe eder [35]. Alfa-2-antiplazmin ise karaciğer tarafından sentezlenir ve plazmini inhibe eder [36].Fibrin plazmin tarafından parçalandıkça parçalanan yüzeylerde yeni karboksi-terminal uçlar açığa çıkar. Bu uçlar plazminojenin pıhtıya bağlanması için yeni yerler oluşturarak pozitif feedback yapar. Bu karboksi terminal uçlar karboksipeptidazlar tarafından uzaklaştırılır. Bir karboksipeptidaz-B proenzimi olan Trombin ile aktiflenebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFI); dolaşımda bulunur ve trombin-trombomodulin bileşiği için substrat görevi görür. Trombin-trombomodulin ile aktive olmuş TAFI fibrinoliz inhibitörü olarak görev yapar [37].

## **2.2 HEMOSTAZ TARAMA TESTLERİ VE HASTAYA YAKLAŞIM**

Hemostaz bozukluğu olan hastanın değerlendirilmesinde en önemli nokta hastanın öyküsüdür. Hastanın kanama algısı değişkenlik gösterebileceğinden doktor hasta diyalogunun özenle kurulması büyük önem taşır. Dikkatlice alınan öykü sonrasında hemostaz bozukluğunun edinilmiş mi yoksa doğuştan mı olduğu, vasküler nedenlerden, trombositlerden veya koagülasyon kaskadındaki bir patolojiden mi kaynaklandığı öngörülebilir.

### **2.2.1 Kanama Öyküsü**

Hemostaz bozukluğu düşünülen hastanın geçmişteki kanama öyküsü olup olmadığı, kanamanın diş çekimi sonrasında ya da cerrahi girişim sonrasında mı gerçekleştiği, demir eksikliği anemisi, transfüzyon öyküsü, adet düzeni, K vitamini eksikliğine neden olabilecek antibiyotik kullanımı ya da beslenme bozukluğu, karaciğer ve böbrek hastalığı öyküsü sorgulanmalıdır. Cerrahi girişim ya da diş çekimi sonrasında kanama öyküsünün olması kalıtsal hemostaz bozukluğunun kuvvetli göstergesidir.

### **2.2.2 İlaç Kullanımı**

İlaç kullanımı dikkatlice sorgulanması gereken diğer noktadır. Reçeteli veya reçetesiz kullanılan ilaçlar, bitkisel ilaç kullanımı hemostaz bozukluğu ile ilişkili olabilir. İlaçlar trombositopeni yapmak, trombosit disfonksiyonuna neden olmak, aplastik anemi gelişmesi gibi nedenlerle hemostaz bozukluğuna neden olabilir. Aspirin, antiinflamatuvar ilaçlar, beta-laktam antibiyotikler, klopidogrel, tiklopidin başlıca hemostaz bozukluğuna neden olabilecek ilaçlardır. Ayrıca kombine ilaç kullanımları ilaç etkileşimi sonucu warfarinin etkisini arttırarak kanama riskini arttırabilir.

### **2.2.3 Klinik Bulgular**

Hemostaz bozukluğunda klinik bulgular vasküler- trombosit kaynaklı nedenler ve pıhtılaşma bozuklukları olmak üzere iki temel başlıkta incelenebilir.

#### **2.2.3.1 Vasküler-Trombosit Kaynaklı Nedenler**

Primer hemostaz bozukluğu vardır. Tipik olarak kanamalar mukozal ve kutanözdür. Epistaksis, diş eti kanamaları, peteşi ve yüzeysel ekimozlar en sık görülen klinik bulgulardır. Menoraji (yoğun kanamanın 3 günden fazla sürmesi) ve metroraji (adet siklusları arasında kanamaların olması) kadınlarda sıklıkla hemostaz bozukluklarına eşlik eder. Menoraji ile başvuran hastaların %15-20'sinde vWH, immun trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu gibi kanama diyatezlerine rastlanılmıştır [38]

#### **2.2.3.2 Pıhtılaşma Bozuklukları**

Tipik klinik bulgusu büyük palpabl ekimozlar, büyük ve derin dokulara yayılan hematomlardır. Pıhtılaşma bozukluklarında diş çekiminden hemen sonra kanama kontrolü sağlanabilir ama saatler sonra kanama başlar ve lokal kontrol yöntemlerine yanıt vermez ya da tekrarlayıcı özelliindedir.

## **2.2.4 Hemostaz Laboratuvar Testleri**

Hemostaz bozukluğu olan hastada yapılacak testler öncelikle trombosit sayımı, kanama zamanı, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve trombin zamanı (TT) gibi basit tarama testleriyle başlanmalıdır. Bu testlerle bir ön tanı oluştuktan sonra periferik yayma, trombosit agregasyon testleri, koagülasyon faktör düzeyleri, fibrin yıkım ürünleri tayini, öglobulin erime zamanı gibi spesifik testlere geçilmelidir. Testlerin yapılmasına başlamadan önce kan örneğinin doğru alınması sağlanmalıdır. Kan örneği doku sıvısı içermemeli, parenteral tedavi verilen damar yolundan alınmamalı, santral venöz kataterler heparin kontaminasyonu olabileceğinden kullanılmamalıdır.

### **2.2.4.1 Trombosit Sayısı**

Trombosit sayımı otomatik kan sayım cihazları ile yapılmaktadır. EDTA ile antikoagüle edilen kanda eritrositler hemolize uğratılır ve kalan trombositler optik sayıcı ile sayılır. Bu cihazlarda trombositopeni saptandığı zaman öncelikle psödotrombositopeni ekarte edilmelidir; dev trombositler, hiperlipidemi, paraproteinemiler ve EDTA'ya bağlı trombosit kümeleşmesi gibi durumlarda cihaz hatalı sonuç verebilir. Bu yüzden trombositopeni saptandığında periferik yayma ile trombositlerin değerlendirilmesi gerekir.

### **2.2.4.2 Kanama Zamanı**

Trombosit-damar duvarı etkileşmesi ve primer hemostatik tıkaçın oluşma süreci saptanır. Ön kola 40 mmHg sabit basınçla 2x5 mm bir kesi oluşturulur ve kanamanın devamı 30 saniyelik aralıklarla izlenir. Normal aralık 1-9 dakikadır. Teknik nedenlerle hataya açık bir yöntemdir. Son yıllarda primer hemostazın gerçekleştiği koşulları taklit eden platelet fonksiyon analizör (PFA-100) ile kanama zamanı ölçümü yapılmaktadır. Bir çok merkezde invaziv olmaması, duyarlı olması, teknik faktörlerden daha az etkilenmesi nedeniyle PFA-100 bakılmaktadır [39]. Kanama zamanı trombositopenilerde, trombosit fonksiyon bozukluklarında, afibrinojenemi, ağır hipofibrinojenemilerde, von willebrand hastalığında

Herediter hemorajik telenjektazi, Ehler-Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta, küçük damar vaskülitleri, paraproteinemilerde uzun olabilir.

### **2.2.4.3 Protrombin Zamanı (PZ)**

Bu test sitratlı kandan elde edilen trombositten fakir plazmaya tromboplastin ve kalsiyum klorür eklenmesi ile pıhtı oluşana kadar geçen zamanı ölçer. Pıhtılaşma yolunun ekstrinsik ve ortak yolunu değerlendirmemizi sağlar. Her laboratuvarın kendi normal değeri olmakla birlikte PZ' nin normal değeri foto optik yöntemle 10-14 saniye, manuel yöntemle 12-14 saniyedir. Değişik kaynaklı tromboplastin kullanımı ve laboratuvar yöntemlerinden kaynaklanan farklılıkları ortadan kaldırmak özellikle oral antikoagülan tedavide standartı yakalamak için son yıllarda uluslararası normalleştirme oranı (INR) kullanılmaktadır. INR ise hasta PZ' sinin normal populasyon PZ' sine bölünmesi ve bu değerın uluslararası duyarlılık indeksi (ISI) üssünün alınması ile hesaplanır. ISI laboratuvarın tromboplastinin normal tromboplastine bölünmesiyle elde edilir ve ticari firmalar tarafından laboratuvara bildirilir. Bu yolda görev alan faktörlerin (FVII, X, V, II, fibrinojen) düzeyi %40-50'den daha fazla azaldığı zaman, lupus antikoagülanı varlığında veya FII, V, VII veya X' a karşı antikor geliştiğinde PZ uzar. Ek olarak beslenme bozukluğu sistemik antibiyotik kullanımı sonucu gelişen K vitamini eksikliğinde, karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalmasına bağlı olarak da PZ uzar.

### **2.2.4.4 Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTZ)**

Bu test sitratlı kandan elde edilen trombositten fakir plazmaya kalsiyum klorür, kontakt aktivasyonunu sağlayabilecek ellajik asit, silika gibi maddeler eklenmesiyle pıhtı oluşana kadar geçen zamanı ölçer. Pıhtılaşma yolunun intrinsik ve ortak yolunu değerlendirmemizi sağlar. Her laboratuvarın kendi normal değeri olmakla birlikte 20-45 saniye arasındadır. FVIII, FIX, FXI eksiklikleri ve inhibitör varlığında, FV, FX, protrombin ve fibrinojen eksikliklerinde aPTZ uzar. Ortak yolun değerlendirilmesinde PZ daha duyarlı bir yöntemdir. Heparin tedavisinin monitorizasyonunda aPTZ kullanılır.



