

Cerrahi İşlem Öncesi Koagülasyon Testleri Bozuk Olan Hastada Ne Yapmalıyım?

Dr. Mehmet ŞENCAN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş

Cerrahi işlemler sırasında hemostatik sistem iki yönden dikkatle gözden geçirilmelidir. Cerrahi işlem uygulanacak bölgedeki kanamalar çabucak durdurulmalıdır, bu sırada da tromboz gelişmesi önlenmelidir. Hemostazdaki yetmezlik değişik kanama komplikasyonları ile sonuçlanabilir. Transfüzyon ihtiyacı artabilir, operasyon yerinden sızıntı şeklinde kanamalar olabilir, şiddetli kanama nedeniyle hemorajik şok meydana gelebilir, organ fonksiyonları bozulabilir veya kontrol edilemeyen kanamalar nedeniyle hasta kaybedilebilir. Diğer taraftan ise postoperatif dönemde trombotik komplikasyonlar meydana gelebilir.

Hastalar, uygulanacak cerrahi işleme göre kanama riski açısından düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılabilir (Tablo 1) (1).

Asemptomatik hastanın değerlendirilmesi

Asemptomatik hastanın değerlendirilmesinde detaylı bir öykü ve dikkatli bir fizik muayenenin yerini hiçbir laboratuvar testinin dolduramayacağı unutulmamalıdır. Öyküde şu sorular sorulmalıdır: Kanama eğilimi ile ilgili aile öyküsü var mı? Ailede kanama eğilimi olan kişi var mı? Hasta daha önce operasyona girmiş mi veya dış çekilmiş mi? Daha önceden hematüri, gastrointestinal sistem kanama-

sı, çabuk çürüme, hemartroz, menometroraji veya epistaksis öyküsü var mı? Kanseri veya kollajen vasküler hastalık öyküsü var mı? Sürekli kullandığı veya son zamanlarda kullandığı bir ilaç var mı? Herhangi bir özel diyeti var mı? Fizik muayenede lenfadenopati, hepatomegali veya splenomegali dikkatle araştırılmalıdır. Sarılık, telanjiektazi, jinekomasti, testiküler atrofi gibi karaciğer hastalığına ait bulgular karaciğer yetmezliğini düşündürmelidir (2).

Munro ve arkadaşlarının (3) yayınladıkları bir derlemede asemptomatik bireylerde preoperatif olarak yapılan testlerde trombosit sayısındaki bozukluk görülme oranının %1.1'den düşük olduğu, %0-4.8 oranında protrombin zamanı (PT), %0-15.6 oranında ise aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması bulunduğu bildirilmiştir. Suchman ve Mushlin'in (4) yaptıkları çalışmada ise düşük risk grubundaki hastalarda aPTT çalışmanın bir yararı olmadığı, ancak yüksek riskli grupta yararı olabileceği bildirilmiştir.

Cerrahi işlem uygulanacak her hastadan öykü alınması gerekirken, düşük cerrahi riski bulunan hastalarda laboratuvar testine gerek olmadığı, ancak orta ve yüksek cerrahi riski olan hastalarda PT, aPTT ve trombosit sayımından oluşan başlangıç hemostaz tarama testlerinin yapılması önerilmektedir (1).

Tablo 1. Cerrahi işleme göre kanama riski

Risk	Cerrahi işlem tipi	Örnek
Düşük	Yaşamsal organları içermeyen, sınırlı diseksiyon	Lenf nodu biyopsisi, diş çekimi
Orta	Yaşamsal organları içeren, derin veya geniş diseksiyon	Laparotomi, torakotomi, mastektomi
Yüksek	Kanamının cerrahi işlem sonuçlarını etkileyeceği işlemler ve kanama öyküsü varlığı	Beyin cerrahisi, oftalmik cerrahi, kardiyopulmoner bypass, prostat cerrahisi

Literatürde, asemptomatik hastalarda rutin pre-operatif pıhtılaşma tarama testlerinin yapılmasının pratik yararının olmadığı belirtilse de başlangıç tarama testlerinin yapılması yararlıdır. Çünkü, 1. Hastanın öyküsü bazen güvenilir değildir. 2. Hastanın klinik olarak belirti vermeyen hafif bir hemostatik bozukluğu bulunabilir. 3. Hastada asemptomatik olarak kalmış edinsel bir hemostatik defekt gelişmiş olabilir. 4. Testler birden fazla bozukluğu ortaya çıkarabilir (5).

Başlangıç hemostaz tarama testlerinin yapılması ayrıca, bir kanama meydana geldiğinde başlangıçtaki değerleri belirleyebilmek için ve lupus antikoagülanı gibi profilaktik tedavi gerektirebilecek hastalıkları da ortaya çıkartmaya yarayabilir.

Hemostazın başlangıç tarama testleri

Trombosit sayımı

Trombosit sayımı günümüzde otomatik tam kan sayım cihazları ile yapılmaktadır. EDTA ile antikoagüle edilen kandaki eritrositler hemolize edildikten sonra kalan trombositler optik sayıcılarda sayılırlar. Otomatik kan sayım cihazlarında teknik olmayan bazı faktörler trombosit sayısının yanlışlıkla düşük bulunmasına neden olabilir. Trombosit soğuk aglutininleri, paraproteinemiler, trombositlerin diyaliz membranı gibi yabancı yüzeylerle temas etmesi, dev trombositler, hiperlipemi ve EDTA'ya bağlı trombosit kümeleşmesi gibi durumlarda otomatik kan sayım cihazları hatalı sonuç verebilir (pseudotrombositopeni). Bu nedenle iyi hazırlanmış bir periferik kan yaymasında trombositlerin değerlendirilmesi gereklidir. Genellikle periferik yaymada X 100 büyütmede bir alanda görülen her trombosit 10 000/mm³ trombosit sayısına denk gelir. Yani normal bir periferik yaymada trombosit sayısının normal olduğunu söyleyebilmek için X 100 büyütmede ortalama olarak her alanda en az 14–15 trombosit görülebilmelidir (6).

Trombosit sayısı düşük olduğu zaman travma sonrası ve spontan kanama riski artmaktadır. Trombosit fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece trombosit sayısı 50 000/mm³'ün üzerinde ise spontan kanama riski çok azdır. Trombosit sayısı 50 000/mm³'ün üzerinde ise cerrahi işlemlere de izin verilebilir (7).

Koagülasyon fazı ile ilgili testler

Sekonder hemostazın değerlendirilmesinde kullanılan bu testlerde %3.2'lik sodyum sitrat içeren

tüplere 1/9 oranında venöz kan alınır. Travmatik olarak alınmış ya da kateterden alınmış kanla yapılan koagülasyon çalışmaları genellikle yetersizdir, hatalı sonuçlar alınabilir. Alınan örneğin bekletilmemiş olması ve içinde pıhtı oluşmamasına dikkat edilmelidir (6).

Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

aPTT pıhtılaşmanın intrinsik ve ortak yolunu değerlendirmede kullanılan basit bir testtir. Bu test sırasında plazmaya fosfolipid, kalsiyum ve ellagic asit veya kaolin gibi bir aktivatör eklenerek intrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen süre ölçülür. İntrinsik yolda bulunan prekallikrein, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK), faktör XII, XI, IX ve VIII, ortak yolda bulunan faktör X, V, protrombin ve fibrinojen düzeylerinin normal olması durumunda aPTT normal bulunacaktır. Pıhtılaşma faktörlerinin düzeyi normalin %15–30'undan daha aşağı düşene kadar aPTT uzaması görülmez (6). Tek başına aPTT uzaması kalıtsal olarak faktör VIII, IX, XI veya XII eksikliğinde görülür. Bu faktörlere karşı spesifik veya nonspesifik inhibitör varlığında, heparin tedavisinin takibinde ve antifosfolipid antikor varlığında da aPTT uzun bulunur. Kanama öyküsü bulunmayıp aPTT uzun bulunan hastalarda faktör XII, prekallikrein ve HMWK eksikliği gibi nadir görülen kalıtsal nedenler akla gelmelidir. Kliniğinde kanama öyküsü yerine tromboz öyküsü bulunan hastalarda antifosfolipid antikor sendromu düşünülmelidir. aPTT uzun bulunan hastada trombin zamanının uzun bulunması heparin varlığını destekler (6, 8).

Protrombin Zamanı (PT)

PT pıhtılaşmanın ekstrinsik ve ortak yolunu değerlendirmede kullanılan bir testtir. Bu testte plazmaya kalsiyum ve tromboplastin (doku faktörü) eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen süre ölçülür. Ekstrinsik yolda bulunan faktör VII ile ortak yolda bulunan faktör X, V, protrombin ve fibrinojen düzeylerinin normal olması durumunda PT normal bulunacaktır. Bu faktörlerin düzeyi normalin %10'undan daha aşağı düşene kadar PT uzaması görülmez. Tek başına PT uzaması kalıtsal nedenlerden sadece faktör VII eksikliğinde görülür. Karaciğer hastalığı, vitamin K eksikliği ve faktör VII'ye karşı inhibitör varlığında da PT uzaması görülür. aPTT'ye göre daha az duyarlı olmakla birlikte heparin tedavisi de PT'yi uzatabilir.

