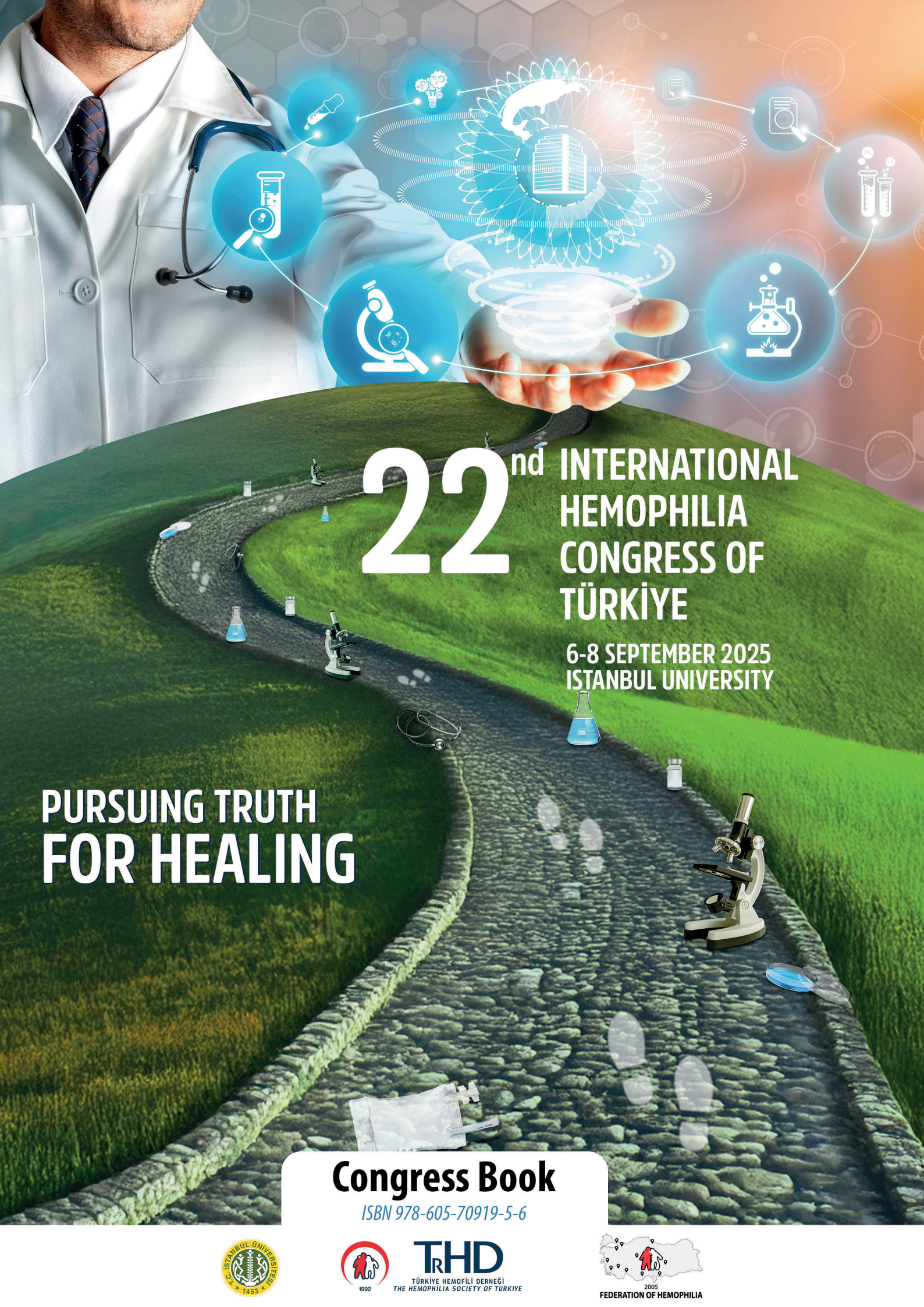




22nd INTERNATIONAL HEMOPHILIA CONGRESS OF TÜRKİYE

6-8 SEPTEMBER 2025
İSTANBUL UNIVERSITY

PURSUING TRUTH
FOR HEALING

Congress Book

ISBN 978-605-70919-5-6



TRHD
TÜRKİYE HEMOFİLİ DERNEĞİ
THE HEMOPHILIA SOCIETY OF TÜRKİYE



CONTENTS

Invitation

Boards

Scientific Program

Speech Summaries

Full Text Oral Abstracts

Oral Abstracts

Poster Abstracts

INVITATION

Dear Colleagues and Friends,

The outstanding international level, that our country has reached in the field of hemophilia has been achieved as a result of the efforts of the Hemophilia Association of Turkey and the Hemophilia Federation as well as the health and social security authorities, and the contributions of the industry organizations. The hemophilia community always remembers with appreciation and gratitude the efforts that have made them healthier and improved their quality of life.

We are organizing our congress in Istanbul on 6-8 September 2025, with the participation of academics from home and abroad, association members, hemophiliacs, their relatives and officials working in public institutions.

Congress Center Istanbul University Istanbul University Faculty of Political Sciences Conference RoomsHalls and Accommodation Hotel, Crowne Plaza Istanbul – Old City Hotel.

We invite all physicians and healthcare personnel related to hemophilia to our congress.

As always, Hemophilia and their relatives will be among us in different halls of the Hemophilia congress to benefit from up-to-date information.

We hope to see you at the 22nd International Turkish Hemophilia Congress.

Prof. Dr. Bülent ZÜLFİKAR
Congress Co-President

Prof. Dr. Kaan KAVAKLI
Congress Co-President

BOARDS

Congress Co-Chairs

Bülent Zülfıkar, Kaan Kavaklı

Scientific Committee

Pantep Angchaisuksiri

Gülsüm Ak

Cihan Ay

Ergül Berber

Yeşim Dargoud

Robert Klamroth

Amit Nathwani

Fahri Ovalı

Gökhan Polat

Başak Koç Şenol

Bülent Zülfıkar

Congress Secretaries

Hülya Yetişener

Yusuf Can Danga

Organising Committee

Medical

Canan Albayrak

Yılmaz Ay

Hülya Dalkılıç Bingöl

Caner Dadak

Tuğçe Poyraz İşleyen

Kaan Kavaklı

Vahap Okan

Gökhan Polat

Başak Koç Şenol

Mehmet Can Uğur

Multidisciplinary

Mustafa Akyol

Ali Duru

Fatma Bali

Irmak Gümüştas

Şevki Halavurt

Berşan Kayıkçı

Hüseyin Öztürk

Melike Tekinel

Haluk Zülfıkar

Sare Bahar Zülfıkar

SCIENTIFIC PROGRAM

06.09.2025, Saturday

Medical Hall

14:00 - 15:00 Panel: Latest Advances in Hemophilia Treatment
Speakers: Bülent Zülfikar, Kaan Kavaklı

15:00 - 17:00 Panel: Clinical Trials in Hemophilia
Chairs: Bülent Zülfikar, Kaan Kavaklı
Speakers: Canan Albayrak, Başak Koç Şenol

17:00 - 17:30 Coffee Break 

Medical and Multidisciplinary Joint Session

17:30 - 18:30 Panel: Hemophilia Forum
Chairs: Bülent Zülfikar, Kaan Kavaklı
Speakers: Sağlık Bakanlığı Temsilcisi, SGK Temsilcisi,
TEB Temsilcisi, Mahir Kurt, Berşan Kayıkçı, İsmail Balmumcu

18:30 Opening Ceremony

06.09.2025, Saturday

Multidisciplinary Hall

- 14:00 - 15:15 **Panel: Adolescence Problems and Psycho-Social Support**
Chairs: Mehmet Dağlı, İbrahim Saygılı
Speakers: Melike Tekinel Aktaş, Yusufcan Danga
- 15:15 - 17:00 **Panel: In Hemophilia; School, Work Life and the Role of Art**
Chairs: Emine Türkkkan, Samet Öner
- Education Life
Ahmet Kutlu
- Business Life
Ali Ekber Dağhan
- Art
Emre Kavut
- Drug Use
Fatih Kol

17:00 - 17:30 **Coffee Break** 

Medical and Multidisciplinary Joint Session

(This session will be held in the medical hall)

- 17:30 - 18:30 **Panel: Hemophilia Forum**
Chairs: Bülent Zülfikar, Kaan Kavaklı
Speakers: Sağlık Bakanlığı Temsilcisi, SGK Temsilcisi,
TEB Temsilcisi, Mahir Kurt, Berşan Kayıkçı, İsmail Balmumcu

18:30 **Opening Ceremony** *(This session will be held in the medical hall)*

07.09.2025, Sunday

Medical Hall

09:00 - 10:00 Panel: Oral Presentations (Turkish)

Chairs: [Emine Zengin](#), [Yasemin Işık](#)

S6 - Hemofili ve Dijital İletişim: Instagram'da Görünürlük

[Canan Sümeysa Özyurt](#), [Serra Sezgin](#), [Mehmet Can Uğur](#)

S7 - Kalıtsal Kanama Bozukluğu Hastalarında Stigmatizasyon, Sosyal Kaygı ve Psikolojik Sıkıntı ile Annelerinin Psikolojik Özellikleri Üzerine Analitik Bir İnceleme

[Dilek Anuk](#), [S. Başak Koç Şenol](#), [Haluk Zülfikar](#), [Melike Tekinel](#),
[Irmak Gümüştas](#), [Osman Bülent Zülfikar](#)

S8 - Hemofili A tanılı çocuklarda emicizumab tedavisinin kanama epizodu üzerine etkilerinin ilk ay sonuçları: bir pilot çalışma

[Tuğba Gönen](#), [Yavuz Yakut](#), [Ayşe Ceyda Ören](#), [Sinan Akbayram](#)

S9 - Hemofili A Hastalarında Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktör VIII Ürünleri ile Tedavi Altında Gerçekleştirilen Majör Cerrahi Girişimlerin Perioperatif Sonuçları

[Başak Koç](#), [Gökhan Polat](#), [Bülent Zülfikar](#)

S10 - Profilaksi altında izlenen von Willebrand hastalarında patojenik VWF gen mutasyonları

[Başak Koç](#), [Seda Kılıç Erciyas](#), [Şeref Buğra Tunçer](#), [Bülent Zülfikar](#)

10:00 - 10:45

Satellite Symposium- 1

Chair: **Ali Bülent Antmen**

Effective Approaches in the Treatment of
Hemophilia A and B

Ferda Can, Canan Albayrak



10:45 - 11:15

Coffee Break



11:15 - 12:00

Panel: Adult Hemophilia Problems Session

Chairs: **Hale Ören, Murat Söker**

Unmet needs for Hemophilia

Pantep Angchaisuksiri

Advances in Adult Hemophilia

Mehmet Sönmez

12:00 - 12:45

Satellite Symposium- 2

Chair: **Bülent Zülfikar**

Elocta in Hemophilia A Treatment: Case-Based
Experience from Childhood to Adulthood

Mehmet Sönmez, Hale Ören

PROCEUTICA

12:45 - 14:15

Lunch



Poster Presentation Evaluation

Session Chairs: **Nihal Karadaş, Ali Fettah**

14:15 - 15:00

Satellite Symposium- 3

Chair: **Zühre Kaya**

Current Clinical Experiences with Hemlibra
in the Treatment of Hemophilia A

Aydan Akdeniz, Başak Koç Şenol



15:00 - 16:00 **Gene Therapy Session in Hemophilia**
Chairs: [Bülent Zülfikar](#), [Kaan Kavaklı](#)

Real-life experiences in gene therapy
[Robert Klamroth](#)

Future of Gene therapy
[Amit Nathwani](#)

16:00 - 16:30 **Coffee Break** 

16:30 - 18:00 **Rare Diseases Session**
Chairs: [Özcan Bör](#), [Kamuran Karaman](#)

Fibrogen Deficiencies
[Ayşegül Ünüvar](#)

Factor X Deficiencies
[Kamuran Karaman](#)

Plasminogen Deficiencies
[Muhammed Batur](#)

07.09.2025, Sunday

Multidisciplinary Hall

- 10:00 - 11:30** **Panel: Innovations in Hemophilia and Türkiye**
Chairs: [Bülent Zülfikar](#), [Kaan Kavaklı](#)
Speakers: [Fikret Bezgal](#), [M. Can Uğur](#), [Veysel Gök](#)
- 11:30 - 12:45** **A Comprehensive Approach to the Aging Process**
Chairs: [Haluk Zülfikar](#), [Gökhan Polat](#)
Speakers: [Mustafa Tekinel](#), [Mustafa Akyol](#),
[Asu Fergün Yılmaz Aydın](#), [Elçil Kaya Biçer](#),
[Zeynep Afra Akbıyık Az](#)
- 12:45 - 14:15** **Lunch** 
- 14:15 - 15:30** **Carrier Women and Their Challenges**
Chairs: [Sibel Tekgündüz](#), [Fatma Bali](#)
Speakers: [Taylan Şenol](#), [Tahir Atik](#), [Aylin Arık](#)
- 15:30 - 17:00** **Sports & Exercise Sessio**
Chairs: [Yusuf Ziya Aral](#), [Defne Ay Tuncel](#)
Speakers: [Ece Çınar](#), [İpek İnci Ercil](#), [Duran Arslan](#),
[Tuğba Gönen](#)

08.09.2025, Monday

Medical Hall

09:00 - 10:00



Oral Presentations (English)

Chairs: [Elif Ümit](#), [Meryem Albayrak](#)

S1 - Psychosocial impact of gene therapy on Turkish Hemophilia patients

[Aslı Taşdemir](#), [Ramazan Kaan Kavaklı](#), [Nazlı Burcu Özbaran](#)

S2 - Quality of life assessment in parents of infants with severe hemophilia

A without inhibitors after emicizumab prophylaxis

[Canan Albayrak](#), [Davut Albayrak](#)

S3 - Predominance of Femoral Component Loosening in Total Knee

Arthroplasty for Hemophilic Arthropathy

[Başak Koç](#), [Bülent Zülfikar](#), [Ufuk Arzu](#), [İsmail Tarık Atasoy](#),

[Mert Ege](#), [Gökhan Polat](#)

S4 - Processing of Traumatic Memories Through EMDR Intervention in

Mothers of Children with Hemophilia: A Clinical Observation on

Anxiety and Stress

[Irmak Gümüştaş](#), [Melike Takinel Aktaş](#), [Başak Koç](#), [Bülent Zülfikar](#)

S5 - Potential Association of Rare Variants in Fibrinolysis Pathway Genes

with Von Willebrand Disease: A WES-Based Analysis

[Seda Kılıç Erciyas](#), [Başak Koç](#), [Bülent Zülfikar](#), [Şeref Buğra Tunçer](#)

10:00 - 10:45



Lab Session

Chairs: [Yılmaz Ay](#), [Sinan Akbayram](#)

Thrombin Based Laboratory Tests

[Yesim Dargaud](#)

The First Step to Accurate Diagnosis: Importance of

Pre-Analytical Factors

[Fatih Aydın](#)

10:45 - 11:00

Coffee Break



11:00 - 11:45



Satellite Symposium- 4

Chair: İlgen Şaşmaz

From Yesterday to Tomorrow,
Standing by Hemophilia

Speakers: Canan Albayrak, Zeliha Güzelküçük



11:45 - 12:30



Satellite Symposium- 5

Chair: Ali Bülent Antmen

ING ise Personalized Experiences in
Hemophilia: Comprehensive Portfolio Solutions

Speakers: Salih Aksu, Başak Koç Şenol



12:30 - 13:30

Lunch



Poster Presentation Evaluation

Session Chairs: Nihal Karadaş, Meryem Albayrak

13:30 - 14:45



Turkey/ Brazil Hemophilia Special Session

Chairs: Bülent Zülfikar, Kaan Kavaklı

Speakers: Margeret Ozelo, Gabriela Yamaguti-Hayakawa,
Irmak Gümüştaş, Gökhan Polat

14:45 - 16:15



Experience Sharing Session in Hemophilia

Chair: Salih Aksu

Cardio-vascular management for Hemophilia patients
Cihan Ay

16.15

Closing Ceremony

08.09.2025, Monday

Hemophilia Nursing Symposium

09:00 - 10:30 **Session 1: Factor Applications and Nursing Approaches in Current Treatments**
Moderators: [Selmin Şenol](#), [Hülya Bingöl](#)

Current Factors
[M. Can Uğur](#)

Reflections of Current Developments on Nursing Practices
[Hayriye Başer](#)

Application Techniques of Factors
[Nuray Aydoğmuş](#), [Sinem Üzgün](#)

10.30 - 11:00 **Coffee Break** 

10.30 - 11:30 **Session 2: Sensitivities in Hemophilia Care and Legal Responsibilities of the Nurse**
Moderators: [Ayfer Aydın](#), [Ruçhan Özdemir](#)

Legal Responsibilities
[Selmin Şenol](#), [Gül Bezgl](#)

A Holistic Approach to Sensitivities in Hemophilia Care
[Seda Ardahan Sevgili](#)

Malpractice and Artificial Intelligence
[Hamide Nur Çevik Özdemir](#)

Clinical Trials
[Funda Çiga](#), [Buse Tufan](#)

11.30 - 12:00 **Coffee Break** 

12.00 - 13.00 **Session 3: Hemophilia Nursing Oral Presentation Presentations**
Moderators: [Fadime Fişek](#), [Serap Karaman](#)

HS-1 - Hemofili Örneğinde Youtube™ Videoları İçerik Analizi
[Seda Ardahan Sevgili](#), [Hamide Nur Çevik Özdemir](#), [Selmin Şenol](#)

HS-2 - Hemofili Temalı Sivil Toplum Örgütlerinin “Web” Sitelerinin Diyalojik İletişim Bağlamında İncelenmesi
[Hamide Nur Çevik Özdemir](#), [Seda Ardahan Sevgili](#), [Selmin Şenol](#)

HS-3 - Hemofilik Çocuk ve Gençlere Yönelik Hazırlanan Lisansüstü Tezlerin Bibliyometrik Analizi: Türkiye Örneği
[Rabia Manav](#), [Hamide Nur Çevik Özdemir](#)

HS-4 - Hemofilide Dönüşümler ve Uyum
[Selmin Şenol](#), [Raziye Işım](#), [Emine Gökçe](#), [Ruçhan Özdemir](#), [Fadime Yaşlı](#), [Nuray Aydoğmuş](#), [Şükrü Çelen](#), [Kaan Kavaklı](#)

HS-5 - Yapay Zekâ Sohbet Robotu Pediatrik Hemofili Hastaları ve Bakım Vericileri için Bilgi Kaynağı Olarak Kullanılabilir mi?
[Hamide Nur Çevik Özdemir](#), [Seda Ardahan Sevgili](#), [Selmin ŞENOL](#), [Mehmet Can UĞUR](#)

HS-6 - Hemofilik Bireylerin İzleminde ve Bakımında Giyilebilir Cihazların Rolü
[Hamide Nur Çevik Özdemir](#), [Rabia MANAV](#)

13.00 **Closing Ceremony**

Konuşma Özetleri Speech Summaries



MEDİKAL SALON

Hemofili Tedavisinde En Son Gelişmeler
O. Bülent Zülfikar
İstanbul Üniversitesi, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

Hemofili, X kromozomuna bağlı, faktör VIII (hemofili A) veya faktör IX (hemofili B) eksikliği ile seyreden, nadir fakat ciddi bir kanama bozukluğudur. Klinik tablo, tekrarlayan eklem (hemartroz) ve kas içi kanamalar, kronik ağrı, ilerleyici hemofilik artropati, fonksiyon kaybı ve sosyal kısıtlılık ile karakterizedir (Srivastava et al., 2020; Soucie et al., 2018). Hemofili tedavisinde ilk zamanlar tam kan ve sonrasında taze donmuş plazma kullanılmakta iken 1970'lerde Plazma türevli faktör konsantreleri ile tedavi devri başladı. 1990'larda Rekombinant faktörler ile güvenlik ve etkinlik arttı. 2010'larda ise uzatılmış yarı ömürlü (EHL) faktörler geliştirildi. Günümüz tedavisinde non-faktör ürünler ve gen terapileri, tedavide paradigma değişimi yaratmıştır. Günümüzde hedef artık yalnızca kanamaları azaltmak değil, kanamasız bir yaşam, eklem sağlığının korunması, yaşam kalitesinin artırılması ve küresel erişim eşitsizliklerinin giderilmesidir (Mahlangu et al., 2014; Skinner et al., 2020).