#### **2.2.4.5 Trombin Zamanı( TT)**

Sitratlı plazma örneğine trombin eklenerek pıhtı oluşma zamanı (fibrinojenden fibrin oluşumu) ölçülmesine dayanır. Afibrinojenemi, hipofibrinojenemi, disfibrinojenemi durumlarında TT uzar.

#### **2.2.4.6 Faktör Düzeyi Tayini**

Tarama testleri sonucunda hangi faktör ya da faktörlerde eksiklik olduğu düşünülürse o faktörün plazma düzeyi ölçülerek tanı kesinleştirilebilir.

#### **2.2.4.7 Karışım Çalışmaları**

PZ ve aPTZ' de uzama saptandığında pıhtılaşma faktörlerinde eksiklik mi yoksa pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişmiş bir inhibitör mü olduğunun ayrımının yapılması gerekir. Bu ayrım karışım çalışmaları ile yapılabilir. Hastanın plazması sağlıklı bireyin plazması ile 1:1 oranında karıştırılır. Pıhtılaşma faktör düzeyi %50 ve üzerinde olduğu sürece testler bozulmayacağından 1:1 oranında normal plazmayla karışım sonrası testlerin normale döndüğü görülürse faktör eksikliği tanısı koyulur. Pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen inhibitörler 1:1 dilüsyon sonrası etkinliği kaybolmayacağından testlerde düzelme olmaz. Bu inhibitörler kan örneğine karışmış heparin, antifosfolipid antikorlar, FVIII, IX, X'a karşı gelişmiş inhibitörler olabilir. Bazı inhibitörler 1:1 dilüsyon ve 37°C'de iki saat inkübasyon sonrası normal sonuç verebilirler; bu özellik FVIII inhibitörü için karakteristiktir [40].

#### **2.2.4.8 Fibrinolitik Sistemin Değerlendirilmesi**

Fibrin ve fibrin yıkım ürünleri düzeyinin ölçümü fibrinolitik sistemin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Artmış düzeyler yaygın damar içi pıhtılaşma durumunda görülür.

FXIII eksikliğinde PZ ve aPTZ'nin normal olacağı unutulmamalıdır

## **2.3 HEMOFİLİ**

### **2.3.1 Tanım**

Hemofili, eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalarla kendini gösteren; nadir görülen bir grup kalıtsal kanama bozukluğudur. Faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak isimlendirilir.

### **2.3.2 İnsidans**

Hemofili A yaklaşık 5.000- 10.000 erkek doğumunda bir olarak görülürken, sıklığı hemofili B' ye göre 5-6 kat fazladır. Bunların da yaklaşık % 80-85 'i hemofili A olup, % 15 kadarını Hemofili B oluşturmaktadır [1]. Hastalık insidansı ırksal farklılık göstermemektedir.

### **2.3.3 Genetik**

Hemofili X' e bağlı resesif geçiş göstermektedir. FVIII geni Xq27 ve FIX geni Xq28' de yerleşmiştir. Hastalık sıklıkla taşıyıcı kadınlardan erkek çocuklarına geçer. Taşıyıcı bir kadın ve hasta bir erkek birlikteliğinde veya Turner sendromunda olduğu gibi tek X kromozomu varlığında hastalık kız çocuklarda da görülebilir. Hemofilideki genetik mutasyonlar incelendiğinde tüm hastaların yaklaşık %30'unda ve ağır hemofili A hastalarının %45'inde intrakromozomal rekombinasyon sonucu oluşan intron 22 inversiyonu tanımlanmıştır.

### **2.3.4 Klinik Tanı**

Kanama problemi ile gelen erkek hastalarda hemofili tanısı mutlaka akla gelmelidir. Hemofili hastalarında kanama herhangi bir yerde olabilir. En sık görülen yerler eklem içi, kas içi ve gastrointestinal kanaldır [2]. Faktör aktivitesi <%1 olan hastalar “ağır hemofili” kliniği gösterirken, %1-5 arasında olanlar “orta hemofili” ve >%5 olanlar “hafif hemofili” kliniği gösterirler. Hafif hemofili olanlarda kanamalar travma, cerrahi girişim sonrasında ortaya çıkarken orta hemofilide kanamalar hafif travma veya cerrahi sonrası ortaya çıkabilir. Ciddi

hemofilide ise erken yaşta ve spontan kanamalar görülür [41]. Hemofili A hastalarının üçte ikisi ağır hemofili iken hemofili B hastalarının yaklaşık yarısında faktör düzeyi %1' in altındadır.

### **2.3.5 Kanama Yerlerine Göre Klinik Özellikler**

#### **2.3.5.1 Eklem Kanamaları**

Kanamalar her eklemden görülebilmekle birlikte en sık diz, dirsek ve ayak bileğinde kanamalar görülür. Ağrı ve hareket kısıtlılığı kanayan eklemden en sık görülen bulgu olmakla birlikte şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir. Aynı eklemden tekrarlayan kanamalar olması sonucunda eklem kırıkdağında dejenerasyon ve sonuçta eklem aralığında daralma gözlenir.

#### **2.3.5.2 Kas İçi Kanamalar**

Kas içi kanamalar en sık kuadriseps, iliopsoas ve önkolda görülür. Özellikle iliopsoas kasında hematoma sonucu kompartman sendromu gelişebilir.

#### **2.3.5.3 Baş-boyun Kanamaları**

Baş boyun kanamaları herhangi bir yerden olabilmekle birlikte en sık epistaksis, diş eti kanamaları şeklinde görülür. Bulantı kusma sonrasında oluşabilecek kanama hava yolu obstrüksiyonuna neden olabileceği için hava yolu açıklığının sağlandığından emin olunmalıdır. Santral sinir sistemi kanamaları genellikle travma sonrası gelişir. Travma öyküsü sonrası görüntüleme yöntemlerinden önce faktör replasmanı yapılmalıdır.

#### **2.3.5.4 Gastrointestinal Sistem Kanamaları**

Gastrointestinal kanalda özefajit, gastrit, divertiküle bağlı kanamalar olabilir, ayrıca batın ön duvara olan kanamalar akut batın kliniğine neden olabilir.

### **2.3.5.5 Genitoüriner Sistem Kanamaları**

En sık hematüri görülür. Sıklıkla böbrek fonksiyon kaybına neden olmaz. Üreter obstrüksiyonu renal kolik ile karşımıza gelebilir.

### **2.3.6 Kronik Komplikasyonlar**

Hemofili hastalarında üç önemli kronik komplikasyondan bahsedilebilir. Bunlar hemofilik artropati, transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar ve inhibitör gelişimidir.

### **2.3.7 Tanı**

Hemofili tanısı özellikle maternal aile öyküsünün dikkatlice irdelenmesiyle başlar. Ancak üçte bir hastada aile öyküsünün negatif olması nedeniyle soygeçmişte hemofili hastasının bulunmaması tanıyı dışlatmaz. Kanama diyatezi ile gelen hastada ilk olarak trombosit sayımı, PZ, aPTZ bakılmalıdır. Hemofili A ve B' de tipik olarak trombosit sayımı, PZ, normaldir. aPTZ uzamıştır. FVIII eksikliğinde faktör seviyesi %30 altına inince aPTZ uzarken ciddi hemofili B hastalarında aPTZ normal olabilir. Bu nedenle açıklanamayan ciddi kanama diyatezinde aPTZ normal olsa bile FIX düzeyi bakılmalıdır. aPTZ' yi uzatan diğer durumlar FVIII ve FIX'a karşı kazanılmış inhibitörler, FXII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği olabilir. Benzer test sonuçları antifosfolipid antikor eksikliğinde de görülebilir ancak klinik olarak bu hastalarda kanamadan ziyade tromboz görülür. aPTZ uzun olarak saptandığında yapılması gereken 1:1 oranında normal olduğu bilinen plazma ile karıştırılarak aPTZ'nin tekrarlanmasıdır. %50'den fazla düzelme oluyorsa faktör eksikliği düşünülmelidir. Bundan sonraki aşama kesin tanıya yönelik FVIII, FIX veya FXI aktivitesi bakılmasıdır. FVIII eksikliğinde hemofili A (vW hastalığı dışlandıktan sonra), FIX eksikliğinde hemofili B, FXI eksikliğinde hemofili C tanısı koyulmuş olur. Bu faktör düzeyleri normale ancak aPTZ uzunsa FXII, kallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen

eksikliği düşünölmelidir ancak kanamaya neden olmadıkları unutulmamalıdır. Eğer karışım testinde %50'den az düzelme oluyorsa inhibitör varlığı düşünölmelidir.

### **2.3.8 Faktör Replasman Tedavisi**

Hemofilide tedavi faktör replasmanı ile yapılmaktadır. Kanamanın durdurulması için gerekli faktör seviyesi kanamanın özelliği ve yerine göre belirlenmelidir. Günümüzde akut kanama tedavisi ve profilaksi tedavileri uygulanmaktadır.

#### **2.3.8.1 Profilaksi Tedavisi**

Profilaksi tedavisindeki amaç ağır hemofili hastalarında faktör düzeyini %1'in üstünde tutarak kanama epizodlarını azaltmak ve kanamaya bağlı oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmektir. Bunun için haftada 2-3 kez faktör uygulaması yapılması gerekmektedir [42].