Protrombin zamanı tayininde kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle International Normalized Ratio (INR) hesaplamasının kullanılması önerilmektedir. Oral antikoagülan tedavinin izlenmesinde INR kullanılır (6).

PT ve aPTT'nin her ikisinin de uzun olduğu durumlarda faktör X, V, protrombin ve fibrinojen gibi ortak yolda yer alan faktörlerden birinin eksikliği akla gelmelidir. Ancak bu faktörlerin kalıtsal eksikliği nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Ortak yolda yer alan faktörlere karşı bir inhibitör varlığı, K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı veya yaygın damar içi pıhtılaşma gibi sıklıkla kombine faktör eksikliğine neden olan edinisel durumlarda PT ve aPTT'nin her ikisi de uzun bulunur (8). Tablo 2'de PT ve aPTT sonuçlarının nasıl yorumlanabileceği gösterilmiştir.

Kanama eğilimi olan bir hastada pıhtılaşma faktörü eksikliği ya da inhibitör olup olmadığını saptamak amacıyla hastanın plazması ile normal plazmanın 1:1 oranında karıştırılarak yapılan karışım (mixing) testi oldukça kullanışlı bir testtir. Başlangıçta uzun bulunan PT veya aPTT, karışım testi sonunda normal değerlere girerse pıhtılaşma faktörü eksikliği düşünülür. PT veya aPTT uzunluğu halen devam ediyorsa inhibitör bulunma olasılığı yüksektir. Bu inhibitörler pıhtılaşma faktörlerine karşı gelişen antikorlar olabileceği gibi heparin veya lupus antikoagülanı da olabilir (8).

PT ve aPTT'si normal olup ciddi kanama öyküsü bulunan hastalarda faktör XIII eksikliği olabileceği unutulmamalıdır (6).

İleri laboratuvar testleri

Kanama öyküsü olup başlangıç hemostatik testleri (PT, aPTT ve trombosit sayısı) anormal bulunan kişilerde ileri laboratuvar testleri hemostatik bozukluğu ayırt etmede yardımcı olacaktır. Kanama zamanı, periferik yayma incelemesi, trombin

zamanı, fibrinojen düzeyi, ristosetin kofaktör aktivitesi, faktör düzey tayini gibi testler yapılabilir.

Kanama zamanı

Küçük ve yüzeysel kesilerde kanamanın durması stabil bir trombosit tıkaçının oluşmasına bağlıdır. Bu nedenle kanama zamanı tayini pıhtılaşmanın vasküler ve trombositlerle ilgili aşamalarını değerlendirmede önem taşımaktadır. Trombosit sayısı düşük olduğunda, trombosit fonksiyon bozukluğunda ve von Willebrand hastalığında (vWH) kanama zamanı uzun bulunur (6, 9). Yapılan çalışmalarda preoperatif kanama zamanı sonuçları ile operasyondaki kan kaybı miktarı ve kan transfüzyonu ihtiyacı arasında bir ilişki bulunamamıştır (10–12). Mukoza ve deri kanaması öyküsü olup, trombosit sayısı normal, kanama zamanı uzun bulunan hastalarda, kalıtsal ya da edinisel trombosit fonksiyon bozukluğunu gösterebilmek için trombosit agregasyon çalışmaları ve vWH'na yönelik olarak ristosetin kofaktör aktivitesi tayini gibi spesifik testler yapılmalıdır.

Trombin zamanı

Bu testte sitratlı plazma örneğine trombin ilave edilerek pıhtı oluşma zamanı ölçülür. Trombin zamanı uzun bulunduğunda afibrinojenemi, hipofibrinojenemi veya disfibrinojenemi gibi kalıtsal nedenlerin yanı sıra heparin tedavisi veya kontaminasyonu, yaygın damar içi pıhtılaşma ve amiloidozis gibi edinisel nedenler araştırılmalıdır (8).

Faktör düzey tayini

Hemostaz tarama testlerinin sonuçlarına göre hangi faktör ya da faktörlerin eksik olduğu düşünülmüyorsa o faktörlerin plazma düzey tayini yapılabilir.

Faktör II (Protrombin) eksikliği

Kalıtsal hipoprotrombinemi veya disprotrombinemi nadir olarak görülür. Hafif ya da orta derecede kanamaya neden olan otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır.

Tablo 2. PT ve aPTT sonuçlarının yorumlanması

	PT uzun	aPTT uzun	PT ve aPTT uzun
Kalıtsal	• Faktör VII eksikliği	• Faktör VIII, IX, XI, XII veya vWF eksikliği,	• Faktör V, X, fibrinojen, protrombin veya kombine faktör eksikliği
Edinsel	• Vitamin K eksikliği	• Lupus antikoagülanı	• Karaciğer hastalığı
	• Karaciğer hastalığı	• Heparin kullanımı	• Yaygın damar içi pıhtılaşma
	• Warfarin kullanımı	• Faktör VIII, IX, XI, XII ve vWF'e karşı inhibitör	• Heparin veya warfarinin aşırı dozda kullanımı
	• Faktör VII inhibitörü		• Vitamin K eksikliği
			• Faktör V, X, protrombin veya fibrinojene karşı inhibitör

vWF: von Willebrand faktör

Klinik

Fonksiyonel protrombin eksikliğinin derecesi ile uyumlu olarak hafif ya da orta dereceli mukoza, cilt ve yumuşak doku kanamaları görülebilir. Protrombin düzeyi normalin %1'inden daha aşağıya düştüğünde travma sonrası veya spontan kanamalar ortaya çıkabilir. Cerrahi kanamalar anlamlıdır. Kadınlarda menstrüel kanamalar, epistaksis, diş eti kanamaları, çabuk çürüme ve deri altı hematomlar görülebilir. Hemartrozlar hemofililere göre daha nadirdir. Protrombin aktivitesi %2–5 arasında olanların bazıları travma sonrası kanayabilir, diğerleri ise asemptomatiktir. Protrombin aktivitesi %5–50 arasında olanlar genellikle sadece büyük travma veya cerrahi işlem sonrası kanayabilir veya hayatları boyunca hiç kanamazlar.

Ayrıcı tanı

Kalıtsal hipoprotrombinemi veya disprotrombinemili hastalarda aPTT ve PT uzun bulunur, ancak trombin zamanı normaldir. Edinsel protrombin eksikliği nadirdir (kanamaya meyilli antifosfolipid antikorlu hastalar). Trombin zamanı normal iken PT ve aPTT uzaması kalıtsal faktör V ve faktör X eksikliğinde, edinsel durumlardan vitamin K eksikliği, warfarin kullanımı, karaciğer hastalığı ve lupus antikoagülanı varlığında da görülür.

Tedavi

Kalıtsal hipoprotrombinemi veya disprotrombinemili hastalarda replasman tedavisinde, faktör II, VII, IX ve X içeren protrombin kompleks konsantreleri verilebilir. Protrombin kompleks konsantreleri kullanımında venöz tromboembolizm, myokard infarktüsü veya inme gibi yan etkiler görülebilir. Tromboz riski artan dozlarda daha sık görüldüğü için küçük dozların tekrarlanarak verilmesi daha güvenlidir. Taze donmuş plazma verilmesi de etkilidir. Protrombinin biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 3 gün olduğu için genellikle tek bir doz verilmesi yeterlidir (13).

Faktör VII eksikliği

Kalıtsal faktör VII eksikliği otozomal resesif geçiş gösteren, nadir görülen bir hastalıktır.

Klinik

Çok hafif kanamalar olabileceği gibi çok şiddetli kanamalar da olabilir. Muhtemel tanıyı koymak oldukça kolaydır. Çünkü faktör VII eksikliği PT'yi uzatıp, aPTT'yi uzatmayan tek kalıtsal koagülasyon

bozukluğudur. Faktör VII düzeyi %1'in altında olan hastaların klinik olarak hemofili A ve B'den ayrılması olanaksızdır. Ciddi artropatiye kadar giden hemartrozlar ve yaşamı tehdit eden beyin içi kanamalar meydana gelebilir. Faktör VII düzeyi %5 veya daha yüksek olanlarda burun ve diş eti kanaması menoraji ve kolay çürüme karakteristiktir.

Önceden tedavi verilmeden yapılan diş çekimi, tonsillektomi ve ürogenital sistem ameliyatlarında kanama sık görülür. Buna karşılık laparotomi, herni tamiri, apenektomi ve histerektomi gibi ameliyatlar olaysız atlatılır. Bu zıtlığın nedeni her travmatize dokunun lokal fibrinolitik aktivitesinin farklılık göstermesi olabilir. Sağlıklı kadınlarda gebelik sırasında faktör VII düzeyi yükselir fakat homozigot hastalarda değişiklik olmaz (13). Bununla birlikte faktör VII eksikliğinde birkaç olgu hariç postpartum kanama görülmemiştir (14).

Hayatı boyunca hafif veya ciddi kanama öyküsü bulunan aPTT'si normal, PT'si uzun bulunan hastalarda faktör VII eksikliği düşünülmelidir. Kesin tanı faktör VII düzey tayini ile konulur. Ancak kalıtsal faktör VII eksikliği tanısı konulmadan önce karaciğer hastalığı, vitamin K eksikliği ve oral anti-koagülan ilaç kullanım öyküsü ekarte edilmelidir.