1- . FAKTÖR REPLASMAN TEDAVİLERİ

1.1. Standart Yarı Ömürlü Faktör Konsantreleri (SHL)

- **FVIII yarı ömrü:** ~8–12 saat.
- **FIX yarı ömrü:** ~18–24 saat.
- **Kısıtlılık:** Haftada 3–4 FVIII, 2–3 FIX infüzyonu; venöz erişim sorunları ve uyum güçlüğü (Pipe, 2012; Srivastava et al., 2020).

1.2. Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktör Konsantreleri (EHL)

- **Teknolojiler:** Fc füzyon, PEGilasyon, albumin füzyon.
- **Faydalar:** Daha uzun koruma, daha seyrek infüzyon (Mahlangu et al., 2014).
- **FVIII:** 1.5 kat uzamış yarı ömür, haftada 2 doz.
- **FIX:** 90–100 saat yarı ömür, haftada tek doz veya 10–14 günde bir.
- **Sınırlama:** FVIII, VWF bağımlılığı nedeniyle istenen düzeyde uzatılamaz (Den Uijl et al., 2011).

1.3. Efanesoctocog Alfa (BIVV001, ALTUVIIITM)

- **Yapısı:** IgG1 Fc alanı + VWF'nin bağlanma bölgesini bloke eden segment + XTEN polipeptidleri.
- **Avantaj:** FVIII yarı ömrünü 3–4 kat uzatarak **haftada tek dozda yüksek ve sürdürülebilir FVIII seviyeleri** sağlar (von Drygalski et al., 2023).
- **XTEND-1 (erişkin):** ABR %77 azaldı, %72 eklem kanamasız kaldı.
- **XTEND-Kids (çocuk):** %88 spontan kanamasızlık, inhibitör gelişmedi (Malec et al., ISTH 2023).

Özellik	SHL Faktörler	EHL Faktörler
Yarı ömür	8–12 saat (FVIII)	18–24 saat (FVIII)
İnfüzyon sıklığı	Haftada 3–4	Haftada 1–2
Avantaj	Standart tedavi	Daha az infüzyon, uyum artışı

2. NON-FAKTÖR TEDAVİLER

2.1. Emicizumab-Mim8 (Bispecific Antikor)

- **Etki Mekanizması:** FIXa ve FX'u bir araya getirerek FVIII'in köprü fonksiyonunu taklit eder (Oldenburg et al., 2017).
- **Uygulama:** Subkutan, haftalık–aylık.
- **HAVEN Çalışmaları:**
 - HAVEN 1 (inhibitörlü): ABR %87 azaldı.
 - HAVEN 2 (çocuk): %77 kanamasız.
 - HAVEN 3-4 (inhibitörsüz): Standart profilaksiden üstün (Pipe et al., 2021).
- **Avantaj:** İnhibitör varlığında etkin, düşük yük, yüksek hasta memnuniyeti.

2.2. Non-replasman Tedaviler

- **Marstacimab & Concizumab (Anti-TFPI):** TFPI inhibisyonu ile pıhtılaşma desteği; ABR'de %80–90 azalma (Dargaud et al., 2024; Lentz et al., 2025).
- **Fitusiran:** Antitrombin düzeyini azaltır; ABR <1, güvenlik protokolleri ile riskler azalmıştır (Pasi et al., 2022).

İlaç	Hedef	Uygulama	Avantaj / Dezavantaj
Emicizumab/mim8	FVIII köprü	SC	İnhibitörlü/İnhibitörsüz HA- haftalık/aylık
Marstacimab	TFPI	SC	HA,HB, inhibitörlü-inhibitörsüz-haftalık
Concizumab	TFPI	SC	HA,HB, inhibitörlü-inhibitörsüz-günlük
Fitusiran	AT	SC	HA,HB, inhibitörlü-inhibitörsüz- aylık

3. GEN TERAPİLERİ

3.1. Hemofili B Gen Terapileri

- **Hemgenix (AAV5-FIX Padua):** HOPE-B'de FIX %37, ABR %94 azaldı (Miesbach et al., 2022).
- **Beqvez (AAV8-FIX):** 2024 onayı; uzun dönem stabil FIX seviyeleri (Anguela et al., 2024).

3.2. Hemofili A Gen Terapileri

- **Roctavian (AAV5-FVIII):** GENE8-1'de FVIII %40–60, ABR %80 azalma (Pasi et al., 2023).

3.3. Zorluklar

- Pre-eksisting AAV antikorları, karaciğer toksisitesi, tekrar dozlama zorlukları (Kaczmarek et al., 2024).

İlaç	Tip	Faktör Seviyesi	ABR Azalması
Hemgenix	Hemofili B	%37 (FIX)	%94
Beqvez	Hemofili B	Stabil FIX	Yüksek
Roctavian	Hemofili A	%40–60 (FVIII)	%80+

Sonuç olarak, hemofili tedavisi, klasik replasmandan non-replasman ve gen terapilerine evrilmiş, kanamasız yaşam vizyonuna yaklaşmıştır. EHL ürünler, non-faktör tedaviler ve gen terapileri etkinlik, güvenlik ve yaşam kalitesi açısından devrimsel gelişmelerdir. Gelecekte gen düzenleme (CRISPR), yeni bispesifik antikorlar ve küresel erişim stratejileri ile hemofilide “kür” olasılığı güçlenmektedir.

Kaynaklar

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1–158. PMID: 32940476.
2. Soucie JM, Wang C, Siddiqi AE, et al. The longitudinal effect of factor prophylaxis on bleeding phenotypes and outcomes in severe hemophilia A and B. *Blood Adv*. 2018;2(16):2136–2144. PMID: 30108084.
3. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Extended half-life factor VIII for prophylaxis in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317–325. PMID: 24227821.
4. von Drygalski A, Negrier C, Male C, et al. Efanesoctocog alfa for hemophilia A prophylaxis. *N Engl J Med*. 2023;388:310–318. PMID: 36630554.
5. Lissitchkov T, Klamroth R, Windyga J, et al. Pharmacokinetics and safety of efanesoctocog alfa (BIVV001). *Blood Adv*. 2022;6(4):1089–1094. PMID: 35142652.
6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809–818. PMID: 28691557.
7. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A without inhibitors. *Blood*. 2021;138(2):112–123. PMID: 33944999.
8. Meeks SL, Kruse-Jarres R, Peyvandi F, et al. Management of inhibitors in hemophilia: new insights. *Blood*. 2024;143(10):1245–1258. PMID: 38429750.
9. Dargaud Y, Hermans C, Morfini M, et al. TFPI inhibitors for hemophilia treatment. *J Thromb Haemost*. 2024;22(3):421–432. PMID: 38211804.
10. Lentz SR, Chowdary P, Jiménez-Yuste V, et al. Concizumab for hemophilia with inhibitors: Phase 3 results. *Blood Adv*. 2025;9(1):55–67. PMID: 40102931.
11. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Fitusiran in hemophilia A or B. *N Engl J Med*. 2022;387(3):223–232. PMID: 35798311.
12. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, et al. Gene therapy with etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. *N Engl J Med*. 2022;387:221–231. PMID: 35657315.



13. Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S, et al. Long-term efficacy of valoctocogene roxaparvovec in severe hemophilia A. *Lancet Haematol.* 2023;10(2):e95–e107. PMID: 36534818.
14. Kaczmarek R, Herzog RW, Arruda VR. Challenges in AAV gene therapy for hemophilia. *Blood Rev.* 2024;58:101022. PMID: 38528615.
15. Skinner MW, Nugent D, Pipe SW, et al. Global access to hemophilia care and treatment. *Haemophilia.* 2020;26(1):17–24. PMID: 31828871.

Hemofili 'De Klinik Araştırmaların Önemi
Concizumab
Canan Albayrak
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematoloji Bölümü

Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI), in vivo doğal bir antikoagülan proteindir ve Doku Faktörü (TF) Yolunu (yani ekzojen pıhtılaşma yolunu) spesifik olarak inhibe eder. Yapısal olarak TFPI, Kunitz tipi serin proteaz inhibitör ailesine ait tek zincirli bir glikoproteindir ve sırasıyla N-terminalden C-terminal uçlara kadar K1, K2 ve K3 olarak adlandırılan üç tandem Kunitz tipi inhibitör fonksiyonel alanının varlığıyla karakterize edilir. K1 FVIIa-TF'e ve K2 ise FXa'ya bağlanır. Ancak K3'ün işlevi açıklığa kavuşturulmamıştır.

Concizumab (mAb 2021), TFPI'nin Kunitz-2 alanına yönelik, FXa'yı seçici olarak hedef almak ve engellemek üzere tasarlanmış yüksek afiniteli bir humanize IgG4 monoklonal antikor (mAb)'dır. Hayvan modellerinde, hem intravenöz hem de subkutan olarak uygulanan mAb 2021, kanamayı azaltmada etkililik göstermiştir. Subkutan uygulama ayrıca hemostaz için yeterli biyoyararlanım göstermiştir. Sinomolgus maymunlarında yapılan farmakokinetik çalışmalar, subkutan uygulamanın biyoyararlanımını daha da desteklemiş ve concizumab'ın (mAb 2021) inhibitör durumundan bağımsız olarak hemofili A ve B hastalarının tedavisi için potansiyel olarak geçerli bir alternatif olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda yürütülen faz 1 ve 2 çalışmaları, konsantrasyona bağlı prokoagülan etkileri ve günlük intravenöz ve subkutan uygulamadan sonra pozitif bir güvenlik profilini doğrulamıştır. Ancak, faz 3 çalışmalarda 3 ölümcül olmayan trombotik olay nedeniyle 2020 yılında klinik geliştirme kısa bir süreliğine durdurulmuştur. Tromboembolik riski azaltmak için yeni bir azaltılmış doz rejimi içeren risk azaltma planını takiben, Explorer programının faz III çalışmaları yeniden başlatılmıştır. Ayrıca, hafif ve orta şiddette ani kanama ataklarının yönetimi için düşük doz güncellenmiş tedaviler önerilmiştir. Faz 3 çalışmaları (Explorer 7 ve Explorer 8), kanadıkça tedaviye kıyasla kanama ataklarını önemli ölçüde azaltmada günlük subkutan concizumab profilaksisinin etkinliğini göstermiştir. Ayrıca, Concizumab profilaksisi, klinik çalışmaya katılanlarda hedef eklem, bunların çözülmesi ve eklem kanaması üzerinde olumlu bir uzun vadeli etki (56 hafta) göstermiştir.

Günlük olarak subkutan uygulanan bu ilaç, inhibitörlü ve inhibitörsüz hemofili A ve B hastalarında çalışmalarda kullanılmaktadır.

Concizumab, özellikle inhibitörü olan hemofili B hastalarında tedavi perspektifini değiştirebilecek ilk ilaç olarak tanımlanmış ve Mart 2023'te Kanada'da sağlık otoritesi tarafından 12 yaş ve üzerindeki inhibitörlü hemofili B hastalarında profilaktik tedavi için onaylanmıştır. Ekim 2024'de EMA, Ocak 2025'de FDA tarafından 12 yaş üstü, inhibitörlü ve inhibitörsüz hemofili A ve B hastalarında profilakside kullanımı onaylanmıştır.

Türkiye'de 30'dan fazla hasta concizumab klinik araştırmalarına katılmıştır. Explorer 10 çalışması 12 yaş altında hastaların dahil edildiği çalışmalardır ve ülkemizde ve dünyada devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Chowdary P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab. *Drugs*. 2018;78:881–90.
2. Hilden I, Lauritzen B, Sørensen BB, Clausen JT, et al. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood*. 2012;119:5871–8.
3. Agersø H, Overgaard RV, Petersen MB, Hansen L, et al. Pharmacokinetics of an anti-TFPI monoclonal antibody (concizumab) blocking the TFPI interaction with the active site of FXa in Cynomolgus monkeys after iv and sc administration. *Eur J Pharm Sci*. 2014;56:65–9.
4. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13:743–54.
5. Eichler H, Dockal M, Pachlinger R, Hartmann R, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16:2184–95.
6. Pasca S. Concizumab as a subcutaneous prophylactic treatment option for patients with hemophilia A or B: a review of the evidence and patient's perspectives. *J Blood Med*. 2022;13:191–9.
7. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, et al. Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2023;389:783–94.

8. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Chan AKC, et al. Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors: efficacy and safety results from the primary analysis of the phase 3 explorer8 study [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(Suppl 2):118.
9. Castaman G, Abraham A, Angchaisuksiri P, Villarreal Martinez L, et al. The effect of concizumab prophylaxis on target joints, resolution and joint bleeds in patients with hemophilia A or B with or without inhibitors in phase 3 clinical trials. *Blood.* 2023;142:284.
10. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:578–89.
11. Keam SJ. Concizumab: first approval. *Drugs.* 2023;83:1053–9.
12. Peyvandi F, Seidizadeh O, Mohsenian S, Garagiola I. Exploring nonreplacement therapies' impact on hemophilia and other rare bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;7;8(4):102434.
13. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, Castaman G, et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;17;8(4):102476.
14. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Astermark J, Benson G, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol.* 2024 Dec;11(12):e891-e904. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00307-7. Epub 2024 Nov 6. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2024 Dec;11(12):e886. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00353-3. PMID: 39521008.
15. Castaman G, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J. Concizumab, a Non-Replacement Therapy for Persons with Hemophilia with Inhibitors. *Journal of Clinical Medicine.* 2025; 14(9):2961. <https://doi.org/10.3390/jcm14092961>

Efanesoctocog Alfa (BIVV001,ALTUVIIITM)

S. Başak Koç Şenol

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

Hemofili A, X kromozomuna bağlı kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğu olup Faktör VIII (FVIII) eksikliği nedeniyle tekrarlayan kanamalarla seyrederek. Yaşam boyu süren bu durum, özellikle eklem içi (hemartroz) ve kas içi kanamalar nedeniyle ilerleyici hemofilik artropati, ağrı, fonksiyon kaybı ve sosyal katılım kısıtlılığına yol açar. Tedavi edilmediğinde mortalite artar; düzenli profilaksi ile hem kanama yükü hem de eklem hasarı belirgin ölçüde azalır. Son 50 yılda plazma türevlerinden rekombinant ürünlere, oradan uzatılmış yarı ömürlü (EHL) ürünlere ve non-faktör tedavilere uzanan etkileyici bir gelişim öyküsü vardır; ancak günümüzde dahi profilaksi altında kanama yaşayan, hedef eklemi olan ve normal hemostaza ulaşamayan hasta kitlesi mevcuttur.

Tedavideki temel hedefler: (i) kanamaların tamamen önlenmesi, (ii) eklem sağlığının korunması/iyileştirilmesi, (iii) tedavi yükünün azaltılması ve (iv) yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bu hedefleri sürdürülebilir biçimde karşılayabilmek için daha yüksek ve daha uzun süre korunan FVIII düzeylerine, daha seyrek uygulama şemalarına ve kuvvetli kanıt düzeyine sahip seçeneklere gereksinim vardır.

Standart yarı ömürlü (SHL) rFVIII ürünlerinin yarı ömrü ~12 saattir; bu nedenle haftada 3–4 intravenöz infüzyon gerekir. EHL rFVIII ürünleri (Fc, PEG, vb. teknoloji ile) yarı ömrü ~1.3–1.6 kat uzatır; çoğu hasta için haftada 2 uygulamaya izin verir. Bununla birlikte FVIII farmakokinetiği endojen von Willebrand faktörüne (VWF) bağımlıdır; VWF, FVIII'i korurken aynı zamanda FVIII'in dolaşımdaki maksimum süresini sınırlar. Sonuç olarak, 'haftanın önemli bölümünde' FVIII düzeyleri <%1–3 bandına düşebilir ve bu dönemde spontan/mikro kanamalar görülebilir.

Non-faktör tedavileri (ör. emicizumab) subkutan uygulanabilirlik ve etkin kanama kontrolü sunar; ancak FVIII'in tüm fizyolojik rollerini taklit etmez ve belirli klinik senaryolarda (yüksek talep dönemleri, majör cerrahi gibi) hedef düzeylere hızlıca çıkmak için FVIII replasmanına gereksinim sürebilir. Ayrıca rFVIIa/aPCC ile birlikte kullanımda güvenlik ve izlem nüansları vardır. Özetle, 'yüksek ve sürdürülen FVIII düzeyleri' ile 'seyrek uygulama' sağlayan bir faktör seçeneği, güncel tedavi yöntemleri arasında önemli bir boşluğu kapatabilir.