##### **2.3.8.1.1 Primer Profilaksi**

Ağır Hemofili tanısı sonrası erken yaşlarda (en geç 2 yaşında) ve en fazla 1 eklem kanamasından sonra (hedef eklem gelişmeden) başlanarak en az 1 yıldır devam eden ve senelerce sürdürölmesi planlanan profilaksi uygulamasıdır. Primer profilaksi ile ilgili ilk randomize çalışma 2007 yılında yapılmış olup en büyüğü 30 aylık olan toplam 65 hemofili hastası çalışmaya alınmıştır. Bir gruba akut kanama epizotu tedavisi diğer gruba primer profilaksi uygulanmıştır. Hastalar 6 yaşına geldiğinde manyetik rezonans görüntölleme ile eklem ( diz, dirsek, el bileği) değerlendirilmiş ve akut kanama epizotu tedavisi alan grupta normal eklem yapısı görölme oranı %55 iken primer profilaksi alan grupta %95 olarak bulunmuştur [43].

### **2.3.8.1.2 Sekonder Profilaksi**

Hastanın yaşı ne olursa olsun “hedef eklem gelişmesinden sonra” veya vital bir kanama gerçekleşikten sonra başlanan ve uzun yıllar devamı öngörülen profilaksi uygulamasıdır. Sekonder profilaksi ile yapılmış daha az çalışma olmakla birlikte 2010 yılında yapılan randomize çalışmada yaşları 30-45 arasında değişen ve ayda ortalama 2 kez kanama geçiren hasta ilk 6 ay akut kanama epizodu tedavisi verilmek üzere izlenmiş ardından hepsi sekonder profilaksi programına alınmış. İlk 6 ay boyunca kanayan eklem sayısı ortalama 15(11-26) iken, sekonder profilaksi programında ortalama kanayan eklem sayısı en fazla 3 olarak saptanmış [44]. Profilaksi uygulama sıklığı hastanın ihtiyacına göre haftada 2-3 kez olmaktadır.

### **2.3.8.2 Akut Kanama Epizodu Tedavisi**

Akut kanamalarda hemostazın sağlanabilmesi için minör kanamalarda plazma faktör aktivitesi normalin %25-30’u olması yeterliyken ciddi kanamalarda normalin %50 sine ulaşması gerekir. Yaşamı tehdit eden kanama varlığında veya cerrahi girişim yapılacaksa plazma faktör aktivitesi normalin %80-100’ü olmalıdır. Faktör VIII 1 İÜ/kg verildiğinde, plazma FVIII düzeyi %2 artar, yarılanma ömrü 8-12 saattir. İlk verilecek kilo başına faktör dozu hesaplanırken Verilecek faktör miktarı = [Hedeflenen faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 0.5 formülü kullanılır. Yükleme dozu sonrası hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa, bu yükleme dozunun yarısı 8-12 saatte bir tekrarlanır. FIX’un dağılım hacmi FVIII’in yaklaşık iki katıdır ve yarılanma ömrü 24 saattir. 1U /kg FIX uygulandığında plazma FIX düzeyini % 1 artırır. Verilecek faktör IX dozu; Verilecek faktör düzeyi = [Hedef faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 1 formülü ile hesaplanır. Hedef faktör düzeyinin devam ettirilmesi için yükleme dozunun yarısı 18-24 saat aralıklarla verilmelidir.

## **2.3.9 Faktör Replasmanı Dışındaki Tedavi Seçenekleri**

### **2.3.9.1 Taze Dondurulmuş Plazma**

Plazmaferez ya da tam kanın şekilli elemanlarının santrifügasyonu ile elde edilir. İçinde tüm pıhtılaşma faktörleri, globülin ve albumin bulunur. Eğer plazma alındıktan sonra ilk 6 saat içinde dondurulursa buna taze donmuş plazma (TDP) denilir. Günümüz koşullarında akut kanama epizodunda kullanılması önerilmez. Ancak faktör konsantrisine ulaşılamıyorsa ya da henüz tanı koyulmamış kanama epizodlarında verilebilir. Başlangıç tedavisi olarak 15-20 ml/kg verilir.

### **2.3.9.2 Desmopressin(DDAVP)**

Anti-diüretik hormon (ADH) sentetik analogudur. Endotelden FVIII salınımını sağlayarak plazma faktör seviyesini 2-6 kat arttırabilir ve hafif hemofili hastalarında hafif kanamalarda tedavide kullanılabilir [45]. Ağır hemofili A'da ve hemofili B tedavisinde yeri yoktur.

### **2.3.9.3 Anti-fibrinolitik tedavi**

Traneksamik asit ve epsilonaminokaproik asit plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek pıhtı stabilizasyonunu sağlar. Mukozal kanamalarda etkindir. Oral kavite, epistaksis ve menorajide kullanımı etkindir [46]. Oral uygulamada 15-25 mg/kg/doz, 8 saat arayla, 5-10 gün önerilir. Parenteral uygulamada ise 10 mg/kg/doz (maksimum 500 mg), 8 saat arayla yavaş infüzyonla verilmelidir. Hematüride kontraendikedir.

## **2.3.10 Hemofilide İnhibitör Gelişimi**

Hemofili A ve B hastaları faktör uygulaması sonrasında antikor gelişimi açısından risk altındadırlar. İnhibitör gelişimi faktör uygulamasının majör komplikasyonudur. Antikorların Ig (immunglobulin)G'nin alt tipi olan IgG4 özelliğinde olduğu gösterilmiştir. İnhibitör gelişimi hemofili A'da daha sık görülür. Ağır hemofili A'da ortalama %30, orta hemofili

A'da %3, hafif hemofili A'da %0.3 oranında inhibitör gelişir. Hastanın %100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya azaltan inhibitör aktivitesi 1 Bethesda Ünitesi (BU/ ml) olarak tanımlanır ve 0.6 BU/ml ve üzerindeki titreler pozitif olarak kabul edilir. İzlem sırasında titre 5 BU/ml'yi aşmıyorsa düşük titreli inhibitör denir ve faktör VIII tedavisine rağmen titre 5 BU/ml'yi aşmıyorsa bu durum düşük yanıtlı inhibitör olarak tanımlanır. Düşük yanıtlı inhibitörler izlemde kaybolabilir. FVIII tedavisi sonrası inhibitör titresi 5 BU/ml oluyorsa yüksek yanıtlı inhibitör olarak tanımlanır [47]. Düşük titreli (<5BU/ml) hastalarda kanama tedavisinde yüksek doz FVIII kullanılabilirken; yüksek titreli (>5BU/ml) hastalarda rekombinant FVIIa ya da aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) gibi baypas edici ilaçların kullanılması gerekmektedir [48]. İnhibitör gelişen hastalarda tedavi maliyeti arttığından inhibitör gelişmeden gerekli önlemler alınmalıdır. İnhibitör gelişimi için ilk 5 yaş ve/veya ilk 20 faktör uygulama gün sayısı en riskli dönem olduğundan öncelikle erken bebeklik döneminde (<2yaş) gereksiz FVIII uygulamasından kaçınılmalıdır, FVIII uygulaması kaçınılmazsa tedavi sonrası hastalar vakit kaybetmeden primer profilaksi programına alınmalıdır.

## **2.4 KARDİOVASKÜLER HASTALIK**

Aterosklerotik KVH; sinsice ilerleyen, klinik belirtiler ortaya çıktığında ise ileri aşamaya gelmiş olan kronik bir hastalıktır. KVH yaşam tarzı, sigara, düzensiz beslenme, sedanter yaşam ve emosyonel stres ile yakın ilişkilidir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), yaşam tarzı değişikliği ile KVH' ye bağlı ölümlerin dörtte üçünden fazlasının önlenebileceğini belirtmektedir. KVH' ye bağlı ölümler Avrupa'da erken ölümlerin en önemli nedeni olarak devam etmektedir. Günümüzde KVH' ye bağlı ölümlerin %80' inin gelişmekte olan ülkelerde meydana geldiği düşünülmektedir. KVH tanımı dört ana başlığı içermektedir:

-koroner arter hastalığı



- serebrovasküler hastalık
- periferik arter hastalığı
- aortik ateroskleroz ve abdominal veya torasik aort anevrizması

#### **2.4.1 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Neden Gereklidir?**

KVH' den korunma; KVH ve buna bağlı oluşabilecek komplikasyonları ortadan kaldırmak veya en aza indirmek için alınması gereken önlemler bütünüdür. KVH hem erkek hem de kadınları etkiler ve Avrupa'da 75 yaşından önce gerçekleşen tüm ölümlerin kadınlarda % 42, erkeklerde % 38'i KVH nedenlidir. Koroner arter hastalığı (KAH) nedenli ölümlerde azalma sağlanabilmektedir. Bu azalmanın %50'si risk faktörlerindeki değişiklikler, %40'ı tedavi uygulamaları ile olmaktadır. Korunma çalışmaları sadece yüksek riskli bireyler ile sınırlı kalmamalı tüm toplumu içermelidir ve KVH'dan korunma ömür boyu süren bir yaklaşım olmalıdır. Korunma primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır ancak KVH'dan korunmada toplum stratejisi ve yüksek risk stratejisi olarak ayrılmaktadır [49]. Toplum stratejisinde geniş kitleleri hedef alan yaşam tarzı ve çevresel değişiklikler planlanmaktayken yüksek risk stratejisinde KVH'sı olan veya toplam KVH risk düzeyi en yüksek risk grubuna giren bireylerde risk faktörlerini azaltmak hedef alınır. Sağlıklı yaşam tarzı, risk faktörlerinin uygun yönetimi ve kardiyoprotektif ilaçların doğru kullanımıyla, KVH olay sayısında azalma ve bununla ilişkili maliyetlerden tasarruf edilmesi, çalışma çağındaki kişilerde hastalık nedenli üretim kaybının engellenmesi, insan ömrünün süre ve kalitesinin düzelmesi gibi yararlar hedeflenmektedir.