Tedavi

Küçük kanamalarda replasman tedavisi gereksizdir. Deri yaralanmaları için lokal hemostaz, menoraji, diş eti ve burun kanamaları için anti-fibrinolitik tedavi verilmesi kanamayı durdurmaya yeterlidir. Hemartroz veya beyin içi kanama gibi ciddi kanamalarda replasman tedavisi şarttır.

Büyük travmalarda dahi faktör VII düzeyinin %20–25 arasında olması yeterlidir. Faktör VII'nin yarılanma süresi kısadır (yaklaşık 5 saat). Büyük operasyon için eğer plazma kullanılacaksa 15 ml/kg dozunda yükleme yapıldıktan sonra her 6 saatte bir 4 ml/kg dozunda 7 ila 10 gün kadar plazma verilmelidir. Hacim yüklenmesine karşılık diüretik ve hatta plazmaferez gerekebilir. Aktif pıhtılaşma faktörleri içeren protrombin kompleks konsantreleri kullanılabilir ancak bunlar tromboz riski taşırlar (13). Spesifik faktör VII konsantreleri çeşitli hasta serilerinde başarıyla kullanılmıştır (15, 16). Diğer bir seçenek de rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) verilmesidir. Ciddi faktör VII eksikliği bulunan iki hastada yedi cerrahi işlem sırasında rFVIIa kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (17).

Faktör X eksikliği

Kalıtsal faktör X eksikliği, genellikle orta dereceli veya ciddi kanamaya neden olan ve otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Heterozigotlarda genellikle faktör X düzeyi yaklaşık %50 kadardır ve genellikle asemptomatiktir. Erkeklerle kadınlar eşit oranda tutulurlar.

Klinik

Faktör X düzeyi %1'den az bulunanlarda spontan olarak veya travma sonrası kanamalar görülür. Kanamalar sıklıkla mukoza, yumuşak doku ve eklemlerde olur. Daha seyrek olarak santral sinir sistemi kanaması, intramural barsak kanamaları ve üriner sistem kanamaları görülür. Faktör X eksikliği bulunan kadınlarda menoraji bir problemdir. Doğum sonrası göbek kordonu kanaması da sıktır. Faktör X düzeyi hafif ya da orta derecede düşük bulunanlarla, heterozigotlarda kanama nadiren görülür. Genellikle sadece travma sonrasında ve cerrahi işlem sırasında veya sonrasında kanama görülür. Bu hastalarda tek klinik belirti kolay çürüme olabilir.

Laboratuvar

Kalıtsal faktör X eksikliğinde PT ve aPTT uzun bulunur. Yılan zehirinin faktör X'u aktive etmesi esasına dayanan Russell's viper venom zamanı da uzamıştır. Trombin zamanı normaldir. Faktör X eksikliği tanısı izole olarak faktör X eksikliğinin özel testlerle gösterilmesine dayanır. Trombin zamanı normal iken PT ve aPTT uzaması protrombin eksikliği, faktör V eksikliği, birden fazla faktör eksikliği, K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı ve lupus antikoagülanı varlığında da olur. Kalıtsal faktör X eksikliği aynı zamanda edinsel faktör X eksikliğinden de ayrılmalıdır. Sistemik amiloidoz, solunum yolu enfeksiyonu, iğsi hücreli timoma, fungusid maruziyeti, renal ve adrenal adenokarsinoma, akut myeloblastik lösemi ve metilbromid kullanımında edinsel faktör X eksikliği bildirilmiştir. Faktör X'a karşı edinsel inhibitör gelişebildiği de rapor edilmiştir.

Tedavi

Kalıtsal faktör X eksikliğinin tedavisi genellikle protrombin kompleks konsantrelerinin verilmesidir. Protrombin kompleks konsantrelerinin doza bağlı olarak tromboz riski vardır. Bu nedenle 2000 ünitenin üzerindeki dozlar önerilmez. Eğer yüksek doz gerekirse bölünmüş dozlar şeklinde verilmelidir.

Yumuşak doku, mukoz membran ve eklem kanamalarında faktör X düzeyinin en az %30 olması sağlanmalıdır. Daha ciddi kanamalarda faktör X düzeyi %50–100 olmalıdır. Faktör X'un yarılanma ömrü 24–40 saattir. Bu nedenle eğer sürekli tedavi gerekiyorsa protrombin kompleks konsantreleri hemostaz sağlanana kadar 24 saatte bir verilmelidir. Faktör X eksikliğinde taze donmuş plazma da verilebilir. Taze donmuş plazma 1 ünite/ml konsantrasyonunda faktör X içerir (13).

Vitamin K bağımlı faktörlerin kombine eksikliği

Vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII, IX, X) kalıtsal olarak kombine eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir ve çok nadir olarak görülür. Hafif veya ciddi kanamalar görülebilir. Bu hastalarda protein C ve protein S düzeyleri de düşüktür.

Yüksek doz K vitamini verilmesi hemostazı sağlayabilir ve bu faktörlerin düzeylerinde kısmi yükselme görülebilir. K vitaminine yanıt vermeyen hastalarda replasman amacıyla taze donmuş plazma verilmelidir (13).

Faktör V eksikliği

Kalıtsal faktör V eksikliği önceleri parahemofili olarak tanımlanmıştır. Nadir görülür ve otozomal resesif geçiş gösterir.

Klinik

Homozigot olgularda orta dereceli kanamalar görülür. Heterozigotlarda faktör V düzeyi %26–60 arasındadır ve genellikle bu hastalar asemptomatiktir. Faktör V düzeyi %1–10 arasında değişen homozigot hastalarda kanamaya eğilim vardır. Ekimozlar, burun ve diş eti kanamaları ve menoraji görülebilir. Spontan hemartroz ve beyin içi kanamalar da bildirilmiştir. Travma, diş çekimi ve cerrahi işlemlerde kanama riski yüksektir.

Ayrıcı tanı

Kalıtsal faktör V eksikliği, faktör V ve faktör VIII'in kalıtsal kombine eksikliğinden ve faktör V'e karşı inhibitör varlığından ayrılmalıdır. Karaciğer hastalığı ve yaygın damar içi pıhtılaşmada da kazanılmış olarak faktör V eksikliği görülebilir. Kalıtsal faktör V eksikliği ve faktör V ve VIII'in kombine eksikliğinin her ikisinde de PT ve aPTT uzundur, otozomal resesif geçiş gösterir ve klinik bulgular benzerdir.

Tedavi

Burun ve diş eti kanaması bulunan hastalarda tranexamik asit (günde 4 kez 1gr) verilmesi, küçük yaralanmalarda ise lokal hemostatik önlemlerin alınması yeterlidir. Eğer bu önlemler yetersiz kalırsa, spontan ciddi kanamalar oluşursa veya hasta operasyona alınacaksa taze donmuş plazma ile replasman yapılmalıdır. Ürogenital sistem, ağız boşluğu ve burun gibi yüksek fibrinolitik aktiviteye sahip bölgelere yapılan operasyonlarda kanama miktarı çok olabilir ve geç kanamalar da görülebilir. Major cerrahi işlem sırasında faktör V düzeyinin %25 olması yeterlidir. Faktör V'in yarılanma ömrü yaklaşık 12-14 saattir. Taze donmuş plazma verilirken 20 ml/kg şeklinde yükleme dozunu takiben her 12 saatte bir 5-10 ml/kg dozunda 7-10 günlük replasman tedavisi operasyon sırasında ve sonrasında yeterli hemostazı sağlayabilir (13).

Faktör V ve VIII'in kombine eksikliği

Faktör V ve VIII'in kombine eksikliği nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren, orta derecede kanamalara yol açan bir hastalıktır. Bu hastalık olguların çoğunda faktör V ve faktör VIII'in eksikliğinden çok, endoplasmik retikulum-Golgi intermediate compartment (ERGIC-53) isimli intrasellüler taşıyıcı proteinin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Etkilenen homozigotlarda faktör V ve VIII %5-30 oranında bulunur. Hemostaz tarama testlerinde PT ve aPTT uzundur. Faktör V ve VIII düzeyinin düşüklüğünün gösterilmesi tanı için gereklidir.

Tedavi

Menoraji, diş eti ve burun kanaması olan hastalarda tranexamik asit ve epsilon-aminokaproik asit (EACA) gibi antifibrinolitik ajanlar verilebilir. Ciddi kanama atakları olan ve diş çekimi dâhil cerrahi işlem uygulanacaklara taze donmuş plazma, kriyopresipitat veya faktör VIII konsantreleri verilebilir. Endojen faktör VIII düzeyini artırmak amacıyla desmopressin (1,8-Desamino-D-Arginine Vasopressin, DDAVP) de kullanılabilir. Faktör V ve VIII düzeyinin cerrahi işlem sırasında ve sonrasında en az %50 olmasının sağlanması gereklidir. Replasman tedavisi operasyondan sonra 7-10 gün sürdürülmelidir (13).

Faktör XI eksikliği

Faktör XI eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir. Ağır olgularda travma sonrasında hafif veya orta derecede kanamalar görülür. Yaralanma sıra-

sında veya travmadan saatler sonra aşırı kanamalar görülebilir. Bazı hastalarda ise ciddi faktör XI eksikliği olmasına karşın hiç kanama görülmez. Hasarlanma bölgelerinin farklı olmasının yanı sıra hastaların genotiplerinin de farklı olması buna neden olabilir. Ciddi faktör XI eksikliğinde spontan olarak nadiren menoraji, ekimoz, burun ve diş eti kanaması görülebilir.