Efanesoctocog alfa, tek bir rekombinant FVIII mimarisinde üç teknolojiyi bütünleştiren bir füzyon proteindir: (i) IgG1 Fc alanı — FcRn aracılı geri dönüşümle dolaşımda kalış süresini uzatır; (ii) VWF'nin FVIII bağlayıcı D'D3 alanı — endojen VWF'ye bağlanmayı engelleyerek VWF'ye bağımlı klirensi 'ayırır'; (iii) XTEN polipeptitleri — proteolitik yıkıma ve klirens reseptörlerine bağlanmaya karşı sterik koruma sağlar. Trombinle aktivasyon sonrasında D'D3-XTEN parçası serbestleşir ve aktif FVIII-Fc, fizyolojik prokoagülan işlevlerini yerine getirir. Bu mimarinin temel kazanımı, 'VWF tavanı' olarak anılan yarı ömür limitinin aşılmasıdır. Preklinik modellerde ve erken fazlarda, tek dozdan sonra FVIII aktivitesinin uzun süre terapötik bantta kaldığı, fibrin oluşumu ve trombosit birikimi açısından rFVIII ile karşılaştırılabilir fonksiyonel hemostaz sağladığı gösterilmiştir.

Ağır hemofili A'lı yetişkinlerde tek doz ve tekrar doz çalışmaları, Efanesoctocog alfa'nın iyi tolere edildiğini; inhibitör gelişimi bildirilmediğini; FVIII yarı ömrünün standart rFVIII'e kıyasla 3–4 kat uzadığını göstermiştir. Haftada bir uygulanan dört dozlu rejimde çalışma süresince kanama bildirilmemesi, klinik potansiyeli destekleyen önemli bir işarettir.

12 yaş üstünde yapılan XTend-1 çalışması tasarım olarak iki koldan oluşur: Kol A (haftalık profilaksi) ve Kol B (önce isteğe bağlı tedavi, ardından profilaksiye geçiş). Birincil ve ikincil sonlanım noktaları arasında ABR, eklem kanama oranları, FVIII düzeylerinin sürekliliği, yaşam kalitesi ve eklem sağlığı yer alır.

Ana	bulgular	(özet):
• Haftalık 50 IU/kg ile 'yüksek ve sürdürülebilir' FVIII seviyeleri sağlanmıştır (ilk 4 gün normal-normale yakın bant; 7. günde ~%10 civarı).		
• ABR, önceki prospektif FVIII profilaksisine kıyasla belirgin olarak daha düşüktür.		
• Hastaların %72'si çalışma süresince eklem kanaması yaşamamıştır; AjBR düşüktür.		
• Kanama tedavisinde enjeksiyonların %94–97'si 'mükemmel/iyi' yanıt olarak derecelendirilmiştir; çoğu epizot tek dozla çözülmüştür (350/362).		

- HJHS ve Haem-A-QoL skorlarında iyileşme; ağrı ölçümlerinde azalma; %100 hasta tercihinde Efanesoctocog alfa lehine sonuç.
- Xtend-Kids çalışmasında çocuklarda haftada bir profilaksi rejimi ile:
- %88 spontan kanamasızlık, %82 eklem kanamasızlık bildirilmiştir.
- Hiçbir çocukta FVIII inhibitörü tespit edilmemiştir.
- Genel ABR düşüktür; 6 yaş altı ve 6–<12 alt gruplarında benzer şekilde düşük oranlar raporlanmıştır.

XTEND çalışmalarında hem minör hem majör cerrahilerde Efanesoctocog alfa ile hemostatik kontrolün 'mükemmel/iyi' olarak değerlendirildiği çok sayıda vaka yer alır. Uzun yarı ömür ve yüksek sürdürülebilir düzeyler, gerek preoperatif hedefe ulaşmada gerekse postoperatif idame yaklaşımında pratik avantajlar sunar. Kanama tedavisinde çoğu epizodun tek 50 IU/kg enjeksiyonla kontrol edilmesi, acil durum senaryolarında da operasyonel kolaylık sağlar.

Güvenlik ölçütleri değerlendirmesinde alerjik reaksiyon, anafilaksi veya trombotik olay bildirilmemiş; inhibitör gelişimi gözlenmemiştir. Tedavide ortaya çıkan advers olay profili, beklenen sınıf etkileriyle uyumludur. Laboratuvar değerlendirmelerinde 1-aşamalı aPTT bazlı pıhtılaşma testleri ve kromojenik testler arasında yöntemsel farklar olabileceği akılda tutulmalıdır; aynı merkezde tutarlı takip önerilir. Haftada tek doz IV uygulama, özellikle çocuklar ve yoğun çalışan erişkinler için bakım yükünü azaltır. Daha seyrek infüzyon, venöz erişim sorunlarını ve aile üzerindeki lojistik baskıyı hafifletebilir. Hasta tarafından bildirilen sonuçlarda (PRO) fiziksel sağlık ve ağrı skorlarındaki iyileşme, günlük aktif yaşam ve spor katılımı gibi alanlarda somut kazanımların önünü açar. Eklem sağlığındaki iyileşme, orta-uzun vadede artropati progresyonunu yavaşlatma potansiyeli taşır.

Uygulamada;

- Başlangıç ve erken izlemlerde hasta-özel PK ve klinik yanıt birlikte değerlendirilmelidir.
- Haftalık rejim ilk tercih olup, kanama fenotipi/aktivite düzeyine göre bireyselleştirme yapılabilir.
- Cerrahi ve travmada hedef düzeylere ulaşmak için yükleme + idame stratejileri planlanmalı; laboratuvar yöntem tutarlılığı korunmalıdır.
- Non-faktör tedavileri ile eşzamanlı kullanım düşünülürse merkez deneyimi ve kılavuzlara uygunluk esas alınmalıdır.
- Eklem sağlığı ve QoL ölçümleri (HJHS, Haem-A-QoL, PROMIS vb.) düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Gerçek yaşam (RWD/RWE) verilerinin artmasıyla farklı yaş grupları, komorbiditeler ve değişken aktivite düzeylerinde Efanesoctocog alfa'nın performansını daha iyi ortaya konacaktır. Perioperatif protokollerin standardizasyonu, uzun dönem eklem sonuçları ve sağlık ekonomisi (maliyet-etkinlik) analizleri klinik kararları güçlendirecektir. PUP popülasyonu, immünojenisite açısından uzun dönem izlem ve kombine yaklaşımlar (örneğin geçiş stratejileri) araştırma gündeminde yer almalıdır.

Sonuç olarak;

- Efanesoctocog alfa, VWF tavanını aşan ilk FVIII olarak haftalık tek dozla sürdürülebilir yüksek koruma sunar.
- XTEND programı, düşük ABR, yüksek kanamasızlık oranları, eklem sağlığı ve yaşam kalitesinde iyileşme göstermiştir.
- Perioperatif yönetim ve kanama tedavisinde güçlü, pratik ve öngörülebilir bir hemostaz sağlar.
- Güvenlilik profili ve immünojenisite verileri olumludur; düzenli laboratuvar ve klinik izlem önerilir.

Kaynaklar:

- Blanchette V, Key NS, Ljung R, et al. Definitions in hemophilia prophylaxis and endpoints: J Thromb Haemost. 2014;12(11):1935-1939.
- Chhabra ES, et al. BIVV001... von Willebrand-factor-independent new class of FVIII replacement. Blood. 2020;135(17):1484-1496.
- Den Uijl IEM, et al. Clinical severity and target troughs in hemophilia A. Haemophilia. 2011;17(1):41-44.
- Demers M, et al. Efanesoctocog alfa elicits functional clot formation indistinguishable from rFVIII. J Thromb Haemost. 2022;20(7):1674-1683.
- Fuller JR, et al. Cryo-EM determinants of FVIII/VWF complex; relevance to BIVV001. Blood. 2021;137(21):2970-2980.
- Gooding R, et al. Patient-reported outcomes & QoL in hemophilia. J Blood Med. 2021;12:209-220.

- Konkle BA, et al. Early clinical evaluation of BIVV001 (efanesoctocog alfa). *N Engl J Med*. 2020;383(11):1018-1027.
- Lissitchkov T, et al. Repeat-dose Phase 1 of efanesoctocog alfa. *Blood Adv*. 2022;6(4):1089-1094.
- Lissitchkov T, et al. Fixed-sequence single-dose PK study: octocog alfa vs rurioctocog alfa pegol vs efanesoctocog alfa. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(4):100176.
- Mahlangu J, et al. EHL FVIII concentrates—clinical use and outcomes. *Blood*. 2014;123(3):317-325.
- O'Hara S, Duncan N. Adherence in hemophilia prophylaxis. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1677-1686.
- Olivieri M, et al. QoL assessments in hemophilia. *Haemophilia*. 2012;18:369-374.
- Pipe SW. The VWF ceiling of FVIII half-life; rationale for novel designs. *Am J Hematol*. 2012;87(Suppl 1):S33-S39.
- Podust VN, et al. XTEN technology and half-life extension. *J Control Release*. 2016;240:52-66.
- Skinner MW, et al. Health equity in hemophilia. *Haemophilia*. 2020;26(1):17-24.
- Soucie JM, et al. Bleeding phenotypes and outcomes in U.S. population. *Blood Adv*. 2018;2(16):2136-2144.
- Srivastava A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1-158.
- von Drygalski A, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis in severe hemophilia A (XTEND-1). *N Engl J Med*. 2023;388:310-318.
- Malec L, et al. XTEND-Kids: pediatric Phase 3 results. (ISTH 2023 oral presentation, FAS data).
- Tiede A, et al. Classification and clinical implications of FVIII levels. *Haematologica*. 2021;106(7):1902-1909.

Hemofilide Mim-8
Zühre Kaya
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji BD

Mim-8 (Denecimig®) inhibitörlü ve inhibitörsüz Hemofili A lı hastalarda kanama sıklığını azaltmak için geliştirilen piyasadaki emicizumab (Hemlibra®) isimli ilaç gibi faktör 8'i taklit eden faktör 9 ve faktör 10'a bağlanan bispesifik antikordur. Hayvan deneylerindeki sonuçlarda trombin üretimindeki artışa ve pıhtılaşmaya katkısının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Mim-8 ile ilgili FRONTIER adlı klinik çalışmaların özeti:

FRONTIER-1 çalışması sağlıklı gönüllülerde ve Hemofili A lı hastalarda ilacın güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. Devam eden faz 2 ve faz 3 araştırmalarda ise inhibitörlü ve inhibitörsüz hemofili A lı hastalarda profilaktik kullanım test edilmiştir.

FRONTIER-2 çalışması daha geniş kapsamlı bir araştırma olup 254 erişkin ve 12 yaş üstü adolosanlarda yapılmıştır. Randomize olarak hastalara haftalık ya da aylık subkutan (SC) yolla Mim-8, 26 hafta boyunca koruyucu olarak uygulanmıştır. Haftalık uygulanan grupta tedavi gerektiren kanama sayısı %97, aylık uygulanan grupta %99 oranında azalma göstermiştir. Mim-8'in güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir. Ölüm ya da tromboz komplikasyonu izlenmemiştir.

FRONTIER-3 çalışması daha çok 1-11 yaş aralığındaki inhibitörlü ya da inhibitörsüz hemofili A lı çocuk hastalarda yapılmıştır. Önce haftalık sonrasında aylık olarak çocuklara 26 hafta boyunca SC olarak Mim-8 uygulanmıştır. Çocuk hastalardaki güvenlik, yan etki ve kanama sıklığındaki azalmalar kaydedilmiştir.

FRONTIER-4 çalışması daha önce tamamlanmış faz 2 ve faz 3 araştırmaların daha uzun süreli izlem çalışması olarak tasarlanmıştır. Mim-8'in 2023 de başlayan bu uzatma çalışmasının 5.5 yıllık izlem sonunda tamamlanması planlanmıştır.

FRONTIER-5 geçiş çalışması olarak tasarlanmış olup benzer etki mekanizmasına sahip en az 2 ay emicizumab kullanan hemofili A lı hastaların 26 hafta boyunca Mim-8'e geçtiği araştırmadır. Toplam 48 erişkin ve 12 yaş üstü adolosan hastalara haftalık, 2 haftada bir ve aylık SC olarak doldurulabilir kalem enjektörle Mim-8 uygulaması test edilmiştir.

Mim-8 çalışmalarından elde edilen sonuçlara bakıldığında alerjik reaksiyon ve enjeksiyon yeri reaksiyonları dışında hastalarda ciddi bir yan etki henüz bildirilmemiştir. İlacın henüz uluslararası Amerika (FDA) ve Avrupa (EMA) ilaç dairesi onayları bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, Kjellerv S, Henriksen A, Lorenzen N, Johansson E, Røder G, Rasch MG, Johnsen LB, Egebjerg T, Lund S, Rahbek-Nielsen H, Gandhi PS, Lamberth K, Loftager M, Andersen LM, Bonde AC, Stavenuiter F, Madsen DE, Li X, Holm TL, Ley CD, Thygesen P, Zhu H, Zhou R, Thorn K, Yang Z, Hermit MB, Bjelke JR, Hansen BG, Hilden I. A factor VIIIa-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. Blood. 2021 Oct 7;138(14):1258-1268.
2. Voorberg J, Postmus T, Schols S. Next generation FVIII mimetic bispecific antibody for hemophilia A. J Thromb Haemost. 2022 Jun;20(6):1301-1305.
3. Bowyer AE, Kitchen S, Ezban M. The effect of a next generation factor VIII mimetic bispecific antibody (Mim8) on assays of factor VIII activity and thrombin generation. J Thromb Haemost. 2023 Mar;21(3):480-487.
4. Lillicrap D, Lenting P. Hemophilia A treatment innovation: factor VIII mimetic bispecific antibodies-generational enhancement. J Thromb Haemost. 2024 Feb;22(2):352-355.
5. Kreilgaard M, Matytsina I, Persson P. Model-informed drug development of Mim8 - a next-generation bispecific antibody for treatment of haemophilia A. Eur J Pharm Sci. 2025 Jun 7;212:107162.

Erişkin Hemofili Tedavisinde Gelişmeler
Mehmet Sönmez
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kemik İliği Nakli Ünitesi

Son yıllarda uzatılmış yarı ömürlü faktörler, non-faktör ajanlar (spesifik monoklonal antikorlar) ve gen tedavisinin kullanımı erişkin hemofili hastaların yaşam kalitesini artırmıştır. Aynı zamanda fizik tedavi, psikososyal yardım, dijital takip sistemi gibi destekleyici programların yaygın olarak kullanılması kanama sıklığı ve komplikasyonların azalmasına katkı sağlamıştır.

Uzatılmış yarı ömürlü faktörler faktör VIII'in modifiye edilmesiyle elde edilir ve yarı ömrü klasik faktör'e göre 1,5–1.8 kat daha uzundur. Yarı ömrü uzatılan faktörler haftada bir-iki uygulama ile erişkin hastalarda kanama kontrolü ve dolayısıyla eklem sağlığını korumada daha etkin olmaktadır. Faktör dışı (non-factor) tedavilerden emicizumab FIX-FX bispesifik bağlanma özelliği ile FVIII'in ko-faktörlülüğüne gerek kalmaksızın koagülasyon kaskadının aktivasyonunu sağlamaktadır. Subkutan haftalık veya aylık kullanımı, inhibitörlü hastalarda da kullanılabilmesi tedavi uyumunu ve etkinliğini artırmaktadır. Doku faktör yolak inhibitörleri (TFPI) concizumab, marstacizumab ve antitrombin inhibitörü fitusiran'ın klinik çalışmalarında erişkin hastalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Adeno-virüs vektörleri ile FVIII veya FIX geninin karaciğer hücrelerine aktarılması ile gerçekleştirilen gen tedavisi 2022'den itibaren

Avrupa ve ABD'de onay almıştır. En önemli hedef tedaviye bağımlılığı azaltmak veya ortadan kaldırmaktır. 4–5 yıllık takipte güvenli görülmekle birlikte, maliyet, erişim ve zamanla etkinliğin azalması sınırlayıcı faktörler olarak görülmektedir. Faktör dışı tedavilerin subkutan uygulanması, yarı ömrünün uzun olması, inhibitör varlığından bağımsız olması etkinliğini artırırken, tromboz riski, antikor gelişimi, takipte kullanılan laboratuvar yönetiminin standart olmamasına dikkat edilmelidir. Faktör dışı tedavi ile erişkin hemofili hastalarında hedef, kanama oranını en aza indirmek, eklem hasarını önlemek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Faktör dışı tedaviler ile yıllık kanama oranı belirgin olarak azalmakla birlikte, güvenlik, maliyet ve uzun dönem etkinlik sürecinin yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Fibrinojen Hastalıkları
Ayşegül ÜNÜVAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı

Fibrinojen pıhtılaşmada önemli rol oynayan, karaciğerde sentezlenen, 340 kDa ağırlığında karmaşık bir proteindir. Fibrinojenin plazma konsantrasyonu yaklaşık 1.5–3.5 g/L, yarıömrü ise 3-5 gündür. Fibrinojen molekülü üç homolog polipeptit zincirin (A α -, B β - ve γ -zincirleri) iki setinden oluşan heksamerik bir glikoproteindir. Bu üç zincirin genleri 4. kromozomun uzun kolundaki 50 kb'lık bir gen bölgesinde toplanan üç gen (FGA, FGB ve FGG) tarafından kodlanır. Fibrin oluşumu, fibrinojenin trombin tarafından proteolitik yolla parçalanması sonucunda fibrinopeptid A ve B'nin salınımı ve polimerizasyonu takiben solübl olmayan fibrin monomerlerinin oluşumu ile birliktedir. Fibrinojen sekonder hemostaz dışında primer hemostazda trombosit agregasyonunda da önemli bir role sahiptir.

Kalıtsal fibrinojen hastalıkları nadirdir, başlıca tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Tip I'de dolaşımdaki fibrinojenin kantitatif özelliği etkilenir. Bu grupta fibrinojenin tam eksikliği ile karakterize **afibrinojenemi** ve **hipofibrinojenemi** (fibrinojen düzeyi <1.5 g/L) vardır. Tip II'de dolaşımdaki fibrinojenin kalitatif özelliği etkilenir, bu gruptaki **disfibrinojenemide** fibrinojen antijen düzeyi normal iken, **hipodisfibrinojenemide** antijen düzeyi de azalmıştır.

Kalıtsal fibrinojen hastalıkları dışında edinsel nedenlerin (DIC, son dönem karaciğer hastalığı gibi) de disfibrinojenemi ve hipofibrinojenemiye neden olabileceği unutulmamalıdır.

Dünya Hemofili Federasyonu, 2021 Global Sürveyans Raporu'na göre fibrinojen eksiklikleri, nadir kanama bozukluklarının yaklaşık %7'sini oluşturur. Kalıtsal afibrinojeneminin tahmini prevalansı 1:1.000.000'dur. Otozomal resesif geçişli olduğundan, prevalanstaki coğrafi farklılıklar genellikle akraba evlilikleri ile ilişkilidir. Afibrinojenemide 200'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (özellikle FGA geninde).