#### **2.4.2 Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri**

##### **2.4.2.1 Koroner Arter Hastalığı Eşdeğerleri**

Bilinen koroner arter hastalığı olmayan fakat koroner arter hastalığı eşdeğeri hastalığı olan hastalar koroner arter hastalığı varmış gibi agresif tedavi edilmelidir.

#### **2.4.2.1.1 Non-Koroner Aterosklerotik Hastalık**

Karotis ateroskleroza, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması bulunan hastalarda 10 yıllık koroner arter hastalığı gelişme riski %20'yi geçmektedir.

#### **2.4.2.1.2 Diyabetes Mellitus**

İnsülin rezistansı, hiperinsülinemi, kan şekeri yüksekliği aterosklerotik KVVH ile ilişkilendirilmiştir [50]. INTERHEART çalışmasında ilk miyokart infarktüsü geçiren hastaların %10'unda DM saptanmıştır. Diğer bir konu da diyabetik hastaların hipertansiyon, obezite, hipertrigliseridemi gibi diğer aterosklerotik risk faktörlerine sıklıkla sahip olmasıdır. Diyabetik hastalarda risk faktörlerinin agresif tedavi edilmesi önerilmektedir ve tedavi sonuçları agresif tedavinin önemini ortaya koymaktadır [51]. Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek TG /artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek Vwf seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir. Tip 2 DM'li hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. DM'li hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır.

#### **2.4.2.1.3 Kronik Böbrek Yetmezliği**

Son dönem böbrek yetmezliğine artmış koroner arter hastalığı riski tanımlanmıştır fakat yeni çalışmalarda hafif orta böbrek yetmezliğinde de koroner arter hastalığı riskinin arttığından bahsedilmektedir [52]. Yapılan çalışmalarda glomeruler filtrasyon hızındaki

azalma ve proteinürinin kardiyovasküler hastalık riskini arttıran bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır [53].

Koroner arter hastalığı meydana gelen bireylerin %90'ında en az bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [54]. FRAMİNGHAM kalp çalışmasında ve NHANES III'te tanımlanan majör risk faktörleri hipertansiyon, yüksek serum LDL kolesterol düzeyi, düşük serum HDL kolesterol düzeyi, DM ve sigara kullanımınıdır. Majör risk faktörlerinin yokluğu KAH gelişmesinde daha düşük risk oluşturur. Yıllar içerisinde yaşam tarzı ve diyet şekli değişikçe risk faktörü prevalansları da değişmektedir. 1960- 2000 yılları arasında obezite prevalansının %15' ten %30' a ve DM prevalansının %2,9' dan %10.1' e çıkarken, hiperkolesterolemi (> 240) prevalansı % 34'ten %17'ye, hipertansiyon prevalansı %31'den %15' e ve sigara içme prevalansı %39' dan %26' ya düştüğü gösterilmiştir [55].

#### **2.4.2.2 Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri**

##### **2.4.2.2.1 Yaş ve Cinsiyet**

Ateroskleroz oluşumu ve akut koroner sendrom (AKS) gelişimi için yaş en güçlü bağımsız risk faktörüdür. Premenopozal kadınlarla kıyaslandığında erkekler yaklaşık 10 yaş erken KAH ile karşılaşmaktadır. Postmenopozal dönemde ise risk kadınlar için artmakta fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında bu risk yine de erkeklerden düşük kalmaktadır.

##### **2.4.2.2.2 Sigara**

Sigara kullanımı KAH için çok önemli, modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Sigara sempatik sinir sistemini uyarır, kan basıncını artırır, miyokard oksijen sunumunu azaltır, LDL oksidasyonunu artırır ve endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Ayrıca hemostatik ve inflamatuvar süreçte etkili olan C-reaktif protein (CRP), intersellüler adezyon molekülleri, fibrinojen ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar. KVH riski günde 20 sigara içenlerde hiç sigara içmeyenlere göre kadınlarda altı, erkeklerde üç kat daha fazladır. Eşlik eden diğer

risk faktörlerinin varlığında risk daha da artmaktadır. Sigara kullanımının bırakılması ile KAH' a bağlı olaylarda düşüş gözlenir [56].

#### **2.4.2.2.3 Hipertansiyon**

Hipertansiyon erken kardiyovasküler hastalık için en önemli majör risk faktörüdür ve sigara, DM, dislipidemiden daha sık görülmektedir. Hipertansiyonun stroke geçiren hastaların %54' üne ve iskemik kalp hastalığı geçirenlerin %47' sine eşlik ettiği saptanmıştır [57]. Framingham çalışmasından elde edilen verilere göre erkeklerde KAH, kadınlarda ise stroke hipertansiyon tanısından sonra ortaya çıkan ilk KVH olarak tanımlanmıştır [58]. Yapılan çeşitli çalışmalarda kan basıncı 115/75 mmHg üzerine çıktınca hem KAH hem de stroke riskinin arttığı gösterilmiştir [59]. 60 yaş üzerinde sistolik kan basıncı artışı ve gençlerde diyastolik kan basıncı artışının KVH riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca nabız basıncı artışı da damar duvar sertliğinin göstergesi olduğundan kuvvetli bir risk faktörüdür [60]. Sistolik kan basıncında 10-12 mmHg düşüş ve diyastolik kan basıncında 5-6 mmHg düşüş stroke riskinde %38, KAH riskinde %16 azalma sağladığı saptanmıştır [61].

#### **2.4.2.2.4 Aile öyküsü**

Aile öyküsü koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörüdür. Birinci derece yakınlarında erkeklerde 50 yaş altı, kadınlarda 60 yaş altı miyokart infarktüsü (MI) geçiren veya KVH nedeniyle ölen bireyler bulunan kişilerde risk artmaktadır. Toplam 163000 hastanın izlendiği büyük kohort çalışmalarına bakıldığında bu risk %15-100 arasında değişirken büyük bir kısmında risk %40-60 olarak saptanmıştır [62] [63] [64]. Özellikle birden fazla bireyin erken yaşta KVH nedeniyle kaybedildiği ailelerde 50 yaş altıda KVH görülme riski 3 kat artmıştır [65].

#### **2.4.2.2.5 Hiperlipidemi**

Kolesterol ve TG'ler suda çözünmezler ve kanda taşınmaları için lipoproteinlere ihtiyaç duyarlar. Yüksek total kolesterol ve artmış LDL kolesterol, düşük HDL, hipertrigliseridemi, yüksek non-HDL kolesterol, yüksek lipoprotein a, yüksek apolipoprotein C-III, küçük ve yoğun LDL partikülleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. LDL kolesterol yüksekliği endotel hasarı ve damar duvarındaki inflamatuvar yanıtta artışa neden olur. LDL kolesterol arterin intima tabakasına geçer. Burada oksidatif modifikasyona uğrayarak makrofaj göçüne ve kolesterol birikimine yol açar. Okside LDL' yi fagositoz ile alan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşerek sürecin devamına katkıda bulunur. Trigliseridden zengin lipoproteinler de intima tabakasına geçer, inflamatuvar süreci artırır ve düz kas hücre proliferasyonununa ve ekstrasellüler matriks birikimine yol açar. Erken yaşta ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkta dislipidemi görülme oranı %75-85 iken aynı yaşta koroner arter hastalığı olmayan grupta dislipidemi %40-48 saptanmıştır [66].Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda serum total ve LDL kolesterol düşüşünün (özellikle statinlerle) koroner arter hastalığını ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [67, 68]. Plazma total kolesterol seviyesinde %10 azalma, 5 yıllık KAH insidasında %25 azalma ile ilişkilidir. Ayrıca LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dL' lik azalma ile kardiyovasküler olaylarda %20 oranında azalma elde edilmektedir [69].

#### **2.4.2.2.6 Obezite**

Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 DM, HT, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir [70]. Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir.

#### **2.4.2.2.7 Yaşam tarzı**

Yaşam tarzı ile ilişkili bir çok faktör KVH riskini etkilemektedir. Yüksek glisemik indeksli gıdalarla beslenme kadınlarda KAH riskini arttırdığı gösterilmişken erkeklerde bu ilişki gösterilememiştir [71]. Bu nedenle bu konuda yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Artmış sebze meyve tüketiminin KAH ve inme riskini azalttığına dair kanıtlar giderek artmaktadır. INTERHEART çalışmasında sebze meyve tüketiminin yokluğunda ilk KAH riskinin arttığı belirtilmiştir [54]. Kırmızı etten ve yağdan zengin hazır gıda ürünlerinin tüketimi KAH riskini arttırırken [72], liften zengin beslenme KAH ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir [73]. Orta derecede egzersizin bile KAH ve buna bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [54]. İlmli alkol tüketiminin kardiyoprotektif etkisi epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Depresyon, öfke, stres gibi psikososyal faktörler erken ateroskleroz, MI ve ani kardiyak ölüme neden olabilir.