Laboratuvar

Faktör XI eksikliğinde aPTT uzun, PT normal bulunur. Faktör XI düzeyi ölçülerek kesin tanı konulabilir.

Tedavi

Ciddi faktör XI eksikliği saptanan hastalar operasyona verileceği zaman dikkatle değerlendirilmeli ve operasyona titizlikle hazırlanmalıdır. Kanama diyatezi öyküsünün olmaması kanama olmayacağını göstermez. Diğer hemostatik bozukluklar ve faktör XI'e karşı inhibitör varlığı da ekarte edilmelidir. Faktör XI düzeyi %10 ve düşük olanlarda kanama riski daha fazladır. Faktör XI'e karşı inhibitör bulunan hastalara plazma veya faktör XI konsantresi verilmez. Faktör XI'in yarılanma ömrü, faktör XI konsantresi infüzyonunu takiben yaklaşık 52 saat, plazma transfüzyonunu takiben yaklaşık 45 saat olarak bildirilmiştir.

Diş çekilecek hastalara replasman tedavisi gerekmez. İşlemden 12 saat önce başlamak şartıyla tranexamik asitin (günde 4 kez 1 gr) 7 gün süreyle verilmesi kanamayı önler. Epsilon-aminokaproik asitin (günde 4 kez 5-6 gr) benzer şekilde verilmesi de uygundur. Major cerrahi işlem veya fibrinolitik aktivitesi yüksek dokulara uygulanacak cerrahi işlemlerde 10-14 gün süreyle taze donmuş plazma verilmelidir. Replasmandaki amaç faktör XI düzeyini %45'e çıkartmaktır. Eğer fibrinolitik aktivitesi yüksek olmayan dokulara cerrahi işlem uygulanacaksa taze donmuş plazma infüzyonunun faktör XI düzeyini %30'a kadar çıkaracak şekilde 5-7 gün uygulanması yeterlidir. Prostatektomi ve mesane operasyonlarından sonra mesanenin 0.5-1 gr tranexamik asit/L konsantrasyonunda salın solüsyonu ile devamlı yıkanması hemostaz için yardımcıdır. Burun ameliyatı ve tonsillektomiden sonra replasman tedavisine ilaveten diş çekiminde olduğu gibi tranexamik asit ve epsilon-aminokaproik asit verilebilir.

Faktör XI eksikliğinde, faktör XI konsantreleri

kullanılabilir. Ancak bu konsantrelerin kullanılması yaygın damar içi pıhtılaşmanın laboratuvar bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca özellikle 30 ünite/kg'ın üzerindeki dozlarda daha önceden kardiyovasküler hastalığı bulunan yaşlı kişilerde ölümcül olabilen pulmoner emboli ve arteriel trombozlar bildirilmiştir. Bu nedenlerle bu konsantreler gerektiğinde dikkatle kullanılmalıdır.

Kanamanın önlenmesi için desmopressin kullanılabilir. Desmopressinin yararlı etkisi plazma von-Willebrand faktör ve faktör VIII düzeyini artırmasına bağlı olabilir (13). Faktör XI'e karşı inhibitörlü hastalarda dış çekiminde tranexamik asit ve fibrin glue yararlı olabilir (18). Plazmaferez ve antifibrinolitik ajan verilerek uygulanan ve olumsuz sonuçlanan bir olgu rapor edilmiştir (19). Aktive protrombin kompleks konsantreleri ve rFVIIa da major cerrahi işlemlerde başarı ile kullanılabilir (13).

Faktör XIII eksikliği

Faktör XIII (fibrin stabilizan faktör) bir transglutaminazdır. Faktör XIII fibrin monomerlerini stabilize eder. Eksikliğinde orta derecede veya şiddetli kanamalar görülür. Kalıtsal faktör XIII eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir.

Klinik

Faktör XIII eksikliğinde kanın pıhtı formasyonunun stabilitesi daha azdır ve plazminin fibrinolitik etkisine karşı daha duyarlıdır, bu nedenle kanamaya eğilim görülür. Hayatın ilk birkaç günü içerisinde göbek kordonundan kanama vardır. Kafa içi kanamalar diğer kalıtsal faktör eksikliklerine göre daha sık görülür. Ekimoz, hematomlar ve travma sonrasında uzamış kanamalar tipiktir. Hemartroz ve kas içi kanamalar hemofililerden daha seyrek görülür. Bazı hastalarda travmadan 12-36 saat sonra gecikmiş kanamalar görülebilir.

Laboratuvar

Faktör XIII eksikliğinde PT, aPTT ve trombin zamanı normaldir. Fibrin yıkımı sonucu artan fibrin yıkım ürünleri trombin zamanında minimal uzama yapabilir. Bu da faktör XIII eksikliği düşünmek için tek ipucu olabilir. Faktör XIII eksikliğinin tanısı 5 M üre ile pıhtı çözünürlüğünün artışıyla gösterilmesi ile konulabilir. Ayrıca faktör XIII plazma düzeyi tayini yapılabilir. Kazanılmış faktör XIII eksikliği, yaygın damar içi pıhtılaşma, primer fibrinolizis ve faktör XIII'e karşı inhibitör geliştiğinde görülebilir.

Tedavi

Faktör XIII eksikliğinde replasman tedavisi sonuçları oldukça yüz güldürücüdür. Çünkü faktör XIII'ün çok az bir miktarı etkili hemostaz için yeterlidir ve faktör XIII'ün yarılanma ömrü yaklaşık olarak 19 gün gibi uzun bir süredir. Plazma kaynaklı faktör XIII konsantreleri kullanılabileceği gibi taze donmuş plazma da replasman amacıyla kullanılabilir. Sadece 2-3 ml/kg plazma transfüzyonu 4 haftalık süre için hemostazı sağlamaya yeterlidir (13).

Hemofili A (Faktör VIII eksikliği)

Hemofili A, X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösteren, faktör VIII molekülünün bozuk ve/veya eksik yapımı ile karakterize bir hastalıktır. vWH'dan daha seyrek, fakat diğer kalıtsal pıhtılaşma faktörü bozukluklarından daha sık görülür. Görülme sıklığı 10 000 canlı erkek doğumunda 1'dir.

Klinik

Hemofili A vücudun çeşitli bölgelerinde aşırı kanama ile karakterizedir. Yumuşak doku hematomları ve sakatlığa kadar giden hemartrozlar bu hastalık için karakteristiktir. Faktör VIII düzeyine göre hastalık genellikle hafif, orta dereceli ve ağır hemofili olarak üç gruba ayrılır (Tablo 3). Taşıyıcıların çoğu yaklaşık %50 oranında faktör VIII aktivitesine sahiptir ve bunlarda cerrahi işlem sırasında dahi kanama görülmez. Faktör VIII düzeyi %50'nin altında olan taşıyıcılarda ise travma sonrası kanama görülebilir. Bu nedenle tüm taşıyıcılarda faktör VIII düzeyi saptanmalıdır.

Ağır hemofili A'lı hastalarda karakteristik olarak aPTT uzun, PT, trombin zamanı ve kanama zamanı normaldir. Hafif hemofilide, özellikle faktör VIII düzeyi %20'nin üzerinde ise aPTT sadece çok az uzayabilir ve normal sınırların üzerinde bulunur. Hemofili A'lı hastanın plazması eşit miktarda normal plazma ile karıştırılınca (karışım testi) aPTT normale döner. Eğer faktör VIII karşı inhibitör varsa karışım testi sonrasında da aPTT uzun bulunur. Kesin tanı için faktör VIII aktivite tayini gereklidir. İmmünolojik yöntemlerle faktör VIII antijeni ölçülebilir. Eğer faktör VIII antijeni normal, koagülan aktivite azalmış ise hastada disfonksiyonel faktör VIII vardır.

Faktör VIII aktivitesi normalin yüzdesi veya plazmanın her mililitresinde ünite olarak ifade edilir. Tanımlama için faktör VIII'in 1 ünitesi, 1 mili-

Tablo 3. Hemofilinin klinik sınıflaması

Sınıflama	Faktör VIII düzeyi	Klinik bulgular
Ağır	< %1 (< 0.01 U/ml)	• Erken çocukluktan beri spontan kanamalar • Pıhtılaşma faktörü replasmanı gerektiren sık, spontan hemartroz ve diğer kanamalar görülür
Orta dereceli	%1-5 (0.01-0.05 U/ml)	• Kanama travma veya cerrahiye bağlıdır • Spontan kanama arasına görülür
Hafif	%6-30 (0.06-0.30 U/ml)	• Kanama travma veya cerrahiye bağlıdır • Spontan kanama nadiren görülür

litre havuzlanmış taze normal insan plazmasındaki aktiviteye eşittir. Başka bir şekilde tanımlanacak olursa 1 mililitrede 1 ünite faktör VIII %100 aktiviteye sahiptir.