Disfibrinojenemi ise otozomal dominant kalıtılmakta, insidansı bilinmemektedir, ancak çoğu vakanın tanı alamadığı düşünülmektedir. Disfibrinojenemide tanıda altın standard moleküler defektin saptanmasıdır. FGA R35'teki missense mutasyon en sık saptanan disfibrinojenemi mutasyonu olup, vakaların %40'ında mevcuttur. Ayrıca, bazı mutasyonlar klinik fenotip için de prediktiftir, örneğin Aa zincirindeki R573C substitüsyonu tromboza eğilim yaratırken, Aa zincirinin aminoterminal bölgesindeki mutasyon kanama ile birliktedir. Yine, fibrinojenin Aa zincirindeki bazı mutasyonlar herediter amiloidozun özel bir formu ile birliktelik gösterir.

ISTH-FXIII ve Fibrinojen Bilimsel Alt Komitesi, kalıtsal fibrinojen hastalıkları için 2018'de yeni bir sınıflandırma yapmıştır (Tablo 1), hem klinik fenotip hem de fibrinojen düzeyine göre dört tipe ayrılmıştır.

Tablo 1. ISTH-FXIII ve Fibrinojen Bilimsel Alt Komitesi Kalıtsal Fibrinojen Hastalıkları Sınıflaması (12)

1. Afibrinojenemi 1A. Afibrinojenemi 1B. Trombotik fenotiple birlikte olan afibrinojenemi	-Asemptomatik bireyler ya da kanama fenotipi olan afibrinojenemik hastalar -Trombotik fenotiple birlikte olan afibrinojenemik hastalar
2. Hipofibrinojenemi 2A. Ağır hipofibrinojenemi 2B. Orta hipofibrinojenemi 2C. Hafif hipofibrinojenemi 2D. Fibrinojen depo hastalığı ile birlikte olan hipofibrinojenemi	-Fonksiyonel fibrinojen düzeyi <0.5 g/L -Fonksiyonel fibrinojen düzeyi 0.5-0.9 g/L -Fonksiyonel fibrinojen düzeyi 1.0 g/L ile normal düzeyin alt sınırı arasında -Hepatositlerde fibrin birikiminin histolojik olarak kanıtlandığı ailesel hipofibrinojenemi
3. Disfibrinojenemi	

3A. Disfibrinojenemi 3B. Tromboz ilişkili disfibrinojenemi	-Kanama fenotipli hastalar veya 3B için kriterleri sağlamayan trombozlu hastalar veya asemptomatik bireyler -Trombotik fibrinojen mutasyonu* taşıyan disfibrinojenemik hastalar veya başka bir trombofilisi olmaksızın birinci derecede akrabalarda da tromboz öyküsü olan (aynı genotipe sahip akrabalar) trombozlu disfibrinojenemi vakaları
4. Hipodisfibrinojenemi 4A. Ağır hipodisfibrinojenemi 4B. Orta hipodisfibrinojenemi 4C. Hafif hipodisfibrinojenemi	-Fibrinojen antijen düzeyi <0.5 g/L -Fibrinojen antijen düzeyi 0.5-0.9 g/L -Fibrinojen antijen düzeyi 1.0 g/L ile normal düzeyin alt sınırı arasında

* Fibrinojen Dusart, Fibrinojen Caracas V, Fibrinojen Ijmuiden, Fibrinojen New York I, Fibrinojen Nijmegen, Homozigot Fibrinogen Naples, Fibrinojen Melun.

Klinik fenotipler

Afibrinojenemi/hipofibrinojenemi

Kanama/Tromboz: Afibrinojenemi değişen ağırlık derecesinde kanama eğilimi ile birlikte. Uzun süre bir problem olmayabileceği gibi, spontan, yaşamı tehdit eden kanamalar yaşamın ilk günlerinden itibaren gelişebilir. Göbek ve mukoza kanaması en sık rastlanan kanama bulgularıdır. Kas-iskelet sistemi kanamaları hemofiliden daha az olmakla birlikte relatif olarak sıktır. Merkezi sinir sistemi kanaması olabilir. Menometroraji gelişebilir.

Paradoksal olarak hem arter, hem ven trombozu gelişebilir. İran'dan bildirilen bir çalışmada 55 afibrinojenemili hastada kanama ve/veya trombotik bulgular bildirilmiştir. Tam prevalansı bilinmemekle birlikte afibrinojenemik olguların %20'sinden fazlasında trombotik fenotip görülmektedir.

Hipofibrinojenemide kanama paterni afibrinojenemiye benzerdir, ancak daha hafiftir, fibrinojen düzeyi 1.0 g/L'nin üzerinde olan çoğu vaka asemptomatiktir, bu vakalarda kanama genellikle invazif girişimi takiben veya eşlik eden farklı bir kanama bozukluğu varsa gelişebilir.

Gebelik ilişkili komplikasyonlar: Afibrinojenemi ve hipofibrinojenemide tekrarlayan düşüklükler, ante- ve post-partum kanamalar olabilir.

Diğer: Afibrinojenemili vakalarda cerrahiye takiben yara iyileşmesinde bozulma bildirilmiştir. Ayrıca, bazı vakalarda spontan dalak rüptürü, geç tip hipersensitivite reaksiyonlarında bozulma ve ağırlı kemik kistleri bildirilmiştir. Bazı hipofibrinojenemik varyantlarda ise özellikle FGG'nin ekzon 8 ve 9'u etkileyen mutasyonlarında (Fibrinojen Brescia, Aguadilla, Angers, Al du Pont, Pisa ve Beograd) hepatosit endoplazmik retikulumunda anormal fibrinojenin birikmesi ile hipofibrinojenemi ile birlikte hepatik depo hastalığı gelişir. Bu vakalarda koagülasyon problemi genellikle görülmez, ancak ilerleyici karaciğer hastalığına neden olabilmektedir.

Disfibrinojenemi

Klinik fenotipi tahmin edilememektedir, 250'den fazla vakanın olduğu bir derlemede vakaların %53'ü asemptomatik kalmış, %26'sında kanama, %21'inde tromboz (bunların bazısında kanama da mevcut) saptanmıştır. Disfibrinojenemi vakalarında trombotik risk edinsel risk faktörleri ve diğer trombofili nedenlerinin varlığında artar. Arteriyel tromboz olabilir, ancak sıklığı venöz trombozdan daha azdır. Bazı disfibrinojenemili vakalarda cilt nekrozu tanımlanmıştır. Tromboz riski olan disfibrinojenemi varyantları (FGB geni ekzon 2'de New York I, Ijmuiden, Nijmegen, Naples; FGA ekzon 5'de Dusart, Caracas V; FGG ekzon 8'de Melun) bildirilmiştir.

TANI

Tablo 2'de kalıtsal fibrinojen hastalıklarının başlıca laboratuvar özellikleri verilmektedir.

Afibrinojenemi: PT, aPTT ve trombin zamanı (TT) belirgin uzamıştır. Fibrinojen gerek fonksiyonel Clauss yöntemiyle gerekse antijenik ölçümle saptanamaz.

Hipofibrinojenemi: Pıhtılaşma testlerinin sonucu fibrinojen eksikliği ile orantılı olarak uzamıştır, TT en hassas testtir. Edinsel nedenler ekarte edilmelidir, ayırıcı tanıda aile çalışmaları da yardımcı olabilir.

Disfibrinojenemi: TT, disfibrinojenemi için genellikle en hassas testtir ve genellikle uzundur, ancak nadiren normal ya da kısalmış da olabilir. Heparin etkisi ekarte edilmelidir, reptilaz zamanı da genellikle uzamıştır, ancak kısalmış, bazen de normal olabilir. Bazı vakalarda reptilaz zamanı TT'den daha hassastır.

Tüm tipler için kesin tanı moleküler defektin saptanmasıyla konulur. FI Bremen (Aa Gly17 fi Val)'de kanama sorunu ve yara iyileşmesinde gecikme vardır. Bazı disfibrinojenemi vakaları [Aa Arg16 fi His (Bern IV ve Milano XI)] asemptomatiktir ya da hafif bir kanama eğilimi ile birliktedir. FGG mutasyonu olanlar genellikle asemptomatiktir, ancak %5'inde kanama, %30'unda tromboz vardır. Arg554 fi Cys (Chapel Hill III, Paris V ve Dusart) gibi bazı mutasyonlar tromboz ile birliktedir, kanama görülmez.

Tablo 2. Kalıtsal fibrinojen hastalıklarının laboratuvar özellikleri (11,12,14)

Test	Afibrinojenemi	Hipofibrinojenemi	Disfibrinojenemi	Hipodisfibrinojenemi
aPTT	Okunamayacak kadar uzun	↑- N, fibrinojen düzeyine bağlı	Genellikle uzamış	↑- N, fibrinojen düzeyine bağlı
PT	Okunamayacak kadar uzun	↑- N, fibrinojen düzeyine bağlı	Genellikle uzamış	↑- N, fibrinojen düzeyine bağlı
Fibrinojen aktivitesi (Clauss)	Saptanamaz	Azalmış (Orantılı)	Azalmış	Azalmış (Orantısız)
Fibrinojen antijeni	Saptanamaz	Azalmış	Normal	Azalmış
Aktivite/Antijen*	-	> 0.7	< 0.7	< 0.7
Trombin zamanı	Okunamayacak kadar uzun	↑- N, fibrinojen düzeyine bağlı	↑-N	↑- N, fibrinojen düzeyine bağlı
Reptilaz zamanı	Okunamayacak kadar uzun	↑- N, fibrinojen düzeyine bağlı	↑-N	↑- N, fibrinojen düzeyine bağlı
Genetik	Homozigot/bileşik heterozigot null mutasyon	Çoğunlukla FGB/FGG'de heterozigot null ya da missense mutasyon	Çoğunlukla FGA/FGG'de heterozigot missense mutasyon	Genellikle FGA/FGG'de Homozigot/bileşik heterozigot, heterozigot mutasyon

*Fibrinojen aktivitesi/antijeni için genellikle kullanılan cut-off değeri 0.7'dir.

TEDAVİ

Fibrinojen eksikliğinin konvansiyonel tedavisi *kanadıkça tedavidir*, kanama sırasında en kısa zamanda fibrinojen replasmanı yapılmalıdır. Diğer bir yaklaşım, kanamayı önlemek için erken yaşlarda başlanan primer profilaksi veya hayatı tehdit eden ya da intrakraniyal kanaması olanlarda tekrarlayan kanamaları önlemek için uygulanan sekonder profilaksi yaklaşımıdır. Kısıtlı sayıdaki veriler nedeniyle ve güncel bilgilerin ışığında primer profilaksi halen önerilmemektedir. Sekonder profilaksi alan hastada, fibrinojen düzeyini >0.5 g/L'de sürdürecektir şekilde profilaktik tedavi dozunun ve sıklığının düzenlenmesi, hastanın klinik durumuna ve ilacın farmakokinetiğine göre bireyselleştirilmesi önerilir.

Hasta ve ailesinde kanama ve/veya tromboz öyküsü tedavi yaklaşımında önemli bir rehberdir. Genellikle, fibrinojen düzeyi <0.5 g/L olan vakalarda mikrovasküler kanama riski artmıştır. Fibrinojen replasmanı gerektiğinde viral inaktivasyon uygulanmış fibrinojen konsantresi tercih edilmelidir.

Fibrinojen konsantresi 50 mg/kg verildiğinde fibrinojen konsantrasyonunun ortalama 1.0 g/L artacağı beklenmektedir. İnfüze edilen fibrinojenin yarıömürü tüketim olmadıkça 3–5 gündür. Fibrinojen düzey takibine göre uygulanacak doz ve tedavi sıklığına karar verilmelidir.

Viral inaktive edilmiş fibrinojen konsantrasyonuna ulaşılamayan acil durumlarda taze donmuş plazma veya kriopresipitat da kullanılabilir, ancak bu ürünlerin viral inaktivasyonu olmadığından acil durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Traneksamik asid mukozal kanama ya da diş çekimi gibi girişimlerden sonra kanamayı önlemek için kullanılabilir, ancak tromboz riskini arttırabileceğinden, özellikle hastada ya da ailede tromboz öyküsü sorgulanmalıdır. Hematüride, gebelik, cerrahi ya da immobilizasyon gibi durumlarda kullanımdan kaçınılmalıdır.

Fibrin yapıştırıcılar yüzeysel yaralarda ya da cerrahi girişimlerde kullanılabilir.

Afibrinojenemi ve fibrinojen düzeyi 0.5 g/L'nin altında olan ağır hipofibrinojenemi hastalarında akut kanamalarda ve cerrahi girişimlerde tedavi

Fibrinojen konsantresi tercih edilmelidir, amaç fibrinojen düzeyini >1.0 g/L'ye çıkarmak ve klinik cevabı takip etmektir. Akut kanamalarda klinik cevap ve laboratuvar monitorizasyonuna göre tedavi düzenlenmelidir, tekrarlayan dozlar gerekebilir. Genellikle önerilen, fibrinojen düzeyinin hemostaz sağlanana kadar >1.0 g/L, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da >0.5 g/L'de tutulmasıdır. Ancak, bu yıl yayınlanan derlemede pik fibrinojen değeri >1.5 g/L olarak belirtilmekte, akut kanamayla gelen hastada düzelme sağlanana ya da cerrahi girişim uygulanan hastada ameliyat sonrası yara iyileşmesi sağlanana kadar eşik değerlerin 0.5-1.0 g/L arasında tutulması önerilmektedir. Ancak, unutulmamalıdır ki, bu vakalarda tedavi düzenlenirken artmış tromboz riski her zaman dikkate alınmalıdır. Bazı vakalarda topikal fibrin yapıştırıcı ya da traneksamik asid tedavisi yüzeysel ya da mukoza kanamalarında tek başına da yeterli olabilir.

Kaynaklar

1. Ünüvar A. Fibrinojen (Faktör I) eksikliği. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2013.
2. Akbayram S. Fibrinojen (Faktör I) eksikliği. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2023.
3. Bolton-Maggs PH, Perry DJ, Chalmers EA, Parapia LA, Wilde JT, Williams MD, Collins PW, Kitchen S, Dolan G, Mumford AD. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*. 2004;10(5):593-628.
4. de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(4):356-366.
5. Peyvandi F, Palla R. Fibrinogen concentrates. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7(12):788–790.
6. Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, De Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18 (Suppl 4):148-153.
7. Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 2):S7-S11.
8. de Moerloose P, Casini A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:585–595.
9. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125(13):2052-2061.
10. Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Clinical features and management of congenital fibrinogen deficiencies. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(4):366-374.
11. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Casini A. Laboratory and genetic investigation of mutations accounting for congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(4):356-365.
12. Casini A, et al; Subcommittee on Factor XIII and Fibrinogen. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1887-1890.
13. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):415-424.
14. Casini A, Neerman-Arbez M, de Moerloose P. Heterogeneity of congenital afibrinogenemia, from epidemiology to clinical consequences and management. *Blood Rev*. 2021;48:100793.
15. Casini A, de Moerloose P. How I treat dysfibrinogenemia. *Blood*. 2021;138(21):2021-2030.



16. Casini A, Moerloose P, Neerman-Arbez M. One hundred years of congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48:880-888.
17. Li Y, Ding B, Wang X, Ding Q. Congenital (hypo-)dysfibrinogenemia and bleeding: A systematic literature review. *Thromb Res.* 2022;217:36-47.
18. Mohsenian S, Mannucci PM, Menegatti M, Peyvandi F. Rare inherited coagulation disorders: no longer orphan and neglected. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8(4):102460.
19. Casini A. How I treat quantitative fibrinogen disorders. *Blood.* 2025;145(8):801-810.

Doğru Tanı İçin Doğru Süreç: Preanalitik Faktörlerin Önemi
A. Fatih Aydın
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

Preanalitik aşama, birden çok sağlık profesyonelinin katkı sunduğu ve laboratuvar hatalarının en sık görüldüğü evredir; analitik fazın görece kontrol altında olduğu hemostaz laboratuvarında bu durum daha belirgindir. Bu nedenle hemofili hastalarının tanı ve takibinde kullanılan testlerin güvenilirliği, doğru test istemi-örnek alma-taşıma-işleme-depolama basamaklarını kapsayan preanalitik sürecin standardizasyonuna doğrudan bağlıdır. Dünya Hemofili Federasyonu (WFH), Uluslararası Hematoloji Standartları Konseyi (ICSH) ve Uluslararası Trombosis ve Hemostaz Derneği'nin (ISTH) güncel kılavuzları bu zincirin her aşaması için ayrıntılı iyi uygulama önerileri sunmaktadır (1, 3–7, 11).

Doğru hastaya doğru zamanda doğru testin istenmesi preanalitik aşamanın ilk adımıdır. Hemofili yönetiminde kullanıma giren yeni tedaviler (EHL ürünler, emicizumab vb.) tanı/izlem testlerini ve dolayısıyla test seçimini etkileyebilir. Günümüzde hastane otomasyon sistemleri (LIS/HIS) üzerinden yapılan test istemlerinde klinik endikasyon, test paneli, antikoagülan/ilaç bilgisi (DOAC, heparin, emicizumab), son doz-saat ve örnek alma zamanı gibi alanların zorunlu kılınması yorumlamayı güvence altına alır (1, 5, 7). Hasta başında en az iki bağımsız tanımlayıcı ile pozitif kimliklendirme yapılmalı; numune etiketinde kimlik bilgileriyle birlikte alım tarihi-saati ve numuneyi alan personel yer almalıdır. Kabulde kabul saati, kabul eden kişi ve ret nedeni (varsa) kayıt altına alınmalı; süreç geriye dönük izlenebilir olmalıdır (4, 14–16).

Genel olarak hemofili tanı ve takibi için numune alımı öncesi açlık gerekmez; ancak lipemik örneklerin interferansa yol açabileceği unutulmamalıdır (1–3). Hemoliz ise gerek optik interferans gerekse eritrosit içeriğinin hemostaz dinamiğine etkileri nedenleriyle numune ret nedenidir. Özellikle VWF ve FVIII düzeylerinde geçici yükselmeye neden olabildiği için numune alımı öncesi ağır egzersiz ve yoğun stresten kaçınılması önerilir; gebelik, akut enfeksiyon/inflamasyon ve ABO grubu (O < non-O) da VWF ölçümünde biyolojik değişkenliğe neden olabilir (17–21). Örnek toplamada %3.2'lik (0.105–0.109 M) sodyum sitratlı tüpler kullanılmalı, kan:sitrat oranı 9:1 olmalı ve tüp doluluğu doğrulanmış aralık içinde (tipik hedef $\geq 80\%$) olmalıdır (1). Yetişkinlerde 19–21G, çocuklarda 22–23G iğneler tercih edilebilir; çoklu tüp alımında sıra kültür → sitrat (koagülasyon) → serum → heparin → EDTA → glikoliz engelleyici şeklinde olmalı; EDTA/heparin carryover riski nedeniyle kurala uyulmalıdır (2, 12). Kelebek iğneyle koagülasyon tüpü ilk alınacaksa discard tüpü kullanılması önerilir (2, 12). Yüksek hematokrit ($> 55\%$) durumlarında 9:1 oran bozulacağından, tüpteki sitrat hacmi $C = 0.00185 \times (100 - Hct[\%]) \times V_{kan} (mL)$ formülüyle düzeltilmelidir (1).