#### **2.4.3 İnflamasyon Belirteçleri**

KVH riski ile ilişkili olan bir çok inflamasyon belirteci vardır. Fakat en çok çalışma yapılan ve pratikte en çok kullanılan CRP'dir.

##### **2.4.3.1 C-Reaktif Protein**

Enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak akut ve hızlı yükselen majör bir akut faz reaktanıdır. İnflamatuar hastalıklarda, enfeksiyonlarda, malignitelerde de CRP düzeyi arttığından nonspesifik bir inflamatuvar belirteçtir. Fakat son yıllarda CRP yüksekliğinin KAH ile olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Patogeneze iki farklı görüş hakimdir. Birincisi CRP' nin dolaylı bir KVH risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 gibi) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP' nin kendisi koroner arterlerde

kompleman aktivasyonu yaparak patogeneizde rol almaktadır [74]. İkinci görüş dayanağını akut MI nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP' nin hasarlı miyokartta kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından almaktadır [75]. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlıklı CRP' nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir. CRP endotel hücrelerini aktive ederek interselüler ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), selektinler, kemokin, monosit kemotaktik protein-1 salınımını artırır [76]. CRP ayrıca, interlökin-6 (IL-6) ve endotelin-1 sekresyonunu indüklerken, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın insan endotel hücrelerindeki ekspresyonunu ve biyoyararlılığını azaltır. Dolayısıyla hem bazal hem de stimüle edilmiş NO salınımı azalır. Ayrıca CRP'nin MCP-1'i (monosit kemoatraktant protein-1) stimüle ettiği ve makrofajlar tarafından LDL alınımını artırdığı gösterilmiştir. Tüm bu sebeplerden dolayı CRP'nin endotel disfonksiyonunun önemli bir belirteci gibi fonksiyon görmektedir. Sağlıklı görünen bireylerde serum CRP düzeyinin aterosklerozun bağımsız göstergesi olduğu ve yine sağlıklı görünen erkeklerde yüksek CRP düzeyinin ilk MI, inme ve periferik arter hastalığı habercisi olduğu bildirilmiştir [77]. Normal popülasyona göre bilinen KAH olan erkeklerde 2 kat, MI geçiren kadınlarda 4 kat yüksek serum CRP düzeyi saptanmıştır [78].

#### **2.4.3.2 Yüksek Duyarlıklı CRP**

Geleneksel yöntemlerle ölçülen CRP enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklardan da etkileneceğinden CRP ölçümünde daha duyarlı metodlara gereksinim vardır. Yüksek duyarlıklı yöntemlerle 0.3mg/L'den daha düşük düzeylerdeki CRP düzeyi saptanabilmektedir, bu yöntem yüksek duyarlıklı CRP olarak adlandırılır. PEACE çalışmasında stabil koroner arter hastalığı olan 3771 hasta bazal hs-CRP düzeyleri ölçüldükten sonra kadiyovasküler nedenli ölüm, MI, inme gelişimi açısından izlenmiş. Ortalama izlem süresi 4.8 yıl olan çalışmada yüksek bazal hs-CRP düzeyi yüksek KVH

görölme oranıyla ilişkili bulunmuş [79]. Ayrıca 1086 sağlıklı görünen orta yaşı bireyin izlendiği kohort çalışmasında bazal hs-CRP düzeyi bakılmış. İnme ve periferik arter hastalığı gelişenlerde 2 kat, MI gelişenlerde 3 kat artmış bazal hs-CRP düzeyi saptanmış [80].



### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi**

EÜTF Hastanesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı bünyesinde yer alan Erişkin Hemofili Polikliniğine başvuran hemofili hastalarından (Hemofili A hastası ve Hemofili B hastası) ve sağlıklı gönüllü erişkinlerden çalışma grupları oluşturuldu.

#### **3.2 Çalışmaya Alınma Kriterleri**

20 yaşından büyük hemofili A veya B tanısının olması, kontrol grubu için 20 yaşından büyük herhangi bir sağlık sorununun olmaması koşuluyla çalışmaya alındı. Kontrol grubunun öyküsünde koroner arter hastalığı, HT, DM, hiperlipidemi olması dışlama kriteri olarak alındı. Hastalara poliklinik kontrolünde bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra, hastaların özgeçmiş, soy geçmiş bilgileri sorgulandı. Fizik muayenede kardiovasküler sistem muayenesinin yanısıra vücut ağırlığı, boy, bel çevresi ölçümü yapıldı ve VKİ hesaplandı. Daha sonra serum Total Kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, TG, açlık kan glukozu, HbA1c, hsCRP için kan örneği alındı.

Çalışmaya alınma ve dışlama kriterlerine göre toplam 66 hemofili A ve B hastası çalışma grubunu ve 21 sağlıklı gönüllü ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Bu çalışma Ege Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı (17.11.2011/B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/1362/552).

#### **3.3 Örneklerin Toplanması Ve Hazırlanması**

Tüm kan örnekleri 12-14 saatlik gece açlığı sonrasında ve 15 dakika süpin pozisyonda dinlenmeyi takiben, periferik venöz kandan alınmıştır. Kan örnekleri en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmış ve alındıktan en geç 1 saat içinde 4000 rpm hızda 10 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Serum total kolesterol, TG, HDL-kolesterol, açlık kan glukozu, HbA1c ve

hsCRP ölçümleri kan örneğinin alındığı gün ticari kitler (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak Cobas 8000 modüler analizör sistemlerinde (Roche Diagnostics, Germany) gerçekleştirilmiştir. LDL-kolesterol düzeyleri ise Friedewald formülüne göre hesaplanmıştır.

### **3.4 İstatistiksel analiz**

Veriler SAS 9.3 kullanılarak analiz edilmiştir. Bazal değişkenler açısından iki grup arasında anlamlı fark olup olmadığı parametrik veriler için *t* testi ve non parametrik veriler için wilcoxon iki örnek testi kullanılarak araştırılmıştır.

$P < 0.005$  isttistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 66 hemofili A ve B hastası, 21 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Hasta ve kontrol grupların ortalama±SD demografik ve klinik özellikleri tablo 1’de sunulmuştur.

**Tablo 1:** Hasta ve kontrol gruplarının ortalama demografik ve klinik özellikleri

	<b>Hemofili A-B (n=66)</b>	<b>Kontrol (n=21)</b>	<b>P</b>
Yaş	37.5±11,6	34.5±11,63	>0.05
Boy (cm)	171±8	178±4	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	78.01±14,3	78.8±8,6	>0.05
Bel çevresi (cm)	95,31±11.4	85.9±7.6	<0.0001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.3±5.8	24.5±2.6	<0.05
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	124.1±29.6	118.8±10.7	>0.05
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	75.6±14.1	75.7±5.3	>0.05
Total kolesterol (mg/dl)	178.5±44.4	208±44.8	<0.01
LDL kolesterol (mg/dl)	109.9±36.7	132.4±37	<0.02
Trigliserid (mg/dl)	152.5±17	140.2±18.5	>0.05
HDL kolesterol (mg/dl)	39.3±11.6	46±11.9	<0.02
Açlık Glukozu (mg/dl)	92.3±40	82.3±11.9	>0.05
HbA1c (%)	5.48±1	5.42±0.3	>0.05
hsCRP (mg/dl)	0.38±0.04	0.27±0.08	>0.05

Bu çalışmada hemofili A-B ve kontrol gruplarının yaş ortalaması ve kilo değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Bu durum risk faktörleri karşılaştırmasının yapılmasında hasta- kontrol gruplarının homojen dağıldığına işaret etmektedir.

KAH risk faktörlerinden olan kan basıncı, kolesterol, VKİ, bel çevresi, açlık kan glukozu, HbA1c, hsCRP ortalama değerleri incelendiğinde hemofili hastalarında kan basıncı, trigliserit, açlık kan glukozu, VKİ, HbA1c, hsCRP, bel çevresi daha yüksek bulunmuştur. VKİ ve bel çevresindeki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. HDL kolesterol de beklendiği gibi hasta grubunda daha düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Kategorik bazal değişkenlerin dağılımlarının iki grup bakımından farklılık gösterip göstermediği Fisher Tam Olasılık Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar tablo 2' de sunulmuştur.

**Tablo 2:** Kategorik değişkenlerin sunumu

	<b>Hemofili A-B (n=66)</b>	<b>Kontrol (n=21)</b>	<b>Toplam</b>	<b>P</b>
Sigara	34 (%51)	6(%40)	57	>0.05
Hipertansiyon	7 ( %10.6)	0	10	>0.05
DM	6 (%9.09)	0	8	>0.05
Hiperlipidemi	8 (%12.1)	0	8	>0.05
Aile öyküsü	42 (%63.6)	12 (%57.1)	61	>0.05

İki grup arasında sigara içimi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır

Özgeçmişinde hipertansiyonu olan 7 hemofili hastası saptanmışken kontrol grubu özelliği gereği normotansif bireylerden oluşmaktaydı. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Poliklinikte yapılan ölçüm sonucu hemofili hastalarında 17 kişide (%25.7) yüksek kan basıncı saptanmıştır.