Ayrıntı tanı

Hemofili A, vWH ile karışabilir. vWH'nda, von Willebrand faktör (vWF) aktivitesi azalmıştır. vWF in vivo olarak faktör VIII'i taşıma görevi görmektedir. Bu nedenle vWH'nda da faktör VIII düzeyi düşmektedir. Buna karşılık hemofili A'dan farklı olarak vWH'nda kanama zamanı uzar, vWF antijeni azalır ve ristosetinle uyarılmış trombosit agregasyon cevabı azalır. Hemofili A, sadece aPTT uzaması ile giden faktör IX, XI, XII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği gibi diğer kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinden de ayrılmalıdır. Sadece faktör VIII ve IX eksikliği sakatlığa neden olan hemartrozla gider. Hemofili A, faktör IX eksikliğinden (hemofili B) ancak özel olarak faktör düzey tayini yapılarak ayrılabilir. Faktör XI eksikliği her iki cinsi de tutar, ağır hemofili A ve B ile karşılaştırılırsa daha hafif kanamalar görülür. Faktör XI eksikliği klinik olarak hafif hemofili ile karışabilir, ancak spesifik olarak faktör düzey tayini ile ayırım yapılabilir. Faktör XII, prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen eksikliği klinikte kanama görülmemesi nedeniyle hemofili A'dan ayrılır. Faktör VIII düzeyinin %15 civarında olduğu hafif hemofili faktör V ve VIII'in kombine eksikliği ile karışabilir. Ancak kombine eksiklikte PT ve aPTT'nin her ikisi de orta derecede uzun bulunur.

Tedavi

Hemofili A'lı hastalarda kanamalar faktör VIII replasmanı ile düzeltilir. Eskiden sadece taze donmuş plazma ve kriyopresipitat hemofili A tedavisinde kullanılabilen ürünler idi. Ancak faktör VIII için minimal yeterli kan düzeyi elde edebilmek amacıyla yüksek hacimde infüzyon yapılması zorunluluğu vardır. Plazma ile ulaşılabilecek en yüksek faktör VIII düzeyi %20'dir. Ancak bu düzeye de her zaman ulaşamaz, ayrıca bu düzey de güvenli hemostaz için yeterli değildir. Kriyopresipitatla faktör VIII nor-

mal düzeylere çıkabilir, tek tek bulunan kriyopresipitat torbaları havuzlanmalıdır. Kriyopresipitatla verilen faktör VIII düzeyi ancak tahmin edilebilir ve ürün dondurularak saklanmalıdır.

Çeşitli ticari liyofilize faktör VIII konsantreleri bulunmaktadır. Bunlar da havuzlanmış normal insan plazmasının kriyopresipitatu kullanılarak hazırlanmaktadır. Plazma ve kriyopresipitata göre bir dezavantajı yoktur. Bu ürünlerin bazıları anlamlı ölçüde vWF de içermektedir. Plazma kaynaklı faktör VIII konsantreleri monoklonal antikor tekniği kullanılarak elde edilir. Rekombinant DNA tekniği kullanılarak hazırlanan faktör VIII konsantreleri de etkili ve güvenlidir. İnsan kaynaklı faktör VIII konsantrelerinin yanı sıra domuz kaynaklı faktör VIII konsantreleri de ticari olarak üretilmektedir.

Verilecek faktör VIII dozu da şu şekilde hesaplanmaktadır. Normalde plazmanın her mililitresinde bulunan 1 ünite faktör VIII %100 aktivite olarak kabul edilirse, faktör VIII düzeyini %100'e ulaştırmak için hastanın toplam plazma hacmini bilmek gerekmektedir. Toplam plazma hacmi yaklaşık olarak vücut ağırlığının %5'idir. 70 kg ağırlığındaki bir insanın plazma hacmi yaklaşık 3500 ml'dir. Hiç faktör VIII bulunmayan bir kişide faktör VIII düzeyini 1 U/ml (%100) yapabilmek için 3500 U faktör VIII vermek gereklidir. 3 500 ünite faktör VIII yükleme dozu verildikten sonra 12 saatte bir 1750 ünite verilebilir. Çünkü faktör VIII'in yarılanma ömrü 8–12 saattir. Faktör VIII replasmanı yapılırken diğer bir pratik yaklaşım da şudur. Kilogram başına verilecek her 1 ünite faktör VIII, dolaşan faktör VIII düzeyini 0.02 U/ml artırır. Bu şekilde hesap edildiğinde bazal faktör VIII düzeyi %1'in altında bulunan bir hastada faktör VIII düzeyini %100'e çıkarmak için 50 U/kg faktör VIII verilmelidir. Faktör VIII sürekli infüzyon şeklinde de verilebilir. Faktör VIII'i istenen düzeye getirmek için yükleme dozu verildikten sonra 150–200 ünite/saat şeklinde faktör VIII infüzyonu yapılabilir.

Hafif ya da orta dereceli hemofililerde desmopresin faktör VIII düzeyini artırabilir. Ağır hemofililerde

yanıt alınmaz. Hafif ya da orta dereceli hemofililerin çoğunda 0.3 µg/kg dozunda desmopressin bazal faktör VIII düzeyini 2–3 kat artırabilir. En fazla cevap infüzyondan 30–60 dakika sonra görülür.

Hemofili A'da hemostazı artırmak amacıyla epsilon-aminokaproik asit ve tranexamik asit gibi antifibrinolitik ajanlar kullanılabilir. Özellikle dişle ilgili işlemlerden sonra ve mukoz membranlardan olan kanamalarda yardımcı tedavi olarak verilebilir. Tranexamik asit erişkinlerde günde dört kez 1 gr olacak şekilde verilmelidir. EACA ise erişkinlerde 4–5 gramlık yükleme dozunu takiben 1 gr/saat olacak şekilde verilebilir. Başka bir rejim ise kanamanın ciddiyetine göre 2–8 gün süreyle 4–6 saatte bir 4 gr oral yolla verilmesidir.

Hemofili A'lı hastalarda diğer bir yardımcı tedavi şekli fibrin yapıştırıcıdır (fibrin glue). Fibrin yapıştırıcı fibrinojen, trombin ve faktör XIII içerir. Bazı ticari ürünlerde fibrinoliz inhibitörleri de ilave edilmiştir. Diş cerrahisi, ortopedik işlemler ve sünnetten sonra yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.

Hemofili A'lı hastalarda burun kanamasında eğer replasman gerekirse, hematüri varlığında ve endoskopik işlem uygulanacaksa faktör VIII düzeyini %50'ye çıkartmak gereklidir. Akut hemartrozlarda hemen faktör VIII verilmeye başlanmalıdır. Kronik sinovit ve hedef eklemlere kanamada faktör VIII düzeyi %100'e yükseltilmelidir.

Retrofaringial, retroperitoneal ve santral sinir sistemi kanamaları hayatı tehdit edici olabilir. Retrofaringial kanamalarda faktör VIII düzeyi acil olarak normale getirilmeli ve kanama durup, hematom kaybolana kadar normale yakın bir düzeyde tutulmalıdır. Retroperitoneal kanamalarda da erken tedavi başlanıp, tedavi 7–10 gün sürmelidir. Asemptomatik dahi olsa kafa travması geçirenlere profilaktik olarak en az bir doz faktör VIII verilmelidir. Bilinen intrakranial kanaması olan hastaların ise en az 7–10 gün süreyle faktör VIII düzeyi normal sınırlarda tutulmalıdır.

Major cerrahi işlemlerde faktör VIII düzeyi operasyondan önce normal sınırlara yükseltilmeli ve en az 7–10 gün süreyle veya hasta sorunsuz olarak iyileşene kadar faktör VIII verilmelidir. Replasman tedavisi operasyondan bir iki saat önce başlanmalı ve operasyon sırasında da sürdürülmelidir. Operasyon sonrasında ise günde en az bir ya da iki kez faktör VIII düzeyi kontrol edilmelidir. Cerrahi işlem sırasında faktör VIII

tüketilebileceğinden dolayı bazen normalden daha fazla faktör VIII gerekebilir. Bu nedenle faktör VIII düzeyi operasyon sırasında da ölçülmelidir.

Faktör VIII infüzyonu, faktör VIII'e karşı spesifik inhibitör gelişmesine neden olabilir. Hemofili A'lı hastaların yaklaşık %20'sinde faktör VIII'e karşı inhibitör geliştiği bildirilmiştir. Klasik doza yeterli yanıt vermeyen hastalarda inhibitör varlığı düşünülmelidir ve tanıyı kesinleştirmek için laboratuvar çalışması yapılmalıdır. İnhibitör bulunmayan bir hastanın plazması normal plazma ile 1:1 oranında karıştırıldıktan sonra ve hatta 37°C'de 1–2 saat inkübe edildiğinde dahi aPTT normal bulunur. İnhibitörlü hastada ise karışım testinden hemen sonra ve inkübasyondan sonra aPTT uzun bulunur. Spesifik tanı Bethesda yöntemi ile konulur.

İnhibitörlü hastalarda yüksek doz faktör VIII, rFVIIa ve protrombin kompleks konsantreleri ile tedavi edilebilir. Protrombin kompleks konsantrelerinde değişik miktarlarda faktör IIa, VIIa, IXa ve Xa bulunur. Protrombin kompleks konsantrelerinin pıhtılaşmanın doku faktörü-faktör VIIa yolunu artırdığı kabul edilmektedir. Protrombin kompleks konsantreleri faktör IX'a karşı inhibitörlü hemofilik hastalarda da kullanılabilir (20).