Alınan kan numuneleri ≤ 1 saat içinde oda ısısında (20–24 °C), dik ve sarsmadan laboratuvara ulaştırılmalıdır (1, 3). Koagülasyon testleri için trombositten fakir plazma ($PPP < 10 \times 10^9/L$) kullanılır; bu amaçla kan soğutmasız, doğrulanmış g $\times$ zaman koşullarında santrifüj edilir (örn. $\geq 1700 g$, 10 dk) (1). Özellikle LA ve standart heparin (UFH) testlerinde çift santrifüj PPP kalitesini ve duyarlılığı artırır ($\sim 2000 g \times 15 dk +$ ikinci spin) (5, 6). Elde edilen plazma ilk 4 saat içinde analiz planlanmıyorsa ayrılıp dondurulmalıdır. Kısa süreli saklama için $-25^\circ C$, uzun süreli saklama (≥ 6 ay) için $-70^\circ C$ tercih edilir; çözme $37^\circ C$ su banyosunda 3–5 dk içinde yapılmalı ve ardından nazikçe homojenize edilmelidir (1, 3).

Hemofili tedavisindeki yeni ajanlar bazı laboratuvar testleriyle etkileşebilir. EHL ürün kullanan hastalarda faktör aktivitesi için ürün/reaktif uyumu göz önünde bulundurularak yöntem seçilmelidir (4, 9, 10). Emicizumab alan hastalarda aPTT ve aPTT temelli testler yanıltıcı biçimde kısalar ve tek kademeli FVIII ölçümü uygun değildir; bu grupta sıgır faktör X içeren kromojenik FVIII testleri tercih edilmeli, raporda kullanılan metot ve sınırlılıklar açıkça belirtilmelidir (4, 8, 11). Bu nedenlerle ilaç bilgisi ve son doz-saat istemde yer almalı; laboratuvar-klinik ekipler arasında yakın iletişim sürdürülmelidir (4, 7, 8).

Sonuç: Hemofili tanı ve takibinde kritik öneme sahip laboratuvar sonuçlarının doğru ve hasta yararına kullanılabilir olması, çok disiplinli yürüyen preanalitik evrenin kılavuzlara uygun, izlenebilir ve tutarlı şekilde, tüm paydaşların açık iletişimi ve iş birliği içinde yönetilmesine bağlıdır. Standartlara uyum; doğru tüp/oran ve tüp dolum aralığı, yüksek hematokritte sitrat düzeltmesi, nitelikli PPP hazırlığı (gerektiğinde çift santrifüj), stabilize/saklama kuralları ve ilaç-zaman bilgisinin zorunlu kaydı gibi adımlar sayesinde yalancı anormallikler ve yorum hataları anlamlı biçimde azalır (1–11, 13–15, 17–21).

Kaynaklar

1. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays. H21, 6th ed. 2024.
2. CLSI. Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens. PRE02, 8th ed. 13 Feb 2025.
3. Hickey K. Part 3: Sample Integrity and Preanalytical Variables. In: Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders, 3rd ed. WFH; 2025.
4. Srivastava A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. Haemophilia. 2020;26(Suppl 6):1–158.
5. Devreese KMJ, et al. Guidance for lupus anticoagulant detection and interpretation. J Thromb Haemost. 2020;18:2828–2839.
6. Devreese KMJ, et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies (ISTH-SSC 2025). J Thromb Haemost. 2025;23(2):731–744.
7. Douchils J, Adcock DM, Bates SM, et al. ICSH 2021 update: DOAC measurement. Thromb Haemost. 2021.
8. Jenkins PV, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment. Haemophilia. 2020.
9. Baker P, et al. Guidelines on assays used in haemostasis and thrombosis. Br J Haematol. 2020.
10. Bowyer AE, et al. FVIII/FIX Activity Measurements for Hemophilia A and B. Semin Thromb Hemost. 2022.
11. Meijer P, Peyvandi F, Young G, et al. ICSH guidance for measurement of FVIII/FIX type I inhibitors. Int J Lab Hematol. 2023.
12. Magnette A, et al. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory. Thrombosis J. 2016;14:49.
13. Gosselin RC, et al. ICSH: new lot verification of coag reagents. Semin Thromb Hemost. 2024;50(8):1091–1102.
14. ISO 15189:2022 — Medical laboratories — Requirements for quality and competence. 2022.
15. The Joint Commission. NPSG.01.01.01 (Laboratory). Latest LAB chapter.
16. University of Florida Pathology Laboratories. Venipuncture — Tube labelling and two identifiers.
17. James PD, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of VWD. Blood Adv. 2021;5(1):280–300.
18. Connell NT, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of VWD. Blood Adv. 2021;5(1):301–325.
19. Platten S, et al. Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of VWD. Br J Haematol. 2024;206:xxx–xxx.
20. WFH. Diagnosis of Hemophilia & Other Bleeding Disorders – VWD Lab Investigation (Part 8). WFH; 2025.
21. Raffini L, et al. Von Willebrand disease: a guide for the internist. Cleve Clin J Med. 2024;91(2):119–129.



MULTİDİSİPLİNER SALON

Ergenlik Sorunları ve Psikososyal Destek
Kalıtsal Kanama Bozukluklarının Ergenlik Dönemindeki Psikososyal Boyutları
Melike Tekinel Aktaş
Türkiye Hemofili Derneği

Giriş

Kalıtsal kanama bozuklukları, yalnızca fiziksel sağlıkla sınırlı olmayan, bireyin ruhsal gelişimini ve sosyal işlevselliğini de etkileyen kronik bir durumdur. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu hastalıkların bireyin yaşam kalitesini düşürmesinde en az biyomedikal kısıtlılıklar kadar psikososyal faktörlerin de rol oynadığını göstermektedir (Srivastava ve ark., 2020; Cassis ve ark., 2012). Özellikle ergenlik dönemi; kimlik gelişiminin, bağımsızlaşma çabalarının ve akran ilişkilerinin en yoğun yaşandığı kritik bir gelişim evresi olması nedeniyle, kalıtsal kanama bozukluklarının psikolojik ve sosyal etkilerinin en belirgin şekilde gözlemlendiği dönemdir. Bu yaşlarda, hastalığın biyolojik kırılganlığı ile çevresel ve ailevi faktörlerin etkileşimi, gençlerin ruhsal dayanıklılığını doğrudan şekillendirmektedir.

Psikososyal Etkiler ve Aile Dinamikleri

Araştırmalar, aile içi iletişimdeki kopuklukların, ebeveynlerin aşırı koruyucu veya cezalandırıcı tutumlarının ve görünmez duygusal baskıların gençlerde uzun vadeli ruhsal etkiler bıraktığını göstermektedir (Taha ve ark., 2014). Bu etkiler, benlik saygısında zedelenme, çaresizlik duygusunun öğrenilmesi ve ilerleyen yaşamda sağlıklı ilişkiler kurmada güçlükler şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

Ergenlikten Yetişkinliğe Psikososyal Yansımalar

Erişkinlik döneminde görülen kaygı bozuklukları, depresyon, öfke kontrol sorunları ve sosyal geri çekilme davranışlarının kökeninde çoğu zaman ergenlikte yaşanan anlaşılmama, damgalanma ve sosyal destek yoksunluğu bulunmaktadır (von Mackensen & Bullinger, 2004). Bu nedenle, kalıtsal kanama bozukluğu tanısı alan ergenlerin yalnızca medikal açıdan değil, ruhsal ve sosyal boyutlarıyla da ele alınmaları klinik bir gerekliliktir.

Psikososyal Müdahale ve Destek Modelleri

Son yıllarda yapılan çalışmalar; bireysel psikoterapi, grup temelli eğitim programları ve aile danışmanlığı gibi psikolojik müdahalelerin ergenlerde ruhsal uyumu artırdığını ve yaşam kalitesine olumlu katkı sağladığını ortaya koymuştur (Cassis ve ark., 2012; Miners ve ark., 2019). Dolayısıyla amaç yalnızca hastalığın biyomedikal yönetimi değildir. Asıl hedef, gençlerin psikolojik dayanıklılığını güçlendirmek, yaşamla daha sağlıklı bir uyum kurmalarını desteklemek ve yetişkinlikte karşılaşılabilecekleri psikososyal sorunların önüne geçmektir.

Sonuç

Bütüncül yaklaşım, kalıtsal kanama bozukluğu olan ergenlerin yalnızca bugünkü değil, gelecekteki yaşam kalitelerinin artırılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Ergenlik döneminde erken dönemde sağlanacak psikososyal destek, yetişkinlikte görülebilecek psikiyatrik ve sosyal uyum sorunlarının önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Örnek Referanslar:

- Cassis, F. R. M. Y., Querol, F., Forsyth, A., Iorio, A., & Gringeri, A. (2012). Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia*, 18(3), e101–e114.
- Miners, A., O'Mahony, B., Lee, C. A., & Noone, D. (2019). Economic aspects of haemophilia management. *Haemophilia*, 25(2), 179–187.
- Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., ... & Mahangu, J. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26(Suppl 6), 1–158.
- Taha, M., Taha, S., & El-Sherbiny, N. (2014). Psychosocial problems in Egyptian children and adolescents with haemophilia. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 20(11), 732–740.
- von Mackensen, S., & Bullinger, M. (2004). Psychological issues in haemophilia management. *Haemophilia*, 10(s1), 144–149.

**Hemofilide Dengeleyici (Rebalancing) Ajanlar: Concizumab, Marstacimab ve Fitusiran –
Uygulama, Sıklık ve Güncel Bilgiler
Veysel Gök**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı

Giriş

Hemofili tedavisinde uzun yıllar boyunca temel yaklaşım eksik faktörün yerine konması olmuştur. Ancak faktör konsantrelerinin kısa yarı ömrü, intravenöz uygulama zorunluluğu ve inhibitör gelişimi gibi sorunlar klinik pratiği sınırlamaktadır. Bu nedenle son yıllarda faktör dışı tedaviler (non-factor therapies) gündeme gelmiştir. Emicizumab'ın hem inhibitörlü hem de inhibitörsüz hemofili A hastalarında sağladığı başarı, pıhtılaşma sistemini farklı hedeflerden modüle eden yeni tedavilere ilgiyi artırmıştır.

Dengeleyici ajanlar (rebalancing agents), eksik faktörün yerine konması yerine pıhtılaşma sistemindeki antikoagülan mekanizmaları baskılayarak hemostazı yeniden kurmayı hedefler. Bu stratejiyle hem inhibitörlü hem de inhibitörsüz hemofili olgularında uzun süreli, subkutan ve pratik tedavi olanakları sunulmaktadır. Günümüzde öne çıkan ajanlar arasında concizumab, marstacimab ve fitusiran yer almaktadır.

1. Concizumab (Alhemo®)

Concizumab, TFPI'yi (Tissue Factor Pathway Inhibitor) inhibe eden bir monoklonal antikordur. Bu mekanizma sayesinde ekstrinsik yol üzerinden trombin üretimini artırır ve hem inhibitörlü hem de inhibitörsüz hemofili A ve B hastalarında etkili olur. EXPLORER programında, özellikle EXPLORER 7 çalışmasında yıllık kanama oranı (ABR) %80'e varan oranda azalmıştır (1). İlacın uygulama şekli subkutan enjeksiyon olup, ilk gün yükleme dozu sonrasında günlük 0,2 mg/kg uygulanır. Dördüncü haftadan itibaren plazma düzeyine göre doz bireyselleştirilebilir. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları ve baş ağrısıdır. Tromboemboli riski düşük düzeydedir, ancak yakın izlem önerilmektedir.

2. Marstacimab (Hypavzi®)

Marstacimab da TFPI'yi hedefleyen bir monoklonal antikordur, ancak concizumab'dan farklı epitoplara bağlayarak etki gösterir. Subkutan uygulanan bu ilaç, başlangıçta 300 mg yükleme dozu sonrasında haftada bir 150 mg şeklinde kullanılmaktadır. BASIS Faz 3 çalışmasında yıllık kanama oranlarının, rutin profilaksiye göre %35 ve kanadıkça tedaviye göre %90'ın üzerinde azaldığı gösterilmiştir (2). Marstacimab genel olarak iyi tolere edilmiştir; enjeksiyon yeri reaksiyonları ve baş ağrısı en sık bildirilen yan etkilerdir. 2024 yılı itibarıyla ABD ve AB'de onay almış, Türkiye'de de ruhsat süreci tamamlanmış ancak geri ödeme kapsamına henüz alınmamıştır.

3. Fitusiran

Fitusiran, RNA interferansına dayalı yeni bir tedavidir. Karaciğerde antitrombin sentezini azaltarak trombin oluşumunu artırır. Subkutan uygulanan fitusiran, aylık ya da iki ayda bir enjeksiyonlarla kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda hedef antitrombin düzeyi %15–35 arasında tutulmuş ve bu şekilde bireyselleştirilmiş dozlamalar yapılmıştır. ATLAS-PPX çalışmasında, fitusiran profilaksisi inhibitörlü hastalarda ortalama ABR'yi %79,7 oranında azalttı ($P = .0021$); inhibitörsüzlerde ise %46,4 oranında bir azalma saptandı ($P = .0598$). Ayrıca medyan ABR her iki grupta da 0 olarak izlendi (3). Bununla birlikte başlangıçta bildirilen tromboemboli riskleri nedeniyle doz şeması revize edilmiş ve daha düşük dozlarla daha güvenli bir kullanım şekli benimsenmiştir.

Türkiye'de Güncel Durum

Türkiye'de hemofili tedavisinde halen temel yaklaşım faktör replasmanı olup, son yıllarda uzatılmış yarı ömürlü faktörler yaygınlaşmıştır. İnhibitörlü hemofili A hastalarında emicizumab profilaksisi önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Dengeleyici ajanlardan marstacimab kısa süre önce Türkiye'de ruhsat almıştır, ancak geri ödeme sistemine henüz dâhil edilmemiştir. Concizumab ve fitusiran ise henüz ruhsatlı değildir. Önümüzdeki yıllarda bu ilaçların klinik kullanıma girmesiyle hemofili tedavi algoritmaları önemli ölçüde değişecek, özellikle inhibitörlü hastalarda yeni tedavi seçenekleri sunulacaktır.

Sonuç

Dengeleyici ajanlar, hemofili tedavisinde yeni bir dönemi başlatma potansiyeline sahiptir. Concizumab ve marstacimab TFPI inhibisyonu yoluyla, fitusiran ise antitrombin düzeyini azaltarak hemostazı yeniden dengelemektedir. Klinik çalışmalarda kanama oranlarını anlamlı şekilde azalttıkları gösterilmiştir.

Türkiye'de bu ilaçların erişimi sınırlı olsa da, yakın gelecekte hem çocuk hem erişkin hemofili hastalarının tedavi seçenekleri arasında yer almaları beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Matsushita T, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):783-794.
2. Matino D, et al. Marstacimab Prophylaxis in Hemophilia A/B Without Inhibitors: Results from the Phase 3 BASIS Trial. Blood. 2025 Jul 3;blood.2024027468.
3. Kenet G, et al. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. Blood. 2024 May 30;143(22):2256-2269.

Hemofili ile Yaş Alabilmek Mustafa Tekinel

İlk Tanı alındıktan sonra Hemofili ile mücadele oldukça zordu. Hastalığının ne olduğunu bilmeden onunla mücadele etmek ve yaşamak sisle kaplı bir yolda otomobil kullanmak gibi bir şeydi. Doktorunun (Hematolog) bir elin parmakları kadar olduğu bir dönemin çocuklarıydık biz.

O dönemler Hemofili, kanın pıhtılaşmaması bir yerin kesildiğinde ise kanın durmaması olarak bilinirdi ki hala öyle bilinir. Bu tarz hastaların fazla ömürlerinin olmadığı dillendirilirdi Kapalı kapıların ardında. Çünkü Tam kan verilirdi Hemofili tedavisinde Taze donmuş plazmaya (TDP) ulaşmak ise çölde su bulmak gibi bir şeydi. Böylelikle çocukluk ve gençlik yıllarımızı Tedavideki eksikliklere, yetersizliklere ve olumsuzluklar rağmen atlattırmaya çalıştık tıpkı bir ağacın çıplak gövdesi gibi, dallarımızı göremeden geleceğimiz olacak mı yada gelecek olacaksa bize ne sunacaktı Hastalığımız.

Geldiğim noktada Her iki dizimden 1995 yılında yapılan Total diz protezi ameliyatı Sol Dirsek ve sol ayak bileği Hemofiliye bağlı Hemofilik artropati ve hareket kısıtlılığı. Hayatım dan hiçbir şikayetim olmadı bunca problem ve ağırlı bir yaşam sürmeme rağmen ben Hemofili ile yaşamayı ve sonrasında yaşlanmayı öğrendim, birbirimizi hep kolladık Düştük ama yine kalktık finalde ikimizde yaşlandık olgunlaştık ve bilge olduk. Yaşlandıkça Gövdesi Çıplak olan o ağacın dallarını görür olduk artık. Ülkenin Ekonomik durumu Sağlık politikaları der ken doğru tedavi imkanlarının oluşturulmadığı ve ilaca erişimin olmadığı zamanlardan bu günlere kadar geldik.

Şimdi Ne Haldeyiz;

Hemofili tedavisindeki gelişmeler sayesinde yaşam süresi sağlıklı bireylere yakın hale gelmiş durumda. Ancak bu durum, daha önce görülmeyen yaşa bağlı morbiditelerin de ortaya çıkmasına neden oldu. Dış Hastalıkları, Eklem hastalıkları ve hasarları (Total Diz ve Kalça Protezi), karaciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar (Stend ve bypass), böbrek yetmezlikleri ve kanser türleri dâhildir.

Yaşlılıkta ortaya çıkan yaşa bağlı hastalıklar:

Hipertansiyon, diyabet, obezite, yüksek kolesterol gibi risk faktörleri hemofilili bireylerde iyi takip edilmelidir

Eklem ve artropati:

Proflaksi uygulanamayan ya da geç başlayan bireylerde eklem hasarı ilerledikçe düşme riskine ve fonksiyon kaybına yol açar. Fizik tedavi, RICE uygulamaları, ağrı yönetimi, sinovektomi ve eklem protezi gibi yöntemler bu süreci yönetmede önemlidir

Öneriler

Sistemik sağlık taramaları: Hipertansiyon, diyabet, kolesterol, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi taramalar periyodik olarak yapılmalı

Eklem sağlığı ve kemik yoğunluğu takibi: DEXA ve denge testleri, fizik tedavi planları yaşlanmayı yönetmede kritik.