Özgeçmişinde DM olan 6 hemofili hastası varken kontrol grubunda DM olan hasta yoktu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Yapılan tetkikler sonucunda hemofili

hastalarında 14 kişide (%21.2) bozulmuş açlık glukozu saptanırken 6 kişide DM (%9.09) saptandı.

Özgeçmişinde hiperlipidemi olan 8 hemofili hastası varken kontrol grubunda bilinen hiperlipidemisi olan hasta yoktu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Ailede DM, HT, KAH öyküsünden herhangi birinin olması açısından iki grup incelendiğinde hemofili hastalarında ailede risk faktörlerinin bulunması daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütünün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde KAH birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. KVH tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır, aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz alta yatan en sık nedenlerdir.

Hemofili ve hemofiloid hastalıklar fibrin tıkaçlarının oluşması için gerekli prokoagülan bir proteinin kanda eksikliği veya kusuru sonucu gelişen kalıtsal, kanama ile beliren bir grup hastalıktır. Hemofili tedavisindeki yeni gelişmeler ile yaşam beklentisi 30'lu yaştan 70'li yaşlara kadar çıkmıştır [3]. Yaşam beklentisi artan hastalarda kardiyovasküler olaylar giderek artarak bildirilmeye başlanmıştır [81]. ABD'de hemofili hastalarıyla yapılan bir araştırmada 45 yaş üstü hemofili hastalarında kardiyovasküler hastalık prevalansının benzer olduğu saptanmış ve yaş, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabetin iskemik kalp hastalığıyla en çok ilişkili olduğu görülmüş [5].

Biz bu çalışmada Ege Bölgesi erişkin hemofili hastalarında kardiyovasküler hastalık risk faktörü prevalansını ve sağlıklı popülasyonla arasında fark olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Toplam 66 hemofili A-B hastasının yaş ortalaması  $37.5 \pm 11.67$ ; boy ortalaması  $171 \text{cm} \pm 8$ ; kilo ortalaması  $78.01 \text{kg} \pm 14.3$  iken aynı veriler kontrol grubunda sırasıyla  $34.5 \pm 11.63$ ;  $178 \text{cm} \pm 4$ ;  $78.8 \text{kg} \pm 8.6$  olarak gözlemlendi. İki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu durum risk faktörleri karşılaştırmasının yapılmasında hasta- kontrol gruplarının homojen dağıldığını ifade etmektedir.

KVH risk faktörleri ortalama değerleri incelendiğinde hemofili ve kontrol grubunda sırasıyla sistolik tansiyon  $124/118$  mmHg, diyastolik tansiyon  $75.6/75.7$  mmHg, total kolesterol  $178.5/208$  mg/dl, trigliserid  $152.5/140.2$  mg/dl, HDL  $39.3/46.09$  mg/dl, LDL  $109.9/132.4$  mg/dl, açlık kan şekeri  $92.3/82.3$  mg/dl, BMI  $26.39/24.5$ , HbA1c  $\%5.48/5.41$ ,

hsCRP 0.46/0.40, bel çevresi 95.3/85.9 cm olarak saptandı. İki grup arasında sistolik-diyastolik tansiyon açısından anlamlı fark yoktu. Özgeçmişinde hipertansiyonu olan 7 (%10.6) hemofili hastası bulunmaktayken, kontrol grubu özelliği gereği normotansif bireylerden oluşmaktaydı. Poliklinikte yapılan ölçüm sonucu hemofili hastalarında 17 kişide (%25.7) yüksek kan basıncı saptanmıştır. HDL ( $p<0.02$ ), VKİ ( $p<0.05$ ) ve bel çevresinde ( $p<0.0001$ ) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da HbA1c, hsCRP, trigliserid ve açlık glukozu hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Total kolesterol ( $p<0.01$ ), LDL ( $<0.02$ ) ise kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır.

Literatüre bakıldığında hemofili hastalarında HT, hiperlipidemi, obezite, DM gibi KVH risk faktörleri prevalansı ile ilgili çok fazla veri bulunmamaktadır. Alman hemofili hastalarında sistolik kan basıncında normal popülasyona göre fark görülmezken (ortalama 3.7mmHg), diyastolik kan basıncında (ortalama 5.8mmHg) anlamlı fark saptanmıştır [82]. Kanada'da yapılan kohort çalışmasında ise hemofili hastalarında hipertansiyon prevalansı %29 iken normal popülasyonda %18 saptanmıştır [83]. Rosendaal ve ark. İle Kulkarni ve ark bu durumu hemofiliye bağlı ortaya çıkan renal hastalık (renal kanama, HIV enfeksiyonu, traneksamik asit kullanımına bağlı akut renal obstrüksiyon) ile ilişkilendirmişlerdir. Çünkü hemofili hastalarında böbrek yetmezliği insidansı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur [84]. Kulkarni ve ark. renal kanama sonucu ortaya çıkan hipertansiyon insidansını hemofili hastalarında % 10,1, diğer nedenlere bağlı hipertansiyon insidansını % 4,5 olarak saptamışlardır. Ancak böbrek yetmezliği gelişiminde hipertansiyonun rolü ile ilişkili veri bulunmamaktadır [85]. Çalışmamızda ise poliklinikte yapılan ölçüm sonucu hemofili hastalarında 17 kişide (%25.7) yüksek kan basıncı saptanmıştır. Türkiye Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği' nin 2012 yılında yaptığı Türk Hipertansiyon

Prevalans Çalışması' nda (Patent2) Türkiye' de hipertansiyon prevalansı tüm gruplar için %30,3, erkeklerde % 28,4 olarak bulunmuştur.

Hollanda' da yapılan çalışmada hemofili hastalarında ortalama kolesterol düzeyi normal popülasyondan düşük bulunmuştur. Ciddi hemofili hastalarında kolesterol seviyesinin en düşük olduğu tespit edilmiş ve bu duruma faktör eksikliği veya faktör tedavisinin hangisinin neden olabileceği üzerinde durulmuştur [82]. Bu konu ile ilgili bir hipotez hastanın viral hepatit ile enfekte olma durumudur. Viral enfeksiyon immun sistemi ve karaciğer fonksiyonlarını etkilediğinden kolesterol düzeyi üzerine etkisi olabileceği düşünülmüş ve kronik hepatit C hastalarında düşük kolesterol seviyesinin saptanması bu görüşü güçlendirmiştir [86]. Kolesterol seviyelerine bakıldığında ise total kolesterol ve LDL kolesterol literatürle uyumlu olarak hemofili grubunda daha düşük bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır; fakat hastalarımızın viral hepatitle enfekte olma durumu bilinmemektedir.

Hemofili hastalarında DM prevalansını araştıran çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Kanada' lı hastalarda hafif hemofili hastalarında DM prevalansı %24, kontrol grubunda ise %6 saptanmış ve yazarlar tarafından bu duruma bir açıklama getirilememiştir. [83]. İngiltere'de yapılan çalışmada ise DM prevalansı % 1.8 olarak saptanmış ve iki çalışma arasındaki belirgin farka yönelik bir neden bulunamamıştır [5]. Çalışmamızda özgeçmişinde DM olan 6 hemofili hastası (%9.09) saptanırken çalışma sonucunda 14 kişide (%21.2) bozulmuş açlık glukozu ve 6 kişide (%9.09) DM saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p < 0.32$ ). 2012 yılında ülkemizde yapılan TURDEP II çalışma verilerine göre DM prevalansı % 13,7' dir.

Rosendaal ve ark.'nın yaptığı çalışmada VKİ ve sigara içiminde normal popülasyona göre anlamlı fark saptanmamıştır [82]. 1992-2001 yılları arasında Hollanda' da hemofili hastalarında obezite prevalansı %27' den %35' e çıkmıştır [87]. Kanada'da yapılan başka bir



çalışmada hemofili hastalarında VKİ ortalaması 30,2 kg/m<sup>2</sup> iken kontrol grubunda 27,8 kg/m<sup>2</sup> bulunmuştur [83]. Çalışmamızda sigara kullanımında hemofili grubunda daha yüksek saptanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (34/66- %51; 6/15-%40) (p<0.08); VKİ ve bel çevresi iki grup arasında fark anlamlı bulundu 26.39/24.5 kg/m<sup>2</sup> (p<0.05); 95.3/85.9 cm (p<0.0001). Çalışmamızda hemofili hastalarında 11 kişide obezite (%16,6) saptanırken 30 kişi (%45,4) hafif şişman saptanmıştır. VKİ'nin hemofilinin ciddiyetinden ziyade fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkili olduğu düşünülmüştür. 2012 yılında ülkemizde yapılan TURDEP II çalışma verilerine göre obezite prevalansı %31,2' dir.

Kulkarni ve ark. koroner arter hastalığı risk faktörlerinin (yaş, HT, DM, hiperlipidemi) hemofili hastalarını normal popülasyonla benzer oranda etkilediğini göstermiştir [5]. Fakat Rosendaal ve ark. hemofili hastalarında KAH nedeni ölümün düşük olmasında KAH risk faktörlerinin normal popülasyondan farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmüş ve sigara içimi, kan basıncı, kolesterol, VKİ bakılmış ve toplam risk oranı hesaplanmıştır. MI riski normal popülasyondan %22 daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumun sadece risk faktörü düzeyindeki farkla açıklanamayacağını, böyle bir durumda sadece risk faktörünün daha düşük bir yüzdeyle etkisinin açılanabileceğini belirtmiş ve bu duruma neden olarak faktör eksikliğinin koruyuculuğunu savunmuştur [82]. Yüksek FVIII düzeyi, artmış venöz tromboz, KAH ve inme riski ile ilişkilendirilmiş [88]. Buna dayanarak FVIII eksikliği de hemofili hastalarında KAH'nda azalmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Hipokoagulabilite trombüs oluşumunu engelleyip infarkt alanının ilerlemesini azaltarak mortaliteyi azalttığı düşünülmüştür. Fakat FVIII eksikliğinin ateroskleroz gelişiminde koruyucu rolü olup olmadığı konusunda tartışmalı sonuçlar vardır [89].