İnhibitörlü hastalarda kullanılan diğer bir ajan da rekombinat faktör VIIa'dır. rFVIIa için önerilen doz 2–3 saatte bir 90–120 µg/kg'dır. Önerilen dozlarda faktör VIIa'nın doku faktörü yokluğunda aktive trombositlerin yüzeyinde faktör X'u aktive edebileceği düşünülmektedir. Faktör Xa, faktör Va ile birlikte protrombini trombine çevirir. Aktive trombositler de hasarlanmış damar bölgesinde bulunduğu için, trombin faktör VIIa aracılığı ile kanama bölgesinde oluşur. Rekombinant faktör VIIa'nın kullanılabilirliği durumlar tablo 4'te verilmiştir (21).

Tablo 4. Rekombinant faktör VIIa'nın kullanımının bildirildiği durumlar

Hemofili
Faktör VIII ve IX'a karşı inhibitör gelişmiş hemofililer
Hemofili dışı durumlar
Karaciğer yetmezliği
Karaciğer transplantasyonu
İlaça bağlı koagülopatiler
Trombosit hastalıkları (trombositopeni ve trombasteni)
Kemik iliği transplantasyonu sonrası
Böbrek yetmezliği
Faktör VII eksikliği
Faktör XI eksikliği
Ciddi von Willebrand hastalığı
Faktör X eksikliği ile birlikte amiloidozis
Travma sonrası ya da postoperatif kanama
Yaygın damar içi pıhtılaşma

Hemofili B (Faktör IX eksikliği)

Hemofili B, sekse bağlı resesif geçiş gösteren faktör IX aktivitesinin azlığı ile karakterize bir hastalıktır. Görülme sıklığı 25 000–30 000 canlı erkek doğumunda 1'dir. Kanamaları klinik olarak hemofili A'ya benzer. Hemofili B'de faktör IX düzeyi %1'den az olanlar ağır, %1–5 arasında olanlar orta dereceli, %5–40 arasında olanlar ise hafif hemofili olarak kabul edilirler. Faktör IX'a karşı inhibitör antikorların gelişme oranı hemofili A'ya göre daha azdır ve yaklaşık olarak sadece %3 kadardır.

Ayrıcı Tanı

Hemostaz tarama testlerinin sonuçları hemofili A'ya benzer. Ancak kesin tanı için spesifik olarak faktör IX aktivitesinin azaldığı gösterilmelidir. Kalıtsal veya edinsel vitamin K bağımlı faktörlerin eksikliği, karaciğer hastalığı ve warfarinin fazla kullanılması gibi durumlar da hemofili B'den ayrılmalıdır. Ancak bu hastalıklarda faktör IX'un yanı sıra protrombin, faktör VII ve X gibi vitamin K bağımlı faktörler de azalmıştır.

Tedavi

Hemofili B'nin tedavisinde faktör IX konsantreleri kullanılır. Faktör IX konsantresi verilmesi planlandığında vücut ağırlığının kilogramı başına verilecek her bir ünite faktör IX'un, dolaşımdaki faktör IX'u %1 veya 0.01 U/ml artırdığı kabul edilir. Bu nedenle ağır hemofili B'de faktör IX düzeyini %100'çıkartmak için 100 U/kg dozunda faktör IX bolus tarzında verilmelidir. Bu dozun yarı mikarı ise daha sonra her 12–18 saatte bir tekrarlanmalıdır. Verilecek doz bolus uygulamalardan önce ve sonra faktör IX düzey tayini yapılarak ayarlanabilir. Faktör IX bolus verilmesinden sonra sürekli infüzyon şeklinde de verilebilir. Faktör IX'a karşı inhibitör gelişmiş olan hemofili B'li hastalarda inhibitör titresi 10 BU/ml'den azsa yüksek doz faktör IX konsantresi verilmesi çoğu kez yeterlidir. Eğer inhibitör titresi 10 BU/ml'den fazla ise protrombin kompleks konsantresi veya rFVIIa kullanılarak tedavi edilirler (20).

Von Willebrand hastalığı

von Willebrand faktör hemostazda önemli görevleri olan bir faktördür. Faktör VIII'i taşıma görevinin yanı sıra hasarlanmış damar duvarına trombositlerin adezyonunu da sağlar. vWF'deki anormallikler vWH'na neden olur. vWH'nın genel popülasyonda prevalansı %1, klinik olarak anlamlı hastalık görül-

me oranı %0.1'e yakındır ve insanlarda en fazla görülen kalıtsal kanama bozukluğudur. vWH'nda, vWF'nın kantitatif (tip 1 ve tip 3) veya kalitatif (tip 2) eksikliği söz konusudur. Nadir görülen tip 3 vWH'nın en ağır formudur. vWF çok az saptanır ya da hiç bulunmaz. Ağır kanama bozukluğu vardır ve genellikle otozomal resesif geçiş gösterir. Tip 1 vWH, en sık rastlanılan şeklidir. vWF yapısal olarak normaldir fakat miktarı azalmıştır (%20–50). Tip 2 vWH'da ise vWF yapısal ve/veya fonksiyonel olarak bozuktur. Tip 2A vWH, en büyük ve fonksiyonel olarak en aktif vWF multimerlerinin selektif kaybı ile karakterizedir. Tip 2N vWH'da vWF'nın faktör VIII bağlayan bölümünün mutasyonu ile karakterizedir ve hafif hemofili A kliniği ile birlikte faktör VIII düzeyi düşüktür. Tip 2B vWH'da vWF A1 bölümünün mutasyonu söz konusudur ki bu bölüm trombosit glikoprotein Ib (GPIb) reseptörüne bağlanmada kritik görev alır. Ristosetin daha düşük dozlarında normal vWF varlığından daha fazla olarak trombositlere bağlanabilir. Tip 2M ise nadir olarak görülür ve vWF multimerleri etkilenmeden trombosit bağımlı fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak anlamlı kanamalar meydana gelebilir.

Klinik olarak tip 1 vWH'da cilt ve mukoza kanamaları en sık saptanan semptomdur. Burun ve dişeti kanaması, kolay çürüme, hematoma ve menoraji görülür. Tip 3 vWH'da hemofili A'da olduğu gibi spontan travmatik hemartroz ve kas içi hematoma görülür. Kanama zamanı uzun bulunur. Tip 2B vWH'da diğer tiplerin dışında trombositopeni sıklığıdır. Tip 2N'de ise vWF antijen düzeyi, ristosetin kofaktör aktivitesi ve trombosit agregasyon fonksiyonları normaldir. Faktör VIII düzeyi orta derecede azaldığı için hafif ya da orta derecede hemofili benzeri tablo görülür. Tablo 5'de von Willebrand hastalığının tiplerine göre laboratuvar tanısı verilmiştir.

Öyküsünden vWH düşünülen hastalarda faktör VIII aktivitesi, vWF antijen düzeyi ve ristosetin kofaktör aktivitesi ölçülmelidir. Bunun dışında kanama zamanı, ristosetinle uyarılmış trombosit agregasyon (RIPA) testi ve vWF multimer analizi yapılmalıdır (22).

Tedavi

vWH tedavisi, hastalığın tipine ve ciddiyetine bağlıdır. Tedavide amaç kanama zamanı ve faktör VIII düzeyini normale getirmektir. Hafif hemofili A ve vWH tedavisinde, desmopressin yaygın olarak kullanılmaktadır (23). Tip 1 vWH'da desmopressin

Tablo 5. von Willebrand hastalığının tiplerine göre laboratuvar tanısı

Test	von Willebrand hastalığının tipi					
	1	2A	2B	2M	2N	3
Von Willebrand faktör antijeni	↓	↓ / N	↓	↓ / N	N	↓↓↓
Ristasetin kofaktör aktivitesi	↓	↓ / N	↓	↓ / N	N	↓↓↓
Faktör VIII aktivitesi	↓	↓ / N	↓ / N	↓ / N	↓	↓↓↓
Yüksek molekül ağırlıklı vWF multimerleri	N	↓	↓	N	N	↓↓↓
Ristasetinle uyarılmış trombosit agregasyonu	↓ / N	↓	↑	↓	N	↓↓↓
Kanama zamanı	N/↑	↑	↑	↑	↑	↑↑↑

N= normal, ↓= hafif azalmış, ↓↓= orta derecede azalmış, ↓↓↓= belirgin azalmış, ↑=artmış, ↑↑↑=belirgin artmış

infüzyonundan 1–3 saat sonra yüksek molakül ağırlıklı vWF multimerleri dolaşıma salınır. Desmopressin tedavisi faktör VIII aktivitesi, vWF antijen düzeyi ve ristasetin kofaktör aktivitesini bazal düzeye göre 2–5 kat artırılabilir ve kanama zamanını düzeltir. Desmopressin 0.3 µg/kg dozunda (en fazla 20 µg) verilmelidir. Cerrahi işlem uygulanacak tip 1 vWH olan hastalara cerrahi işlemden 1 saat önce ve cerrahi işlemden sonra her 12 saatte bir desmopressin uygulanmalıdır. Faktör VIII ve ristasetin kofaktör aktivitesi sık olarak izlenmelidir.

Tip 2 vWH'nın bazı tipleri ve tip 3 vWH desmopressin tedavisine yanıt vermezler. Tip 2A'daki bazı hastalar geçici yanıt verirken, bir kısmı desmopressin infüzyonu ile tamamen hemostatik düzelme gösterirler. Birçok uzman tip 2B'de desmopressin tedavisinin kontrendike olduğunu bildirmesine rağmen trombositopeni ve kanama zamanını düzelttiğini gösteren raporlar da vardır.