Proflaksi ve koruyucu tedaviler: Geç kalmadan başlanmış proflaksi, ileride oluşabilecek komplikasyonları azaltmada oldukça etkili.

Mental ve yaşam kalitesi odaklı yaklaşım: Psikososyal destek, hareketli yaş alma ve birey odaklı bakım bu sürecin önemli parçalarıdır.

Planlama ve Yönetim Önerileri

Proaktif Koruma (Profilaksi)

Genç yaşta, düzenli faktör replasmanı ile artropati gibi komplikasyonların önlenmesi yaşlandıkça hareket kabiliyetini korumada kritik öneme sahiptir

Uzmanlar Arası Multi Disipliner Yaklaşım

Hematologlar, kardiyoloji, nefroloji, gastroenteroloji, ortopedi gibi farklı uzmanlarla koordineli bir tedavi planı uygulanmalıdır.

Yaşam Tarzı Faktörleri

Sağlıklı diyet, düzenli egzersiz (örneğin eklem dostu yüzme veya düşük şoklu makinelerle), ideal kilo gibi önleyici stratejiler hem eklem sağlığına katkı sağlar

Düzenli Taramalar ve İzlem

Kanser taramaları, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon ölçümleri gibi rutin kontroller yaşla birlikte önem kazanır

Cerrahi Hazırlık ve Kanama Önlemleri

Tıbbi prosedürler öncesinde faktör replasmanı planlanmalı ve kanama kontrolü sağlanarak risk minimize edilmelidir

Özetle:

Hemofili hastalarının yaşlanması artık görülen bir olgu ve bu süreçte karşılaşılan hem hastalığa özgü hem de genel yaşlanma kaynaklı durumlar sağlık sisteminde özel bir yaklaşım gerektiriyor. Erken müdahale, kapsamlı takip ve multidisipliner tedavi, yaşam kalitesini ve işlevselliği korumada kritik rol oynar.

Hemofili kelime anlamı;

Kan Dostu Demek.Dostluğumuz Şüphe kaldırmaz

Hemofilide Egzersiz **Ece Çınar**

Hemofili hastalarına akut ve kronik dönemde egzersizin uygun şekilde yapılması, hem kontraktür ve eklem deformitelerinin gelişmesini engellerken, hem de kas gücü kaybı ve tekrarlayan kanamalarda da azalmaya imkan tanıyacaktır. Fiziksel aktivite, sağlıklı bir yaşam için çok önemlidir. Sportif aktiviteler oyunlar ve egzersizlere katılım, fiziksel, mental ve emosyonel olarak kaliteli bir yaşamın doğal araçlarıdır. Bu gerçekler hemofililer için de göz ardı edilmemelidir. Hemofili hastalarının düzenli egzersiz yapmaları çok önemlidir. Egzersizler genel sağlık, eklemlerin korunması ve kasların güçlendirilmesi için çok önemlidir. Ancak, özellikle küçük yaşta çocuklarda, kolaylıkla sıkıldıkları ve tekrardan kaçındıkları için, bunu sürdürmek kolay olmamaktadır. Bu nedenle çocukların hoşlanacakları, oyun ve spor aktiviteleri tarzında egzersiz programlarının düzenlenmesi gereklidir. Çocukların, egzersizleri görev olarak değil oyun olarak görmeleri sağlanmalıdır.

Akut dönemde kanamalı bölgenin istirahat alınması, kanamanın gerilemesi için gereklidir. Ama, uzun süreli istirahat kasların zayıflamasına ve eklem hareketliliğinin azalmasına neden olur. Bu nedenle, kanamalı bölgede akut dönem egzersizleri Kanamanın olmadığı diğer eklemlerde ise kronik dönem egzersizlerine devam edilmelidir.

Kanamalı akut dönemde öncelikle izometrik kuvvetlendirme egzersizleri uygulanırken bir yandan da eklem korunması, soğuk uygulama gibi ek yöntemler de kullanılır.

Subakut dönemde kanama hemen hemen tamamen gerilemiş, ağrı azalmıştır. Akut dönem egzersizlerine ek olarak, eklem hareket açıklığı egzersizlerine başlanmalıdır. Egzersizler günde 3 kez, 10'ar tane yapılmalıdır. Diğer eklemlerde ise kronik dönem egzersizlerine devam edilmelidir.

Kronik dönemde, subakut dönemde yapılan tüm egzersizler dirençli olarak yapılır.

Ağırlıklı egzersizler sırasında kanama olursa, kanamalı eklemde akut ve subakut dönem tedavilerine geri dönülür. Diğer eklemlerde dirençli egzersizlere devam edilir. Kanama geriledikten sonra bu eklemde de dirençli egzersizlere yeniden başlanır.

Travma riski nedeniyle birçok hemofili birey ve ailesi sportif aktivitelerden kaçınabilmekte ya da hekimler tarafından bu aktiviteler ileri derecede kısıtlanabilmektedir. Bu yöndeki görüşler son yıllarda önemli derecede değişikliğe uğramıştır. Hemofilili bireyin kemik ve kaslarının güçlenmesi, günlük yaşam aktiviteleri sırasında eklemler ve kaslar için koruyucu olacaktır. Zayıf kaslarla desteklenmiş, kemik yapısı zayıf bir eklem / kasın basit travmalarla bile kolayca zedelenebileceği unutulmamalıdır. Spesifik izometrik kas güçlendirme egzersizlerinin kanama sayısını artırmaksızın kas gücünde anlamlı derecede artış sağladığı gösterilmiştir. Egzersizlerin faktör VIII düzeyinde artış sağlayabileceği de belirtilmektedir.

Hemofili bireylerde yapılacak sportif aktivitelerin yararları ve riskleri iyi bilinmeli ve hasta uygun sporlara yönlendirilmelidir. Hemofililere önerilen sporlar yüzme, yürüyüş, masa tenisi, golf ve okçuluktur. Yüzme, güvenle önerilen bir dayanıklılık egzersizidir. Kanama riski taşımadığı gibi, genel kondüsyonun artırılmasında da çok yararlıdır. Kurbağalama ve kelebek yüzme, özellikle dirsekler ve dizlere fazla yük bindireceğinden önerilmemektedir. Yararlı olmakla beraber belirli oranda riskli sporlar ise, basketbol, bisiklet, bowling, jogging, tenis, voleyboldur. Kesinlikle önerilmeyen sporlar ise boks, kayak, futbol, motorsiklet binme, güreç ve atıcılıktır.



HEMŞİRELİK SALONU

Hemofilide Güncel Gelişmelerin Hemşirelik Uygulamalarına Yansımaları
Hayriye Başer
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji

Hemofili kapsamlı bakımı, hemofili ve komplikasyonlarının teşhisi, tedavisi ve yönetimi için gerekli olan multidisipliner tıbbi hizmetleri içerir ve hemofili tedavi merkezlerindeki kapsamlı bakım ekibinin temel üyeleri tarafından sağlanır. Hemofili hastaları için Dünya Hemofili Federasyonu (WFH), hemofili konusunda uzmanlık ve deneyime sahip çok disiplinli sağlık profesyonelleri ekibi tarafından kapsamlı bakımın koordineli bir şekilde sunulmasını önermektedir. Ekip üyelerinin üstlendiği roller, eğitilmiş personelin varlığına, uzmanlığına ve merkezdeki hizmetlerin organizasyonuna bağlı olarak merkezlerde farklılıklar gösterebilir. WFH, hemofili hastalarına, aile üyelerine ve diğer bakıcılara, kanamaların ve ilgili komplikasyonların önlenmesi ve yaşam planlaması için hastalığın yönetimini ve yeterli anlayışını sağlamak amacıyla eğitimi gerektirir. Kapsamlı bakımın temel bileşenlerini; kanama ve eklem hasarının önlenmesi, kanama ataklarının hızlı yönetimi, eklem kanamalarından sonra fizik tedavi ve rehabilitasyon, ağrı yönetimi, kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının yönetimi, inhibitörlerin ve diğer eşlik eden hastalıkların önlenmesi ve yönetimi, diş bakımı, yaşam kalitesi değerlendirmeleri ve psiko-sosyal destek, genetik danışmanlık ve tanı, hasta/aile bakıcısı eğitimi ve desteği, laboratuvar hizmetleri ve tedavi olanaklarıyla birlikte acil bakım oluşturmaktadır.

Kapsamlı bakım ekibinin üyesi olarak hemşirenin rollerini; komplikasyonların önlenmesi, kanama yönetimi, destek tedavi, aile ve yaşam düzeninin korunması, ev tedavisi, eğitim ve iletişim koordinasyon oluşturmaktadır.

Hemofili tedavisindeki gelişmelerle birlikte hemşirelik bakımında da sürekli eğitim ve gelişim önem kazanmıştır. Yapılan bütüncül bir inceleme, Hemofili hemşiresinin beş temel, birbiriyle ilişkili eğitimci, koordinatör, destekleyici, tedavi eden ve araştırmacı rolleri etrafında şekillenen çeşitli ortamlarda farklı görevi gerçekleştirdiğini göstermektedir. Bu roller arasında eğitim ve bakım koordinasyonu merkezi bir roldür. Yeni subcutan uygulama ve gen tedavisi de dahil olmak üzere tedavi ortamındaki mevcut ve devam eden değişiklikler, bu beş rolün tamamını etkilemektedir. Bu nedenle hemşirelerin mesleki gelişiminde süreklilik önemlidir.

Hemofili bakımında hemşirelik uygulamaları, son on yılda faktör infüzyonlarına odaklanan geleneksel yaklaşımın, uzatılmış yarı ömürlü ürünlere, bispesifik antikor tedavilerine ve diğer replasman dışı tedavilerle genişlemiştir. İntravenöz uygulamalar ve ev infüzyon eğitimleri yanı sıra uzun etkili ve replasmansız tedavilere geçiş, hemşirelik uygulama alanını genişletmiştir. Hemofili hemşiresinin güncel girişimleri ile kapsamlı bakımın koordinasyonu ve sunumundaki rolü devam etmektedir.

Hemofili hemşiresinin güncel rolünü besleyecek bilgi, sağlık hizmetlerinde kullanılan iki değişim teorisi modeli ile desteklenebilir; Lewin'in üç adımlı değişim modeli ve Kotter'ın sekiz adımlı değişim modeli. Lewin ve Kotter yaklaşımları bugünün güncel gelişmeleri ve gelecekteki olası gelişmeler için hemofili hemşirelerinin değişimde değerlendirme, yapılandırma ve lider olmaları için güvenilir bir rehberdir.

Lewin'in değişim teorisi, hemşire liderlerinin uygulama değişikliklerini anlamaları ve yönlendirmeleri için birçok klinik alanda kullanılan, sağlık hizmetlerinde iyi bilinen bir değişim teorisidir. Lewin'in teorisi, mevcut durumu etkileyen ve onu mevcut halinde tutan güçler veya faktörler olduğuna olan inanca dayanır. Bu güçlerin bütünüyle belirlenmesi, değişimi nasıl ileriye taşıyacağımızı veya uygulamayı eski çalışma biçimlerine saplanmış halde tutan kısıtlayıcı güçleri nasıl azaltacağımızı gösterir.

Kotter'ın sekiz adımlı değişim modeli, sağlık hizmetlerinde değişime öncülük etmek için kullanılan ve değişimi kolaylaştırmak ve sürdürmek için bir dizi ardışık adım etrafında yapılandırılmıştır. Kotter, değişimin başarılı olması için ardışık bir ilerleme kaydetmesi gerektiğini; adımları atlamanın veya bir adımda hata yapmanın ivmeyi yavaşlatabileceğini ve kazanımları olumsuz etkileyebileceğini vurgulamıştır.

Hemofilide tedaviye ilişkin tıbbi kararlar, hemofilinin türü ve şiddeti, hemofili hastasının yaşı, tedavi uyumu, mevcut tedavi seçenekleri ve hasta tercihleri gibi çeşitli hususlara dayanmaktadır. Hemofili için gelişen tedavi ortamıyla birlikte, hemofili hastalarının yaşamları boyunca tedavi planlarında değişiklikler olabilir. Bu doğrultuda her hasta için tedavi planına uygun gereksinimler belirlenmeli, bireyselleştirilmiş eğitim ve bakım planı yapılmalıdır.

Sonuç olarak; Hemofili hemşireleri, uzmanlaşmış klinik bilgi ve becerileriyle, tedavilerdeki yeniliklerin kendi uygulama alanlarına getirebileceği potansiyeli anlarlar ve değişim için merkezi bir konumda yer alırlar. Hemofili hemşireleri, her hastanın kendine özgü ihtiyaç ve zorluklarına göre hasta tedavi başarısını en iyi şekilde desteklemek için eğitim ve bakım programları geliştirebilirler. Ayrıca, mevcut hemofili hemşiresi yeterlilikleri ve araçlarının yanı sıra, değişim modellerinin temel rehberliğinden yararlanarak hastalar için iyileştirilmiş sağlık sonuçları olasılığıyla hasta merkezli, bireyselleştirilmiş bakımı destekleyebilir.

Kaynaklar

1. The Wfh Guidelines For The Management Of Hemophilia; Erişim Tarihi 19.08.2025
2. Şenol S. Hemofili Hastalarında Kapsamlı Bakım Ve Hemşirelik Rolü, Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Scenses. 2006;2(2):59-64)
3. Mulders G. Uitslager N. Kavanagh M., Birkedal M. F., Nicolo G., Fenton R., Westesson L. M. The role of the specialist nurse in comprehensive care for bleeding disorders in Europe: An integrative review. Haemophilia 2024;30(3):571-872
4. Thornburg C. D. , Coffin D. How clinicians and persons with hemophilia may approach shared decision-making.Expert Review of Hematology 2024;17(6):193-196
5. Crilly E., Harrison C., Maahs J., Beijleveld M., Ramsay B., Githinji C., Sisdelli M., Dsouza A. Riding the wave of change: Providing solid ground to support nursing with patient transitions to novel haemophilia therapies, Haemophilia. **2024;30(3):135-139**

Hemofili Bakımındaki Hassasiyetlere Bütüncül Yaklaşım
Seda Ardahan Sevgili
Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

Giriş

Hemofili A ve Hemofili B, X'e bağlı resesif genetik geçişli, yaşam boyu süren bir tek gen hastalığıdır. Faktörün doğumsal olarak eksikliği ya da yokluğuna bağlı, hayatı tehdit edici komplikasyonların görülmesi riski taşıyan bir kanama/pıhtılaşma bozukluğudur (Kavaklı, 2022). Hemofili tanılı çocukların yaşamlarının tüm dönemlerinde kapsamlı bir bakıma gereksinimi vardır. Bu kapsamlı bakımda tıbbi tedavinin uygulanması ile kaliteli ve bütüncül hemşirelik bakımının sunulması, dolayısıyla gerek çocuğun gerek ailenin yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır. Yaşam kalitesi kavramı “bireyin istek ve gereksinimlerinin doyum sağlayacağı biçimde karşılanması, algıladığı ya da hissettiği, mutluluk, doyum, uyum, iyilik hali” olarak tanımlanmıştır (Hemşirelik Terimleri Sözlüğü, 2015). Hemofili tanılı bir birey için yaşam kalitesi kavramı, bireyin fiziksel ve psikolojik/emosyonel sağlığı, bağımsızlık ve aktivite düzeyi, sosyal akran ilişkileri, çevresel faktörler, tedaviye ve normal yaşama uyum faktörlerle doğrudan ilintilidir (Niu et al., 2022). Bu bağlamda hemofili tanılı çocukta tıbbi ve hemşirelik bakımındaki hassasiyetlere bütüncül yaklaşımda rehber niteliğindeki yaşam kalitesi boyutları ve ilişkili faktörler aşağıda incelenmiştir.

Yaşam Kalitesi Boyutları Çerçevesinde Hemofili Bakımı

Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Çalışma grubu (WHOQOL) fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel olmak üzere dört boyutta incelemektedir (WHO, 2012).

Fiziksel Sağlık Boyutu: Hemofili tanılı çocukların yaşadığı komplikasyonlara bağlı hareket kısıtlılığı ve ağrı yönetimi, kanama epizodlarının kontrolü, eklem sağlığını korunması, günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesi, yorgunluğun azaltılması ve enerjinin korunması ile komplikasyonların önlenmesi bu boyutta değerlendirilebilmektedir.

Psikolojik / Emosyonel Sağlık Boyutu: Çocuklarda görülebilecek olan anksiyete, depresyon, stres, korku, özgüven sorunları, fonksiyonel yetersizlik hissi ve yönetimi, hastalıkla baş etme becerileri, benlik saygısında azalma, geleceğe yönelik kaygılar, günlük yaşamda bağımsızlık bu boyutta yer almaktadır (Wang et al., 2024).

Sosyal Boyut: Kardeş/akran ilişkileri, eğitim hayatına devamlılık ve iş gücüne katılım, sosyal katılım ve izolasyon, özellikle ergenlerde toplumsal damgalanma, sosyal/sportif aktivitelerden geri kalma gibi durumlar bu boyuttur.

Çevresel Boyut: Tedaviye erişim, hastaneye ulaşım kolaylığı, tedavi maliyetleri tedaviye bağlı ebeveynlerin iş gücü kaybı, aileye getirdiği finansal yük, ailenin sigorta / sosyal güvence olanakları da bu boyut altında ele alınabilmektedir (Şenol et al., 2006).