Tipik anjina pectoris ve ileri ateroskleroz ilk defa 1957 yılında orta hemofili hastasında tanımlanmıştır [90]. Sramek ve ark. yaptığı çalışmada erken aterosklerozun göstergesi olan karotis intima media kalınlığı ölçülmüştür. Hemofili ve sağlıklı popülasyon

arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna dayanarak hipokoagulabilitenin ateroskleroz gelişimi üzerinde koruyucu etkisi olmadığı savunulmuştur [9]. İtalya’da yapılan başka bir çalışmada ise hemofili hastalarında daha ince karotis intima media kalınlığı olduğu saptanmıştır [91]. Fakat her iki çalışmada da kontrol gruplarıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Günümüzde hemofili hastalarının çok büyük bir kısmı profilaksi programında olduğundan FVIII eksikliğinin ateroskleroz gelişim basamaklarına olabilecek etkisini azaltmaktadır.

Yapılan klinik çalışmalar inflamasyonun aterosklerozun hem başlangıcında, hem de progresyonunda önemli olduğunu, ayrıca kararlı bir aterosklerotik lezyonun kararsız bir plağa dönüşümünde de rol oynadığını göstermektedir [92]. Son yıllarda CRP yüksekliğinin, inflamatuar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir [80]. Araştırmacılar CRP’nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. İkonomidis ve arkadaşları kararlı anjina pektorisli olan hastalarda serum CRP ve IL-6 düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek bulmuşlardır [93]. Toshihisa ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda, akut miyokard infarktüsünde yüksek CRP düzeylerinin kardiyak rüptür, sol ventrikül anevrizması gelişmesi ve bir yıllık mortalitenin göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir [94]. Retterstol ve arkadaşları ise çalışmalarında CRP’nin erken yaşta miyokard infarktüsü geçirenlerde on yıllık takip sonunda kardiyovasküler olaylar ve ölüm için kuvvetli bir haberci olduğunu belirtmişlerdir [95]. CRP; AKS bulunan hastalarda enflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [96]. Hem kararlı, hem de kararsız angina pektorisli hastalarda CRP düzeyleri sağlıklı kişilerden yüksek bulunmuştur. Haverkate F. ve arkadaşları iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinalı hasta üzerinde yaptıkları

kohort çalışmada CRP seviyesi 3.6 mg/dl'nin üzerinde olduğu zaman AKS riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir. Pek çok çalışma AKS riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte ve bu düzeyin AKS'yi öngörmeye LDL-kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir [97]. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmanın sonuçları yüksek duyarlılık CRP'nin aterosklerozisin ve vasküler ölümlerin en kuvvetli öngörücüsü olduğunu göstermiştir [98]. KVH'yi öngörmeye inflamatuvar ve lipid belirteçlerin tümü karşılaştırıldığında, CRP'nin tüm diğer belirteçlere (LDL de dahil) üstün geldiği görülmüştür. Geleneksel yöntemlerle ölçülen CRP enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklardan da etkileneceğinden CRP ölçümünde daha duyarlı metodlara gereksinim vardır. Yüksek duyarlılık yöntemleri 0.3 mg/L'den daha düşük düzeylerdeki CRP düzeyi saptanabilmektedir, bu yöntem hs-CRP olarak adlandırılır. PEACE çalışmasında stabil KAH olan 3771 hasta bazal hs-CRP düzeyleri ölçüldükten sonra kardiyoasküler nedenli ölüm, MI, inme gelişimi açısından izlenmiş. Ortalama izlem süresi 4.8 yıl olan çalışmada yüksek bazal hs-CRP düzeyi yüksek KVH görülme oranıyla ilişkili bulunmuş. [79]. Ayrıca 1086 sağlıklı görünen orta yaşlı bireyin izlendiği kohort çalışmasında bazal hs-CRP düzeyi bakılmış. İnme ve periferik arter hastalığı gelişenlerde 2 kat, MI gelişenlerde 3 kat artmış bazal hs-CRP düzeyi saptanmış [80].

Literatürde hemofili A-B hastalarında hsCRP düzeyi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da hemofili grubunda hsCRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (0.46/0.40). Bu sonuç hemofili hastalarında koroner arter hastalığı gelişiminde hipokoagülibitenin koruyuculuğundan ziyade artmış inflamasyona ve sedanter yaşama bağlı artmış KVH göstergesi olacağı yönünde yorumlanmıştır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Böylesine önemli bir sağlık sorununda, son derece yüksek maliyetle yürütülebilen tedavi çalışmalarından çok primer ve sekonder korunma çalışmalarına ağırlık verilmesi gereği açıktır. Ülkemizde ve dünyada hemofili hastalarında koroner arter hastalığı tedavi kılavuzu bulunmamaktadır. Ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı tedavisinde trombüs oluşumunun azaltılması gerekirken, hemofili hastalarında antikoagülan ve antiagregen tedavi kanama riskini arttıracaktır. Bu nedenle iskemik kalp hastalığı oluşmadan önlemek için bu hastalarda gerekli önlemler alınmalıdır. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçların hem ülkemizde hem de dünyada bu konuda yapılmış çalışmalara olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Walker, I., et al., *The Canadian Hemophilia Registry as the basis for a national system for monitoring the use of factor concentrates*. Transfusion, 1995. **35**(7): p. 548-51.
2. Avina-Zubieta, J.A., G. Galindo-Rodriguez, and C. Lavalle, *Rheumatic manifestations of hematologic disorders*. Curr Opin Rheumatol, 1998. **10**(1): p. 86-90.
3. Darby, S.C., et al., *Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV*. Blood, 2007. **110**(3): p. 815-25.
4. Mannucci, P.M., et al., *How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia*. Blood, 2009. **114**(26): p. 5256-63.
5. Kulkarni, R., et al., *Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia*. Am J Hematol, 2005. **79**(1): p. 36-42.
6. Street, A., et al., *Haemophilia and ageing*. Haemophilia, 2006. **12 Suppl 3**: p. 8-12.
7. Tuinenburg, A., et al., *Cardiovascular disease in patients with hemophilia*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(2): p. 247-54.
8. Khallou-Laschet, J., et al., *Role of the intrinsic coagulation pathway in atherogenesis assessed in hemophilic apolipoprotein E knockout mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(8): p. e123-6.
9. Sramek, A., et al., *Decreased coagulability has no clinically relevant effect on atherogenesis: observations in individuals with a hereditary bleeding tendency*. Circulation, 2001. **104**(7): p. 762-7.
10. Lane, D.A., H. Philippou, and J.A. Huntington, *Directing thrombin*. Blood, 2005. **106**(8): p. 2605-12.
11. Furie, B. and B.C. Furie, *Mechanisms of thrombus formation*. N Engl J Med, 2008. **359**(9): p. 938-49.

12. Watson, S.P., *Collagen receptor signaling in platelets and megakaryocytes*. *Thromb Haemost*, 1999. **82**(2): p. 365-76.
13. Jaffe, E.A., L.W. Hoyer, and R.L. Nachman, *Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974. **71**(5): p. 1906-9.
14. Girma, J.P., et al., *Structure-function relationship of human von Willebrand factor*. *Blood*, 1987. **70**(3): p. 605-11.
15. Kroll, M.H. and A.I. Schafer, *Biochemical mechanisms of platelet activation*. *Blood*, 1989. **74**(4): p. 1181-95.
16. Gawaz, M., et al., *Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells*. *Circulation*, 1998. **98**(12): p. 1164-71.
17. Harrison, P., G.F. Savidge, and E.M. Cramer, *The origin and physiological relevance of alpha-granule adhesive proteins*. *Br J Haematol*, 1990. **74**(2): p. 125-30.
18. Bennett, J.S. and G. Vilaire, *Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine*. *J Clin Invest*, 1979. **64**(5): p. 1393-401.
19. Kojima, H., et al., *Production and characterization of transformed B-lymphocytes expressing the membrane defect of Scott syndrome*. *J Clin Invest*, 1994. **94**(6): p. 2237-44.
20. Bachli, E., *History of tissue factor*. *Br J Haematol*, 2000. **110**(2): p. 248-55.
21. Jesty, J., A.K. Spencer, and Y. Nemerson, *The mechanism of activation of factor X. Kinetic control of alternative pathways leading to the formation of activated factor X*. *J Biol Chem*, 1974. **249**(17): p. 5614-22.
22. Kane, W.H., et al., *Factor Va-dependent binding of factor Xa to human platelets*. *J Biol Chem*, 1980. **255**(3): p. 1170-4.