Desmopressinin kullanılmadığı tip 3 ve diğer vWH olan hastalarda vWF içeren faktör VIII konsantrileri güvenle kullanılabilir. Ancak hemofilide olduğu gibi belli bir doz önerilemez. Replasman tedavisi genellikle ampiriktir. Ciddi kanaması olan veya major cerrahi işlem gerekecek hastalarda tedavi günde en az bir kez tekrarlanmalıdır. Ancak çoğu hastada kanama zamanı ve faktör VIII aktivitesindeki düzelme ile normal hemostaz arasında korelasyon varken bazı hastalarda bu görülemeyebilir. vWH ile birlikte trombositopenisi olan hastalara faktör VIII ile birlikte trombosit transfüzyonu da yapılmalıdır. Trombosit transfüzyonu minör cerrahi işlemlerden sonra 3–5 gün, major cerrahi işlemlerden sonra ise 7–10 gün sürmelidir (22).

Fibrinojenin kalıtsal bozuklukları

Kalıtsal fibrinojen bozuklukları afibrinojenemi ve disfibrinojenemi olarak iki gruba ayrılabilir. Kalıtsal afibrinojenemi oldukça nadir olarak görülür ve otozomal resesif geçiş gösterir ve ciddi kanamalar

neden olabilir. Nedeni çok belli olmamakla birlikte fibrinojenin karaciğerde sentezi ya da salınımında bozukluk bulunabilir. Kalıtsal disfibrinojenemi ise yapısal olarak anormal fibrinojen molekülünün sentezi ile karakterizedir ve fonksiyon bozukluğu vardır. Çoğu disfibrinojenemi olguları asemptomatik olmakla birlikte kanama, trombofili veya amiloidoza benzer şekilde fibrinojene bağlı organ patolojileri görülebilir.

Hemostatik tarama testlerinde PT, aPTT ve trombin zamanı uzamıştır. Bu testlerdeki bozukluklar hasta plazmasına normal plazma ilavesiyle düzelirler. Kesin tanısı kan fibrinojen düzeyi düşüklüğünün gösterilmesiyle konulur. Trombosit fibrinojeni de çok azalmıştır. Buna bağlı olarak kanama zamanı uzar ve özellikle ADP ile trombosit agregasyonu azalmıştır.

Tedavi

Afibrinojenemi veya hipofibrinojenemide kanama olduğunda veya operasyon öncesi replasman tedavisi yapılmalıdır. Çoğu hastaya kriyopresipitat verilmesi yeterlidir. Kriyopresipitatın her bir ünitesi yaklaşık 300 mg fibrinojen içerir. Toplam plazma hacmi 3 litre olan erişkin bir hastada fibrinojen düzeyini hemostatik duruma (1 mg/ml) getirebilmek için 12 ünite kriyopresipitat gereklidir. Fibrinojenin her gün %25'i katabolize edildiğinden, başlangıç dozunun 1/3'ü hergün verilmelidir (24).

Karaciğer hastalığı

Karaciğer hemostazda önemli bir rol oynar. Karaciğer parankim hücreleri faktör VIII ve vWF hariç pıhtılaşma faktörünün yanı sıra pıhtılaşmanın fizyolojik inhibitörleri (örn. protein C, protein S ve antitrombin III) ve fibrinolitik sistemin birçok elemanının (örn. plazminojen ve alfa-2-anti-plazmin) sentezlendiği yerdir. Karaciğer aynı zamanda aktif pıhtılaşma faktörlerini ve plazminojen aktivatörlerini de dolaşımdan temizleyerek hemostaz ve fibrinolizisi düzenler. Önemli karaciğer disfonksiyono-

nu geliştiğinde pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin azalmasından ve fibrinolizisin artmasından dolayı genellikle kanamaya meyil vardır. Pıhtılaşma inhibitörlerinin sentezinin azalmasından dolayı teorik olarak tromboz görülmesi mümkündür, ancak gerçekte sık görülmez. Karaciğer hastalığında trombotopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, vitamin K kullanımında azalma, disfibrinojenemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma da kanamaya eğilimi artıran nedenlerdir.

Akut viral veya toksik hepatitlerde fulminan hepatite geçiş olmadığı sürece kanama eğilimi yoktur. Kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda ise spontan veya travma sonrasında kanamalar sık olarak görülür.

Kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda purpura, diş eti, burun kanaması ve/veya menoraji bulunabilir. Lokal fibrinolitik kapasitenin yüksek olduğu ağız mukozası ve ürogenital sisteme uygulanan küçük veya major cerrahi işlemlerde fazla kanamaya eğilim vardır. Kafa veya yumuşak doku travmasından sonra da kanama gözlenebilir.

Laboratuvar bulguları

Kanayan veya operasyona hazırlanan kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda hemostatik bozukluklar için laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Laboratuvar testlerindeki bozukluğun derecesi genellikle karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesi ile ilişkilidir. Karaciğer hastalığında PT, aPTT, trombin zamanı, trombosit sayısı, fibrinojen, tam kan ve euglobülin pıhtı erime zamanı, D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) bakılmalıdır. Bu testlerle trombositopeni, fibrinolizis, yaygın damar içi pıhtılaşma veya pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği gösterilebilir.

Karaciğer hastalığında PT, aPTT ve trombin zamanı uzamıştır. Faktör II, VII, IX, X ve fibrinojen düzeyi azalmıştır. Faktör VIII ve vWF düzeyi artmıştır. D-Dimer ve FYÜ artmış, trombosit sayısı azalmıştır.

Tedavi

Kronik karaciğer hastalığında bulunan çeşitli hemostatik bozukluklar, spontan veya travmaya bağlı kanamaların esas nedenidir. Spontan olarak veya travma sonrasında kanayan veya cerrahi işlem sonrasında kanamanın beklendiği hastalarda tedavinin amacı hemostatik bozukluğu gidermektir.

Taze donmuş plazma

Taze donmuş plazma transfüzyonu, eksik olan tüm pıhtılaşma faktörlerinin, pıhtılaşmanın doğal inhibitörlerinin ve fibrinolitik sistemin yerine konulmasını sağlar. Ancak faktör VII'nin yarılanma süresinin kısa olması gibi bazı nedenlerle taze donmuş plazmanın yüksek hacimlerde sık olarak verilmesi gerekmektedir. Zorunlu olarak verilecekse plazma değişimi yapılabilir.

Protrombin kompleks konsantreleri

Protrombin kompleks konsantreleri K vitamini-ne bağımlı tüm faktörleri içerir. Bu konsantrelerin verilmesi faktör V düzeyini düzeltmez. Ancak faktör V eksikliği anlamlı derecede kanamaya neden olmaktadır ve bu nedenle taze donmuş plazmanın da birlikte verilmesi gerekebilir.

Vitamin K uygulaması

İntra-ekstra hepatik kolestaz varlığı ve uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi vitamin K kullanımının azaldığı durumlarda veya faktör V düzeyi normal olup, faktör VII düzeyi belirgin olarak düşen hastalarda da K vitamini güvenle kullanılabilir. K vitamini intravenöz olarak verildikten 8–24 saat sonra PT ve aPTT düzelir veya bu testlerdeki bozukluk azalır. Testlerdeki düzelme tamamlanana kadar K vitamini tekrarlanmalıdır.

Trombosit transfüzyonu

Kronik karaciğer hastalığında ciddi veya hayatı tehdit edici kanama varlığında veya cerrahi işlemlerde kanama bekleniyorsa trombosit sayısı 75 000/mm³ veya daha fazla olacak şekilde trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Ancak ciddi splenomegalisi olan hastalarda bunu başarmak imkansız olabilir.

Kriyopresipitat

Kronik karaciğer hastalığında fibrinojen düzeyi kanamaya neden olacak kadar düşmediğinden genellikle kriyopresipitat vermeye gerek yoktur. Yaygın damar içi pıhtılaşma geliştiğinde fibrinojen düşeceğinden kriyopresipitat verilmesi yararlı olacaktır.

Antifibrinolitik ajanlar

Tranexamik asit veya epsilon-aminokaproik asit dış çekimi yapılan kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda başarıyla kullanılabilir. Hemostatik bozuklukların bir nedeni olan hiperfibrinolizise karşı da bu ajanların yararlı etkileri vardır. Ancak karaciğer hastalığı ile birlikte yaygın damar içi pıhtı-

tılaşma mevcutsa antifibrinolitik ajanların kullanılması tromboembolizme neden olabilir (25).

Rekombinant faktör VIIa

Akut karaciğer travması, karaciğer biyopsisi sonrası meydana gelen kanamalar, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer transplantasyonu sonrasında rekombinat faktör VIIa kullanılabilir (21).

Heparin kullanımı

Heparin, faktör XIIa, XIa, IXa, Xa ve trombinin, antitrombin III aracılığı ile inaktive edilmesi yoluyla antikoagülan etki gösterir. Heparinin yarılanma ömrü doza bağlıdır. 25 U/kg dozda verildiğinde yaklaşık 30 dakika iken, 400 U/kg verildiğinde 150 dakikadır. Antikoagülan olarak heparin kullanıldığında heparinin antikoagülan etkisi genellikle aPTT ile izlenir. Plazma heparin konsantrasyonu 1 U/ml veya daha fazla olduğunda aPTT ölçülebilir limitlerin (genellikle 150 sn) üzerine çıkmıştır.