Sonuç

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 19 Nisan 2011 tarihinde yayınlanmış olan Hemşirelik Yönetmeliği görev tanımlarına göre hemşireler, profesyonel hemşirelik rolleri doğrultusunda; bireyin yaşam kalitesini değerlendiren, artırmada her aşamada destekleyen, kendine bakımı geliştirerek yaşam kalitesini artırmayı öğreten, gereksinim bulunan konularda danışmanlık yapan, yaşam kalitesini geliştirmek için semptom yönetimi ve destek bakımı sağlayan, bireylerin yaşam kalitelerini yükseltecek uygulamalar konusunda dünya literatürünü takip ederek ve gelişmelerin kuruma uyarlanması ile ilgili düzenlemeleri öneren ve uygulayan profesyonel sağlık disiplini üyesidir (TC Hemşirelik Yönetmeliği, 2011). Bu bağlamda hemofili tanılı çocuklarda ve ailelerinde bakımın hassas noktalarına bütüncül yaklaşımda yaşam kalitesinin korunması ve geliştirilmesi, hemşirelik bakımının önemli bir parçasıdır. Farklı boyutlarda ele alınmakla birlikte kanama epizodlarının önlenmesi, komplikasyonların erken fark edilmesi ve günlük yaşam aktivitelerinin desteklenmesi; kaygı, depresyon ve özgüven sorunlarının azaltılması, uyumun artırılması; çocuğun aile, akran ve okul yaşamına etkin katılımını sağlanması; güvenli yaşam koşullarının oluşturulması, sağlık hizmetlerine ve eğitime erişimin kolaylaştırılması ile yakından ilişkilidir. Dolayısıyla, profesyonel hemofili hemşirelerinin sunduğu bütüncül bakım, hemofili tanılı çocukların yalnızca hastalık/tedavi yönetimini değil, aynı zamanda uzun vadeli iyilik halini ve toplumsal yaşama uyumunu da destekleyen vazgeçilmez bir süreçtir.

Kaynaklar

- Niu, J., Ning, L., Zhang, Q., Liu, Z., Ma, Y., Xu, X., ... & Liu, C. (2022). Health-related quality of life of patients with haemophilia: a cross-sectional survey in the Northeast of China. *BMJ open*, 12(2), e056668.
- Türkiye Cumhuriyeti Hemşirelik Yönetmeliği, (2011). Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete, (27910). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110419-5.htm> Erişim Tarihi: 19.08.2025
- Kavaklı, K. (2022). New treatment modalities in hemophilia. *Trends in Pediatrics*, 3(1), 1-4.
- Şenol, S., Ardahan Sevgili, S. (2023). Hematolojik Sorunu Olan Çocuk. *Pediatric Hemşireliğinin Temelleri içinde*. Sevdâ Arslan (Editör). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. Ss:527-553.
- Şenol, S., Genç, E. R., Balkan, C., Güngör, N., & Kavaklı, K. (2006). Ege üniversitesi hastanesinde tedavi gören hemofili hastalarının sosyo-demografik özellikleri ile yaşam kalitelerinin incelenmesi. *Ege Pediatri Bülteni*, 13(2), 91-98.
- Wang, X., Li, Z., Li, L. (2024). The hemophilia quality of life scale: a systematic review. *Frontiers in Public Health*, 12, 1294188.
- World Health Organization (2012). WHOQOL: Measuring Quality of Life. Erişim adresi: <https://www.who.int/tools/whoqol> Erişim Tarihi: 19.08.2025

Malpraktis ve Yapay Zekâ
Hamide Nur Çevik Özdemir

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği

Giriş: Hemofili, genetik pıhtılaşma sistemi bozukluğuna bağlı olarak yaşam boyu süren bir tek gen hastalığıdır (Kavaklı, 2022). Tanı ve tedavi süreci multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Ancak hastalığın seyri sırasında özellikle gecikmiş tanı, yanlış tedavi protokolleri, doz ayarlama hataları, hatta acil durumlarda uygun faktör replasmanının yapılamaması ciddi tıbbi hatalara ve hasta güvenliği sorunlarına yol açabilmektedir (Tarniceriu ve ark., 2025; Uminski ve ark., 2025).

Hemofili önemli klinik ve terapötik zorluklar içermektedir. Hastalığın geleneksel tedavi yaklaşımları, kanama ataklarını önlemek için ihtiyaç halinde veya profilaksi olarak uygulanan pıhtılaşma faktörü konsantreleriyle replasman tedavisini içermektedir. Ancak, hasta yanıtlarındaki değişkenlik ve infüze edilen faktörlere karşı inhibitörlerin geliştirilmesi, tedavi etkinliğini zorlaştırmaktadır (Levy-Mendelovich ve ark., 2023). Son yıllarda yapay zekâ (YZ), karmaşık klinik sorunlara yenilikçi çözümler sunarak tıp alanında dönüştürücü bir güç olarak ortaya çıkmıştır. YZ, bilgisayarların verilerden öğrenmesini, kalıpları belirlemesini ve minimum insan müdahalesiyle kararlar almasını sağlayan makine öğrenimi ve derin öğrenme tekniklerini kapsar. Bu teknolojiler, tanısal görüntüleme, genomik ve kişiselleştirilmiş tıp dahil olmak üzere çeşitli alanlarda uygulanmış ve hasta bakımını ve sonuçlarını iyileştirme potansiyelini ortaya koymuştur (Ai ve ark., 2023; Vaswani ve ark., 2017).

Hemofili bağlamında, YZ uzun süredir devam eden zorlukların ele alınması için umut verici fırsatlar sunmaktadır. Öngörücü modeller ve karar destek sistemleri ile kanama risklerinin değerlendirilmesine, profilatik rejimlerin uyarlanmasına yardımcı olabilmektedir. YZ destekli sanal ve uzaktan takip edilebilen sistemler, hemofili hastalarına kişiselleştirilmiş programlar sunmakta, ilerlemeyi izleyerek komplikasyonları önlemek için öngörücü analizler sunarak rehabilitasyonu destekleyebilmektedir. Bunun yanı sıra sohbet robotları gibi yapay zeka destekli dijital sağlık araçları, özellikle uzman bakıma erişimin sınırlı olduğu kısıtlı ortamlarda hasta desteği ve hastalık yönetimine yardımcı olan eğitim kaynakları olarak ortaya çıkmaktadır (Tyrrell, 2023). Ayrıca otomatik transkripsiyon hizmetleri, karar destek sistemleri gibi yapay zekâ destekli araçlar, dokümantasyon süreçlerini kolaylaştırarak sağlık profesyonelleri üzerindeki idari yükü hafifletme potansiyeline sahiptir.

Bu teknolojiler, idari görevlere harcanan süreyi azaltarak klinisyenlerin hasta merkezli bakıma daha fazla odaklanmasını sağlayabilir (Bini, 2018; Levy-Mendelovich ve ark., 2025).

Hemofili hastalarında yanlış veya gecikmiş tanı, doz hesaplama hataları, kanama ataklarının yanlış yönetilmesi, cerrahi girişimlerde hazırlıkların yetersiz olması, inhibitör gelişen hastalarda doğru ve etkili protokollerin izlenmemesi ve hastalarda oluşan komplikasyonların gözden kaçırılması malpraktis nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapay zekâ, hemofili yönetiminde farklı alanlarda sağlık profesyonellerine destek sağlayarak malpraktis riskini azaltma potansiyeline sahiptir. YZ destekli algoritmalar, genetik analizler ve görüntüleme verilerinin işlenmesi sayesinde erken tanıya yardımcı olur ve yanlış tanıya bağlı hataların önüne geçebilir (Levy-Mendelovich ve ark., 2025). Tedavi sürecinde ise kişiselleştirilmiş faktör replasman tedavisi için en uygun doz hesaplamalarını optimize ederek, eksik ya da fazla doz uygulamasına bağlı komplikasyonların önlenmesini sağlar. Klinik karar destek sistemleri, özellikle acil kanama yönetiminde hekime hızlı uyarılar sunarak kritik anlarda hata yapma olasılığını azaltırken; mobil uygulamalar ve yapay zekâ tabanlı izleme sistemleri kanama sıklığını, eklem hasarını ve tedavi yanıtını düzenli olarak takip ederek erken müdahale imkânı sunar.

Bununla birlikte, YZ sistemlerinin kendisi de etik, hukuki ve sorumluluk sorunlarını beraberinde getirmektedir (Almemari ve ark., 2024).

Sonuç: Hemofili hastalarının yaşam kalitesini artırmak ve malpraktis riskini en aza indirmek için YZ tabanlı çözümler büyük bir potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, hemofili yönetiminde malpraktis risklerini en aza indirmenin yolu yalnızca teknolojiden değil; güçlü teorik ve klinik bilgiye, deneyime, etkin ekip çalışmasına ve uygun teknolojik desteğin doğru kullanımına dayanmaktadır. YZ sistemlerinin klinik uygulamalarda hekim ve hemşireler için destekleyici bir araç olduğu; kararların nihai sorumluluğunun ise her zaman sağlık profesyonellerine ait olduğu unutulmamalıdır.

Kaynakça

- Ai, D., Cui, C., Tang, Y., Wang, Y., Zhang, N., Zhang, C., ... & Wu, R. (2023). Machine learning model for predicting physical activity related bleeding risk in Chinese boys with haemophilia A. *Thrombosis Research*, 232, 43-53.
- Almemari, A., Al-Enizi, Z., & Madi, R. (2024). Establishing Liability in Medical Malpractice Due to Artificial Intelligence and Robotics Based Diagnostic and Therapeutic Interventions. In *2024 Global Digital Health Knowledge Exchange & Empowerment Conference (gDigiHealth. KEE)* (pp. 1-9). IEEE.
- Bini, SA. (2018). Artificial intelligence, machine learning, deep learning, and cognitive computing: what do these terms mean and how will they impact health care. *The Journal of Arthroplasty*. 33,2358-2361. doi:10.1016/j.arth.2018.02.067
- Kavaklı, K. (2022). New treatment modalities for hemophilia. *Trends in Pediatrics*, 3(1), 14.
- Levy-Mendelovich, S., Atia, N., Budnik, I., Barg, A. A., Avishai, E., Cohen, O., ... & Kenet, G. (2023). Factor VIII inhibitors in hemophilia A treated with emicizumab: longitudinal follow-up of outcomes. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(4), 100278.
- Levy-Mendelovich, S., Glicksberg, B. S., Soffer, S., Gendler, M., Efros, O., & Klang, E. (2025). Artificial Intelligence in Hemophilia Management: Revolutionizing Patient Care and Future Directions. *Acta Haematologica*.
- Tarniceriu, C. C., Hurjui, L. L., Tanase, D. M., Haisan, A., Tepordei, R. T., Statescu, G., ... & Nedelcu, A. H. (2025). Inherited Hemophilia—A Multidimensional Chronic Disease That Requires a Multidisciplinary Approach. *Life*, 15(4), 530.
- Tyrrell, P. (2023). Infusing artificial intelligence into hemophilia care: taking the next step. *University of Toronto Medical Journal*, 100(2), 32-33.
- Uminski, K., Rydz, N., & Goodyear, D. (2025). Factor first! Emergency department management of persons with hemophilia: a single-center study. *Expert Review of Hematology*, (just-accepted).
- Vaswani, A., Shazeer, N., Parmar, N., Uszkoreit, J., Jones, L., Gomez, A. N., ... & Polosukhin, I. (2017). Attention is all you need. *Advances in neural information processing systems*, 30.

Tam Metin Bildiriler

Full Text Oral Abstracts

**Quality of Life Assessment in Parents of Infants With Severe Hemophilia a Without Inhibitors
After Emicizumab Prophylaxis**

Canan Albayrak¹, Davut Albayrak²

¹Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Pediatric Hematology Department, Samsun, Türkiye

²Samsun Medicalpark Hospital, Pediatric Hematology Department, Samsun, Türkiye

Abstract

Severe hemophilia A is a chronic bleeding disorder characterized by spontaneous and traumatic bleeding. It negatively impacts the quality of life of both patients and their caregivers. There is limited real-world data investigating the quality of life of parents of infants receiving bispecific antibody emicizumab prophylaxis. Our center aimed to investigate the quality of life of parents of infants under 2 years of age who received emicizumab prophylaxis compared to pre-treatment levels.

In Türkiye, emicizumab has been reimbursed by the reimbursement agency for pediatric patients with severe hemophilia A since March 8, 2025. From this date onward, the Short Form Health Survey (SF-36®) was administered face-to-face to parents of infants under 2 years of age who started emicizumab prophylaxis and those who completed the 3-month prophylaxis period. Patient demographics were recorded.

At our center, there were six infants who were initiated on emicizumab prophylaxis after March 2025 and completed the 3-month prophylaxis period. All patients were male infants with severe hemophilia, with a median age at diagnosis of 7 months (range, 5-13 months) and a median age at prophylaxis initiation of 12 months (range, 6-22 months). The median number of days of factor administration before emicizumab was 3 days (range, 0-5 days). The median body weight at the time of treatment initiation was 10.5 kg (range, 9-12.2 kg). All patients received a loading dose of 3 mg/kg/dose subcutaneously every week for four weeks, followed by a maintenance dose of 3 mg/kg/dose every other week starting in the fifth week. No bleeding was observed in the patients within three months, and no factor VIII administration was required. The parents reported that their children's health was excellent, much better than it was three months ago, and that their babies could perform all the activities of normal children and had no restrictions. They also stated that they were feeling well physically and emotionally, and that their anxiety and fears had diminished compared to before. The fact that the babies were exhibiting activity in a manner indistinguishable from that of normal children suggests that they were "growing up unaware that they had hemophilia."

Keyword(s): hemophilia A, prophylaxis, Emicizumab, quality of life

Severe hemophilia A is a chronic bleeding disorder characterized by spontaneous and traumatic bleeding. It negatively impacts the quality of life of both patients and their caregivers. There is limited real-world data investigating the quality of life of parents of infants receiving bispecific antibody emicizumab prophylaxis (1). In a multicenter study in Türkiye, when hemophilia patients with brain hemorrhage were evaluated, it was recently shown that brain hemorrhages in the neonatal period are very risky in terms of sequelae (2). Brain hemorrhages occurring before prophylaxis in patients with hemophilia A during their first year of life can lead to death or disability. Therefore, effective prophylaxis with emicizumab, administered subcutaneously without compromising vascular access, is recommended at an early age (3). After babies are diagnosed with hemophilia, parents experience significant anxiety and distress. Studies have shown that emicizumab prophylaxis improves the quality of life in both children and adults. It has even been shown to improve the quality of life of caregivers (4).

However, there are no studies demonstrating the quality of life of caregivers in children who started prophylaxis in the first two years of life. Our center aimed to investigate the quality of life of parents of infants under 2 years of age who received emicizumab prophylaxis compared to pre-treatment levels.

Patients and Methods

In Türkiye, emicizumab has been reimbursed by the reimbursement agency for pediatric patients with severe hemophilia A since March 8, 2025. From this date onward, the Short Form Health Survey (SF-36®) was administered face-to-face to parents of infants under 2 years of age who started emicizumab prophylaxis and those who completed the 3-month prophylaxis period. Patient demographics were recorded.

Results

At our center, there were six infants who were initiated on emicizumab prophylaxis after March 2025 and completed the 3-month prophylaxis period.

The patients were male infants with severe hemophilia, with a median age at diagnosis of 7 months (range, 5-13 months) and a median age at prophylaxis initiation of 12 months (range, 6-22 months). The median number of days of factor VIII exposure before emicizumab was 3 days (range, 0-5 days). The median body weight at the time of treatment initiation was 10.5 kg (range, 9-12.2 kg). All demographic information is summarized in Table 1.

All patients received a loading dose of 3 mg/kg/dose subcutaneously every week for four weeks, followed by a maintenance dose of 3 mg/kg/dose every other week starting in the fifth week.

No bleeding was observed in the patients within three months, and no factor VIII administration was required.

The parents reported that their children's health was excellent, much better than it was three months ago, and that their babies could perform all the activities of normal children and had no restrictions. They also stated that they were feeling well physically and emotionally, and that their anxiety and fears had diminished compared to before. The fact that the babies were exhibiting activity in a manner indistinguishable from that of normal children suggests that they were "growing up unaware that they had hemophilia."

Table 1. Demographic findings of the patients.

Patients	Age at diagnosis (months)	Age at start of Emicizumab (months)	Time from diagnosis to start of Emicizumab (months)	Exposure Days of Factor VIII	Body weight at start of Emicizumab (kilograms)
1	13	22	9	5	11
2	5	12	7	3	12,2
3	6	8,5	2,5	0	9,5
4	8	16	8	3	10
5	10	12	2	4	11
6	6	9	3	0	9

Discussion

The National Hemophilia Foundation of the USA and the World Federation of Haemophilia have both endorsed emicizumab as an important therapeutic option to achieve primary prophylaxis in infants with severe HA. It is recommended that primary prophylaxis is initiated at any time after birth (≤ 2 years old or even before the first clinical bleed), given the increased risks of developing potentially life-threatening spontaneous and traumatic intracranial hemorrhages without the initiation of primary prophylaxis (1).

A previous publication demonstrated that prophylactic emicizumab provided significant and sustained improvements in quality of life in children with pediatric hemophilia A with inhibitor and their caregivers (4).

Clinical trials with emicizumab are called Haven studies. The Haven 7 study included patients younger than 12 months. The primary analysis results of the HAVEN 7 study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of emicizumab in infants from birth to ≤ 12 months of age have been published. This publication demonstrates that emicizumab is effective and well tolerated in infants with severe HA who are not on FVIII inhibitors (5).

In our study, the quality of life of the parents of six patients who were started on emicizumab prophylaxis under the age of two was assessed after three months of prophylaxis. This was a very early quality of life assessment. This was a single-center study with a small number of patients. More parental assessments after longer prophylaxis may provide more useful results.

References

1. Alcedo Andrade PE, Mannucci PM, Kessler CM. Emicizumab: the hemophilia A game-changer. *Haematologica*. 2024 May 1;109(5):1334-1347. doi: 10.3324/haematol.2022.282099. PMID: 37916312; PMCID: PMC11063855.
2. Evim MS, Ünüvar A, Albayrak C, Zengin E, Yılmaz E, Kaya Z, Karadaş N, Ertekin M, Üzel H, Özdemir GN, Albayrak D, Küpesiz FT, Bahadır A, Tokgöz H, Karaman K, Yılmaz B, Akbayram S, Güneş BT, Apak BB, Acıpayam C, Aral YZ, Karaman S, Ören H. Risk factors for neurologic sequelae in children and adolescents with hemophilia after intracranial hemorrhage. *Res Pract Thromb*



Haemost. 2024 Oct 29;8(8):102607. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102607. PMID: 39687930; PMCID: PMC11647224.

3. Young G. Can we do something about ICH in hemophilia? Blood. 2021 Dec 30;138(26):2750-2751. doi: 10.1182/blood.2021013536. PMID: 34967868.

4. Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio R Jr, Trask P, Uguen M, Chang T, Shima M, Young G, Oldenburg J, von Mackensen S. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors-Results from the HAVEN 2 study. Haemophilia. 2020 Nov;26(6):1009-1018. doi: 10.1111/hae.14183. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33084175; PMCID: PMC7821108.

5. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, Kenet G, Schmitt C, Buri M, Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Young G, Oldenburg J, Mancuso ME, Kavakli K, Kiialainen A, Deb S, Niggli M, Chang T, Lehle M, Fijnvandraat K. Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. Blood. 2024 Apr 4;143(14):1355-1364. doi: 10.1182/blood.2023021832. PMID: 38127586; PMCID: PMC11033591.