23. Osterud, B. and S.I. Rapaport, *Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(12): p. 5260-4.
24. Pittman, D.D. and R.J. Kaufman, *Proteolytic requirements for thrombin activation of anti-hemophilic factor (factor VIII)*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(8): p. 2429-33.
25. Kornberg, A., N.N. Rao, and D. Ault-Riche, *Inorganic polyphosphate: a molecule of many functions*. Annu Rev Biochem, 1999. **68**: p. 89-125.
26. Ruiz, F.A., et al., *Human platelet dense granules contain polyphosphate and are similar to acidocalcisomes of bacteria and unicellular eukaryotes*. J Biol Chem, 2004. **279**(43): p. 44250-7.
27. Perry, D.J., *Antithrombin and its inherited deficiencies*. Blood Rev, 1994. **8**(1): p. 37-55.
28. Marcum, J.A., J.B. McKenney, and R.D. Rosenberg, *Acceleration of thrombin-antithrombin complex formation in rat hindquarters via heparinlike molecules bound to the endothelium*. J Clin Invest, 1984. **74**(2): p. 341-50.
29. Esmon, C.T., N.L. Esmon, and K.W. Harris, *Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed fibrin formation and factor V activation*. J Biol Chem, 1982. **257**(14): p. 7944-7.
30. Esmon, C.T., et al., *Endothelial protein C receptor*. Thromb Haemost, 1999. **82**(2): p. 251-8.
31. Thorelli, E., R.J. Kaufman, and B. Dahlback, *Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V*. Blood, 1999. **93**(8): p. 2552-8.
32. Bajaj, M.S. and S.P. Bajaj, *Tissue factor pathway inhibitor: potential therapeutic applications*. Thromb Haemost, 1997. **78**(1): p. 471-7.
33. Smith, W.L., *The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action*. Biochem J, 1989. **259**(2): p. 315-24.

34. Kolev, K. and R. Machovich, *Molecular and cellular modulation of fibrinolysis*. Thromb Haemost, 2003. **89**(4): p. 610-21.
35. Sprengers, E.D. and C. Kluft, *Plasminogen activator inhibitors*. Blood, 1987. **69**(2): p. 381-7.
36. Edelberg, J.M. and S.V. Pizzo, *Lipoprotein (a) promotes plasmin inhibition by alpha 2-antiplasmin*. Biochem J, 1992. **286** ( Pt 1): p. 79-84.
37. Binette, T.M., et al., *Thrombin-thrombomodulin connects coagulation and fibrinolysis: more than an in vitro phenomenon*. Blood, 2007. **110**(9): p. 3168-75.
38. Kadir, R.A., et al., *Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia*. Lancet, 1998. **351**(9101): p. 485-9.
39. Francis, J., et al., *Can the Platelet Function Analyzer (PFA)-100 test substitute for the template bleeding time in routine clinical practice?* Platelets, 1999. **10**(2-3): p. 132-6.
40. Lossing, T.S., C.K. Kasper, and D.I. Feinstein, *Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time*. Blood, 1977. **49**(5): p. 793-7.
41. Franchini, M., E.J. Favaloro, and G. Lippi, *Mild hemophilia A*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(3): p. 421-32.
42. Lofqvist, T., et al., *Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up*. J Intern Med, 1997. **241**(5): p. 395-400.
43. Manco-Johnson, M.J., et al., *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*. N Engl J Med, 2007. **357**(6): p. 535-44.
44. Collins, P., et al., *Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(1): p. 83-9.
45. Mannucci, P.M., et al., *1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands' diseases*. Lancet, 1977. **1**(8017): p. 869-72.



46. Stajcic, Z., *The combined local/systemic use of antifibrinolytics in hemophiliacs undergoing dental extractions*. *Int J Oral Surg*, 1985. **14**(4): p. 339-45.
47. Allain, J.P. and D. Frommel, *Antibodies to factor VIII. V. Patterns of immune response to factor VIII in hemophilia A*. *Blood*, 1976. **47**(6): p. 973-82.
48. Lusher, J.M., et al., *Autoplex versus proplex: a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII*. *Blood*, 1983. **62**(5): p. 1135-8.
49. Rose, G., *Sick individuals and sick populations*. *Int J Epidemiol*, 1985. **14**(1): p. 32-8.
50. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study*. *Diabetes Care*, 1979. **2**(2): p. 120-6.
51. Nissen, S.E., et al., *Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2004. **292**(18): p. 2217-25.
52. Gansevoort, R.T., et al., *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention*. *Lancet*, 2013. **382**(9889): p. 339-52.
53. Chronic Kidney Disease Prognosis, C., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis*. *Lancet*, 2010. **375**(9731): p. 2073-81.
54. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
55. Gregg, E.W., et al., *Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults*. *JAMA*, 2005. **293**(15): p. 1868-74.

56. Njolstad, I., E. Arnesen, and P.G. Lund-Larsen, *Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study.* *Circulation*, 1996. **93**(3): p. 450-6.
57. Lawes, C.M., et al., *Global burden of blood-pressure-related disease, 2001.* *Lancet*, 2008. **371**(9623): p. 1513-8.
58. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Novel approach to examining first cardiovascular events after hypertension onset.* *Hypertension*, 2005. **45**(1): p. 39-45.
59. Pastor-Barriuso, R., et al., *Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality.* *Ann Intern Med*, 2003. **139**(9): p. 731-9.
60. Staessen, J.A., et al., *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials.* *Lancet*, 2000. **355**(9207): p. 865-72.
61. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists, C., et al., *Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials.* *BMJ*, 2008. **336**(7653): p. 1121-3.
62. Sesso, H.D., et al., *Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women.* *Circulation*, 2001. **104**(4): p. 393-8.
63. Bachmann, J.M., et al., *Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study.* *Circulation*, 2012. **125**(25): p. 3092-8.
64. Chow, C.K., et al., *Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study.* *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(5): p. 619-27.
65. Ranthe, M.F., et al., *Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease.* *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(9): p. 814-21.

66. Roncaglioni, M.C., et al., *Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators.* Circulation, 1992. **85**(6): p. 2065-72.
67. Shepherd, J., et al., *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group.* N Engl J Med, 1995. **333**(20): p. 1301-7.
68. Sacks, F.M., et al., *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.* N Engl J Med, 1996. **335**(14): p. 1001-9.
69. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1267-78.
70. Chobanian, A.V., et al., *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* Hypertension, 2003. **42**(6): p. 1206-52.
71. Dong, J.Y., et al., *Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease.* Am J Cardiol, 2012. **109**(11): p. 1608-13.
72. Bernstein, A.M., et al., *Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women.* Circulation, 2010. **122**(9): p. 876-83.
73. Rimm, E.B., et al., *Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men.* JAMA, 1996. **275**(6): p. 447-51.
74. Lagrand, W.K., et al., *C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?* Circulation, 1999. **100**(1): p. 96-102.
75. Lagrand, W.K., et al., *C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction.* Circulation, 1997. **95**(1): p. 97-103.

76. Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. *Circulation*, 2000. **102**(18): p. 2165-8.
77. Ridker, P.M., R.J. Glynn, and C.H. Hennekens, *C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction*. *Circulation*, 1998. **97**(20): p. 2007-11.
78. Anderson, J.L., et al., *Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(1): p. 35-41.
79. Sabatine, M.S., et al., *Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease*. *Circulation*, 2007. **115**(12): p. 1528-36.
80. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(14): p. 973-9.
81. Konkle, B.A., et al., *Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient*. *Haemophilia*, 2009. **15**(6): p. 1197-209.
82. Rosendaal, F.R., et al., *Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors*. *Br J Haematol*, 1990. **75**(4): p. 525-30.
83. Walsh, M., et al., *Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A*. *J Thromb Haemost*, 2008. **6**(5): p. 755-61.
84. Rao, T.K., *Human immunodeficiency virus infection and renal failure*. *Infect Dis Clin North Am*, 2001. **15**(3): p. 833-50.
85. Kulkarni, R., et al., *Renal disease among males with haemophilia*. *Haemophilia*, 2003. **9**(6): p. 703-10.

86. Wisniewska-Ligier, M., et al., *Lipid metabolism in children with chronic hepatitis C, A preliminary report*. Hepatogastroenterology, 2006. **53**(72): p. 887-91.
87. Hofstede, F.G., et al., *Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey*. Haemophilia, 2008. **14**(5): p. 1035-8.
88. Folsom, A.R., et al., *Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. Circulation, 1999. **100**(7): p. 736-42.
89. Folsom, A.R., et al., *Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators*. Arterioscler Thromb, 1993. **13**(12): p. 1829-36.
90. Stewart, J.W. and E.D. Acheson, *Atherosclerosis in a haemophiliac*. Lancet, 1957. **272**(6979): p. 1121-2.
91. Bilora, F., et al., *Does hemophilia protect against atherosclerosis? A case-control study*. Clin Appl Thromb Hemost, 2006. **12**(2): p. 193-8.
92. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature, 1993. **362**(6423): p. 801-9.
93. Ikonomidis, I., et al., *Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin*. Circulation, 1999. **100**(8): p. 793-8.
94. Anzai, T., et al., *C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction*. Circulation, 1997. **96**(3): p. 778-84.
95. Retterstol, L., et al., *C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction--a 10 year follow-up study*. Atherosclerosis, 2002. **160**(2): p. 433-40.
96. Berk, B.C., W.S. Weintraub, and R.W. Alexander, *Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1990. **65**(3): p. 168-72.

97. Ridker, P.M., et al., *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1557-65.
98. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med, 2000. **342**(12): p. 836-43.