Heparinin antikoagülan etkisi intravenöz protamin sülfatla hızlı bir şekilde nötralize edilebilir. Protamin sülfat büyük kanamaları olan seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Verilmesi gereken protamin sülfatın dozu, verilmiş olan heparinin dozuna, verilme yoluna ve son dozun verilme zamanına bağlıdır. Eğer intravenöz heparin uygulanmasından sonra birkaç dakika içerisinde protamin verilecekse heparinin her 100 ünitesi için 1 mg protamin sülfat verilmelidir. Heparinin yarılanma ömrü kısa olduğundan ve plazmadan kısa sürede temizlendiğinden genellikle 50 mg'dan yüksek doz protamin gerekmez. Heparinin cilt altı kullanımı sonrasında heparin emilimi daha yavaş olduğundan protaminin düşük dozlarda tekrarlanarak verilmesi gerekebilir (26).

Oral antikoagülan kullanımı

Vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan faktör II, VII, IX ve X'un glutamik asit rezidüleri özel karboksilaz enzimi aracılığı ile gama-karboksi glutamik asit rezidülerine dönüşürler. Bu dönüşüm sırasında karbon dioksit, oksijen ve indirgenmiş vitamin K gereklidir. İndirgenmiş vitamin K, bu işlem sonrası vitamin K epoksitlerine dönüşür. Epoksit redüktaz enzimi ise vitamin K epoksitlerini tekrar indirgenmiş vitamin K haline dönüştürür. Warfarin, vitamin K epoksit redüktaz enzimini bloke eder ve vitamin K'nın indirgenmesini engeller. Sonuç olarak vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri etkin hale gelemez. Aynı şekilde protein C ve protein S de etkinleşemez.

Antikoagülan tedavinin etkinliği PT testi ile izlenir. PT testi sırasında hasta plazmasına katılan tromboplastinlerin duyarlılıklarının farklı olmasından dolayı international normalized ratio (INR) kullanılmaktadır. INR, $INR = (PT_{Hasta} / PT_{Kontrol})^{ISI}$ formülü ile hesaplanmaktadır. Bu formüldeki international sensitivity index (ISI) test sırasında kullanılan tromboplastinin duyarlılık indeksidir (27). Oral antikoagülan ilaç kullanan hastalarda cerrahi işlem uygulanacağı zaman değişik antikoagülasyon önerileri bulunmaktadır (28).

Minör cerrahi işlemler

Cilt ameliyatları, yumuşak doku aspirasyon ve enjeksiyonları antikoagülan tedavinin azaltılması ya da kesilmesini gerektirmez. Uygun cerrahi teknik kullanıldığı takdirde pacemaker cerrahisi de güvenle yapılabilir. Ağız cerrahisinde, operasyon sırasında ve operasyondan sonra bir hafta süreyle günde dört kez %5'lik tranexamik asit solüsyonu ile ağız yıkandığı takdirde antikoagülan tedavi değiştirilmeden uygulanabilir. Diş çekiminden iki gün önce vitamin K antagonistleri kesilerek, INR'nin 1.5 veya daha aşağı düzeylere inmesi de işlem için güvenilirdir. Benign prostat hiperplazisinin tedavisinde antikoagülan tedaviyi kesmeden laser ablatiyon yapılabilir. Ancak yaklaşık %15 oranında major kanama riski mevcuttur (27).

Major cerrahi işlemler

Kalp cerrahisinde INR yaklaşık 2.4 civarında tutularak oral antikoagülanlar kesilmeden tedaviye devam edilebilir. Warfarin dozunun azaltılması ile karşılaştırılacak olursa bu yöntemde daha az heparin ihtiyacı vardır ve kan kaybı daha azdır. Damar cerrahisinde opere edilen damar veya graftın tıkanmaması amacıyla antikoagülan tedaviyi kesmeden sürdürebilmek için cerrahin çok titiz hemostatik teknik kullanması gerekmektedir. Diğer cerrahi işlemlerde tedavinin değiştirilmesi gereklidir. Bu nedenle warfarinin kesilmesinden sonra INR'nin azalma hızı bilinmelidir. Son dozdan sonra 29 saat geçmeden INR'de anlamlı bir azalma beklenmemelidir (27).

Tromboembolik olay için yüksek ya da orta dereceli riskli, oral antikoagülan alan bir hasta operasyona alınacağı zaman, hedef INR değeri 2.0-3.0 olanlarda operasyondan 5 gün, yaşlı veya hedef INR değeri 2.5-3.5 olan hastalarda ise operasyondan 6 gün önce warfarin kesilmelidir. INR değeri, hedef INR değerinin altına düşünce operasyondan 3-4 gün önce düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanır. DMAH operasyondan 12-24 saat önce kesilmeli-

dir. Operasyondan bir gün önce INR kontrol edilerek normal (INR <1.2) ya da normale yakın (INR 1.3–1.4) olduğundan emin olunmalıdır. Eğer INR >1.5 ise 1–2 mg K vitamini verilerek INR düşürülmelidir. Operasyon akşamı hasta oral almaya başladıktan sonra warfarin tekrar başlanabilir. Operasyondan 24 saat sonra hemostaz yeterli ise DMAH tekrar başlanıp INR hedef değerlere ulaşana kadar 3–5 gün daha verilmelidir. DMAH yerine klasik heparin kullanılacaksa heparin operasyondan en az 4 saat önce kesilmeli ve operasyondan 12–24 saat sonra tekrar başlanmalıdır. Hedef aPTT değeri de 45–60 sn olmalıdır (29).

Kaynaklar

- Francis CW, Kaplan KL. Hematologic problems in the surgical patient: Bleeding and thrombosis. In *Hematology Basic Principles and Practice*. Eds: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. Churchill Livingstone, 2000, 2381–2391.
- Cobas M. Preoperative assessment of coagulation disorders. *Int Anesthesiol Clin* 2001; 39: 1–15.
- Munro J, Booth A, Nicholl J. Routine preoperative testing: a systematic review of the evidence. *Health Technol Assess* 1997;1:i-iv, 1–62.
- Suchman AL, Mushlin AI. How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *JAMA* 1986; 256:750–758.
- Rapaport SI. Preoperative hemostatic evaluation: which tests, if any? *Blood* 1983; 61: 229–231.
- Rodgers GM, Bithell TC. The diagnostic approach to the bleeding disorders. In *Wintrobe's Clinical Hematology*. Eds: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 1557–1578.
- Consensus conference. Platelet transfusion therapy *JAMA* 1987;257:1777–1780.
- Seligsohn U, Coller BS. Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. In *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1471–1478.
- Sayınalp N. Hemostaz tarama testleri: Önce hangisini kullanmalıyım? III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Kurs Kitabı. 30 Ekim 2003, İstanbul. s 51–56.
- Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 1–20.
- Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit. *Arch Surg* 1998; 133:134–139.
- Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991;77: 2547–2552.
- Seligsohn U, White GC. Inherited deficiencies of coagulation factors II, V, VII, XI, and XIII and the combined deficiencies of factors V and VIII and of the vitamin K-dependent factors. In *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001,1617–1638.
- Robertson LE, Wasserstrum N, Banez E, et al: Hereditary factor VII deficiency in pregnancy: Peripartum treatment with factor VII concentrate. *Am J Hematol* 1992; 40: 38–41.
- Eikenboom JC, Bos CF, Briet E: Peri-operative replacement therapy with factor VII concentrate in a patient with severe factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 1992; 67: 285–286.
- Cohen LJ, McWilliams NB, Neuberger R, et al: Prophylaxis and therapy with factor VII concentrate (human) immuno, vapor heated in patients with congenital factor VII deficiency: A summary of case reports. *Am J Hematol* 1995; 50: 269–276.
- Ingerslev J, Knudsen L, Hvid I, et al: Use of recombinant factor VIIa in surgery in factor-VII-deficient patients. *Haemophilia* 1997; 3: 215–218.
- Rakocz M, Mazar A, Varon D, et al: Dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 280–282.
- Schnall SF, Duffy TP, Clyne LP: Acquired factor XI inhibitors in congenitally deficient patients. *Am J Hematol* 1987; 26: 323–328.
- Roberts HR, Hoffman M. Hemophilia A and hemophilia B. In *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1639–1658.
- Midathada MV, Mehda P, Waaner M, Fink LM. Recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:124–137.
- Ginsburg D. Von Willebrand Disease. In *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1813–1828.
- Mannucci PM: Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood* 1997; 90: 2515–2521.
- Mosesson MW. Hereditary abnormalities of fibrinogen. In *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1659–1672.
- Mammen EF. Hemostatic dysfunction related to liver diseases and liver transplantation. In *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1673–1676.
- Raskob GE, Hull RD, Pineo GF. Heparin, hirudin, and related agents. In *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1793–1802.
- Schulman S. Oral anticoagulation. In *William's Hematology*. Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. McGraw Hill, 2001, 1777–1792.
- Dilek İ. Antikoagülan tedavi ilkeleri. III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, Kurs Kitabı. 30 Ekim 2003, İstanbul. s 67–75.
- Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thrombosis Research* 2003; 108: 3–13.