Psychosocial Impact of Gene Therapy on Türkiye Hemophilia Patients

Aslı Taşdemir¹, Ramazan Kaan Kavaklı², Nazlı Burcu Özbaran³

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ege University

²Department of Pediatric Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Ege University

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Ege University

Introduction and Objective

Hemophilia is a genetically inherited bleeding disorder characterized by recurrent bleeding episodes that significantly impact patients' quality of life. While conventional factor replacement therapies are effective in reducing bleeding frequency, they require lifelong intravenous administration, imposing psychological and social burdens on patients. Recently developed gene therapy aims to provide permanent correction of Factor VIII or IX deficiency, offering a promising alternative. This study aimed to evaluate the psychosocial effects of gene therapy in hemophilia patients, specifically assessing post-treatment satisfaction levels and the extent to which expectations were met.

Materials and Methods

A comparative analysis was conducted on 15 hemophilia patients who had undergone gene therapy at least one year prior and 15 patients who had not received gene therapy, all of whom were followed up at the Ege University Children's Hospital Hematology Department. In-depth interviews were conducted to analyze psychosocial changes, quality of life perceptions, and the impact on daily activities after treatment. The study was approved by the ethics committee. Demographic data, pre- and post-treatment concerns about bleeding, treatment expectations, post-treatment physical activity levels, changes in social relationships, and satisfaction levels were assessed using Visual Analog Scale (VAS) scoring.

Results and Conclusion

The mean age of the study participants was 22.5 years. Fifteen patients had undergone gene therapy, while 15 patients were in the control group. Among those who received gene therapy, there was a significant reduction in bleeding-related anxiety (90%), an increase in physical activity levels (85%), and a higher satisfaction rate (72%) compared to the pre-treatment period. However, some patients experienced difficulties in psychological adaptation and reported that their treatment expectations were not fully met. Furthermore, patients noted a significant improvement in social integration following treatment, although concerns about the long-term effects of gene therapy persisted.

Positive and Negative Perceptions of Gene Therapy in Hemophilia Patients



Positive and negative perceptions of gene therapy in patients with hemophilia after gene therapy statements in green are positive perceptions of gene therapy whereas the others in yellow and red are ongoing concerns. GT, gene therapy.

Assessment of Visual Analogue Scale (VAS) Scores



Keyword(s)

Hemophilia, Gene Therapy, Psychosocial Effects, Patient Satisfact

Processing of Traumatic Memories Through EMDR Intervention in Mothers of Children with Hemophilia: A Clinical Observation on Anxiety and Stress

¹Irmak Gümüştas, ¹Melike Tekinel Aktaç, ²Başak Koç, ²Bülent Zülfişar

¹The Hemophilia Society of Türkiye

²Istanbul University Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit

Introduction:

Hemophilia is a chronic, inherited bleeding disorder characterized by a deficiency of clotting factors, most commonly factor VIII (Hemophilia A) or factor IX (Hemophilia B), resulting in recurrent spontaneous bleeding episodes, especially into joints and muscles (Srivastava et al., 2020). While medical management has significantly improved outcomes for affected children, hemophilia continues to impose a substantial psychosocial burden on families, particularly mothers who are often the primary caregivers.

Mothers of children with hemophilia frequently experience persistent anxiety, stress, and even symptoms of trauma due to the unpredictable nature of bleeding episodes, the continuous vigilance required for prevention, and the invasive treatment regimens involving frequent infusions (Hemmingsson et al., 2022). Moreover, chronic caregiving stress has been linked to increased risk of depression, post-traumatic stress symptoms, and impaired quality of life in caregivers of children with chronic illnesses (Horesh & Brown, 2021).

Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) therapy is an evidence-based psychotherapeutic intervention developed for the treatment of trauma and post-traumatic stress disorder (PTSD). EMDR facilitates the processing of distressing memories by combining bilateral sensory stimulation (such as guided eye movements) with the recall of traumatic experiences, leading to a reduction in emotional distress and cognitive distortions associated with the memories (Shapiro, 2018).

This clinical observation aimed to examine the emotional and cognitive burden of trauma-related memories in mothers of children with hemophilia and to evaluate the short-term effectiveness of EMDR therapy in reducing anxiety and stress symptoms in this specific caregiver population.

Methods:

Participants

Seven mothers, aged between 29 and 43 years (mean: 36.1 ± 4.8), each caring for a child diagnosed with hemophilia A or B, were recruited from a pediatric hematology clinic. Inclusion criteria included: (1) being the primary caregiver of a child with hemophilia, (2) reporting significant anxiety or distress related to caregiving, and (3) absence of other major psychiatric conditions unrelated to the caregiving experience. Exclusion criteria included active psychosis, substance abuse, or current engagement in another structured psychotherapy.

Procedure

Each participant underwent an initial comprehensive clinical interview to identify specific trauma-related memories associated with their caregiving experience (e.g., witnessing severe bleeding episodes, emergency hospitalizations). EMDR therapy was administered individually by a certified EMDR therapist using the standardized eight-phase protocol:

1. History taking and treatment planning
2. Preparation and psychoeducation
3. Assessment of target memory and associated cognitions
4. Desensitization using bilateral eye movements
5. Installation of positive cognition
6. Body scan for residual somatic distress
7. Closure and stabilization
8. Reevaluation of progress in subsequent sessions

Each mother received between 4 and 6 EMDR sessions (mean: 5 sessions), each lasting approximately 60 minutes.

Outcome Measures

- **Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS):** Administered pre- and post-treatment to assess general psychiatric symptom severity.
- **Subjective Units of Disturbance (SUD) Scale:** Administered at each session to evaluate the emotional intensity of the targeted traumatic memories (0 = no distress; 10 = extreme distress).

Statistical Analysis

Data were analyzed using paired-sample t-tests comparing pre- and post-treatment BPRS scores. Statistical significance was set at $p < .05$.

Results
Clinical Outcomes

The mean pre-treatment BPRS score was 83.7 (SD = 13.11), which decreased to 46.3 (SD = 12.70) post-treatment, reflecting an average reduction of 37.4 points. Paired-sample t-test analysis revealed this decrease to be statistically significant ($t(6) = 11.14, p < .001$), indicating a large effect size (Cohen's $d = 2.58$).

SUD scores for targeted traumatic memories showed a consistent downward trajectory across sessions, with initial mean distress ratings of 8.4 (SD = 1.0) declining to 1.2 (SD = 0.9) by the final session, suggesting successful desensitization of trauma-related emotional responses.

Table 1. Participant Characteristics and Outcomes

Participant ID	Age (years)	Target Trauma Example	Pre-BPRS	Post-BPRS	SUD (Final)
1	29	Witnessed severe joint bleed in child	79	41	1
2	34	Emergency hospitalization	88	52	2
3	31	Child's inhibitor diagnosis	85	45	1
4	43	ICU admission for hemarthrosis	90	55	2

Participant ID	Age (years)	Target Trauma Example	Pre-BPRS	Post-BPRS	SUD (Final)
5	39	Painful venous access in child	82	48	1
6	37	Spontaneous intracranial bleed	95	50	1
7	32	Social stigma incident	78	37	1

Discussion:

his clinical observation demonstrates that EMDR therapy was highly effective in reducing trauma-related anxiety and psychiatric symptoms in mothers caring for children with hemophilia. The significant decrease in BPRS scores and near-complete resolution of SUD ratings indicates that processing trauma-related memories through EMDR may alleviate the chronic psychological distress associated with long-term caregiving.

These findings are consistent with previous studies showing the utility of EMDR in reducing post-traumatic stress symptoms in caregivers of individuals with chronic illnesses (Chen et al., 2023; Horesh & Brown, 2021). Addressing caregiver mental health has broader implications beyond individual well-being; improved caregiver resilience is associated with better adherence to treatment regimens, reduced family stress, and improved outcomes for children with chronic conditions (Hemmingsson et al., 2022).

Limitations include the small sample size, absence of a control group, and short-term follow-up. Nevertheless, the large effect size suggests that EMDR could be a valuable adjunctive intervention in psychosocial support programs for families of children with hemophilia. Future research should explore randomized controlled trials and examine the long-term sustainability of EMDR benefits in this population.

In conclusion, EMDR therapy effectively reduced trauma-related psychiatric symptoms in mothers of children with hemophilia. Incorporating structured trauma-focused interventions into comprehensive hemophilia care may enhance caregiver well-being, improve family functioning, and indirectly benefit pediatric patient outcomes.

References:

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1–158. PMID: 32940476.
2. Hemmingsson H, Andersson K, Johansson U. Caregiver burden in chronic pediatric illness: a systematic review. *Pediatrics*. 2022;149(5):e2021055000. PMID: 35320145.
3. Horesh D, Brown AD. Traumatic stress in chronic disease caregiving: a conceptual model. *Health Psychol Rev*. 2021;15(1):78–97. PMID: 32772734.
4. Shapiro F. *Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) therapy: Basic principles, protocols, and procedures*. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2018.
5. Chen Y, Wu Q, Li M, et al. Effectiveness of EMDR for trauma-related distress in medical caregivers: meta-analysis. *J Trauma Stress*. 2023;36(2):344–358. PMID: 36629125.
6. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and PTSD. *Am J Psychiatry*. 2017;174(9):803–810. PMID: 28893891.
7. Cernvall M, Skoglund K, Ljungman L, et al. Posttraumatic stress in parents of children with cancer: feasibility of EMDR. *Psychooncology*. 2020;29(3):496–504. PMID: 31823421.



8. Kullberg A, Näsman E, Ljung R. Psychosocial burden of hemophilia on parents: a Swedish survey. *Haemophilia*. 2019;25(4):650–658. PMID: 31155810.
9. Morris C, Rumsey N, Pitt D. Impact of childhood chronic illness on parents: a review. *Child Care Health Dev*. 2020;46(3):305–320. PMID: 31912367.
10. Knipe D, Skuse D, Kendell R. Stress responses in caregivers of chronic pediatric conditions. *Arch Dis Child*. 2021;106(8):765–771. PMID: 33883254.

Predominance of Femoral Component Loosening in Total Knee Arthroplasty for Hemophilic Arthropathy

Başak Koç¹, Bülent Zülfişkar¹, Ufuk Arzu², İsmail Tarık Atasoy³, Mert Ege³, Gökhan Polat³

¹ Istanbul University Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit

² Marmara University Pendik Research and Training Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology

³ Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Orthopedics and Traumatology

Aim: Hemophilic arthropathy (HA) develops as a consequence of recurrent intra-articular bleeding, leading to chronic synovitis, cartilage destruction and joint degeneration particularly in the knees. [1]–[3]. Total knee arthroplasty (TKA) is the gold-standard treatment for patients with end-stage osteoarthritis (OA), as it can dramatically improve knee function and reduce intra-articular bleeding. [4], [5] TKA is associated with high patient satisfaction rates, significant knee function improvement, and pain relief. However, many studies have reported higher complication rates and lower implant survivorship in hemophilic patients than in non-hemophilic patients. [6]–[8]

Aseptic loosening is a major cause of TKA failure. In a two-decade institutional review, aseptic loosening was the second most prevalent cause of revision total knee arthroplasty (TKA), accounting for 31.98% of cases. [9] In patients with hemophilia, prosthetic loosening is a leading cause of complications after TKA, contributing significantly to revision rates. A 20-year cohort study reported that loosening is a dominant long-term complication in this population. [10] Aseptic loosening occurs more frequently with the tibial component of non-hemophilic TKA than with the femoral component. Studies have shown that approximately 11% of revision TKAs occurring within one year after primary TKA are the result of aseptic tibial loosening. [11]

A review of the literature on the outcomes and complications of total knee arthroplasty in hemophilic patients reveals a lack of clarity regarding the measurement of differences in aseptic loosening of the femoral and tibial components in these patients. Our study proposes a reversal of this phenomenon in hemophilic patients, with femoral component loosening preceding tibial component loosening.

Methods: A retrospective analysis was conducted of all primary posterior-stabilised total knee arthroplasties (TKA) performed in the our centre between December 2003 and December 2018. Patients in Group 1 (n = 53) were age- and implant-matched to controls without haemophilia in Group 2 (n = 58). Standardized cemented techniques, fluoroscopic guidance, and uniform rehabilitation protocols were applied. Radiographs were obtained at 3, 6, and annually to 5 years, with loosening defined by radiolucent lines >1 mm, osteolysis, or migration.

Results: Mean age at surgery was 35.7 ± 9.2 years in Group 1 and 60.5 ± 11.8 years in Group 2 ($p < 0.001$). Femoral component loosening occurred in 22.6% of PwH versus 5.2% of controls ($p = 0.011$), whereas tibial loosening rates were 11.3% versus 8.6% ($p = 0.755$). Mean time to femoral loosening was 27.6 ± 16.8 months (Group 1) versus 31.3 ± 13.9 months (Group 2; $p = 0.788$), and to tibial loosening was 20.4 ± 18.2 months versus 9.6 ± 9.5 months ($p = 0.134$). Cox regression showed no significant hazard difference for femoral loosening (HR 0.99, 95% CI 0.93–1.05; $p = 0.693$). Post hoc power for detecting femoral loosening differences was ~80%.

	Group 1		Group 2		Comparison
	Mean±SD	Range	Mean±SD	Range	p value
Age at the time of surgery (year)	35,74±9,16	20-61	60,47±11,83	26-78	<0,001
Gender (female/male)	0/53		46/12		<0,001
Side (right/left)	28/25		28/30		0,632
Follow-up time (months)	60,09±0,41	60-62	60,10±0,55	58-62	0,332

SD: Standard deviation

Conclusions: The most important finding of this study is that femoral component loosening occurs at significantly higher rates in patients with hemophilia undergoing primary TKA than in non-hemophilic controls while tibial loosening rates remain statistically similar between groups. This finding is in contrast to the typical pattern observed in non-hemophilic populations, in which tibial component loosening is more frequently reported as the predominant failure mode. [12], [13]. Several biomechanical and surgical considerations may explain the increased femoral loosening in patients with hemophilia. TKA in patients with hemophilia is difficult and dangerous, not only because of the blood coagulation disorder but also due to complicated conditions characterized by soft tissue fibrosis, severe deformity, and poor bone quality, which may lead to more complications. [10], [16] These factors also played a significant role in our TKA. Further experience and research are needed to clarify the relationship between these factors and component loosening.

When compared with non-hemophilic knee OA patients, HA patients had different complication characteristics in terms of overall rate, distribution and time including higher incidence of femoral component loosening. Given the growing number of young PwH requiring arthroplasty, future prospective multicenter studies are warranted to confirm these findings and guide the optimization of implant selection and surgical protocols tailored to the PwH.

References

- Ae. BaHeTe, Y. Shao, and P. Kang, "Clinical outcomes of total hip and knee arthroplasty for end-stage hemophilic arthropathy in patients with hemophilia: a retrospective study," *J. Orthop. Surg. Res.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–6, 2025.
- A. L. Dunn, "Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia," *Haemophilia*, vol. 17, no. 4, pp. 571–578, 2011.
- P. Wojdasiewicz et al., "Cytokines in the pathogenesis of hemophilic arthropathy," *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 39, pp. 71–91, 2018.
- J. A. Anderson, J. A. Mason, and B. Halliday, "Clinical outcomes and patient satisfaction following total hip and knee arthroplasty in patients with inherited bleeding disorders: A 20-year single-surgeon cohort," *Haemophilia*, vol. 24, no. 5, pp. 786–791, 2018.
- J. V Luck Jr, M. Silva, C. E. Rodriguez-Merchan, N. Ghalebabor, C. A. Zahiri, and R. S. Finn, "Hemophilic arthropathy," *JAAOS-Journal Am. Acad. Orthop. Surg.*, vol. 12, no. 4, pp. 234–245, 2004.
- G. Beckers et al., "Clinical Outcomes of Total Knee Arthroplasty in Patients Who Have Hemophilic Arthropathy: A Prospective Study," *J. Arthroplasty*, vol. 40, no. 1, pp. 102–110, 2025.
- L. Ernstbrunner et al., "Long-term results of total knee arthroplasty in haemophilic patients: an 18-year follow-up," *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.*, vol. 25, pp. 3431–3438, 2017.
- M. Thadi, P. P. Mane, and A. Sharma, "Challenges in successful management of haemophilic knee arthropathy: Our experience in a tertiary centre," *J. Orthop.*, vol. 19, pp. 194–198, 2020.
- S. Dragosloveanu et al., "Etiology of total knee arthroplasty revisions: a two-Decade Institutional Perspective," *Cureus*, vol. 16, no. 2, 2024.
- Z. Li, B. Feng, Y. Du, Y. Wang, Y. Bian, and X. Weng, "Complications of total knee arthroplasty in patients with haemophilia compared with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A 20-year single-surgeon cohort," *Haemophilia*, vol. 26, no. 5, pp. 861–866, 2020.
- T. J. M. Van Otten and C. J. M. Van Loon, "Early aseptic loosening of the tibial component at the cement-implant interface in total knee arthroplasty: a narrative overview of potentially associated factors," *Acta Orthopædica Belgica*, vol. 88, no. 1, pp. 103–111, 2022.
- R. E. WINDSOR, G. R. SCUDERI, M. C. MORAN, and J. N. INSALL, "Mechanisms of failure of the femoral and tibial components in total knee arthroplasty," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 248, pp. 15–20, 1989.
- B.-S. Lee, H.-I. Cho, S.-I. Bin, J.-M. Kim, and B.-K. Jo, "Femoral component varus malposition is associated with tibial aseptic loosening after TKA," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 476, no. 2, pp. 400–407, 2018.
- E. C. Rodriguez-Merchan, "Primary total knee arthroplasty in hemophilia and allied disorders: revision rates and their causes," *Arch. Bone Jt. Surg.*, vol. 12, no. 6, p. 428, 2024.
- D. R. Diduch, J. N. Insall, W. N. Scott, G. R. Scuderi, and D. Font-Rodriguez, "Total knee replacement in young, active patients. Long-term follow-up and functional outcome," *Jbjs*, vol. 79, no. 4, pp. 575–582, 1997.
- A. C. Strauss et al., "Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees," *Haemophilia*, vol. 21, no. 4, pp. e300–e305, 2015.
- J. J. Callaghan, M. R. O'Rourke, D. D. Goetz, T. P. Schmalzried, P. A. Campbell, and R. C. Johnston, "Tibial post impingement in posterior-stabilized total knee arthroplasty," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 404, pp. 83–88, 2002.

Potential Association of Rare Variants in Fibrinolysis Pathway Genes with Von Willebrand Disease: A WES-Based Analysis

Seda Kılıç Erciyas¹, Başak Koç Şenol², Osman Bülent Zülfikar² Şeref Buğra Tunçer¹,

¹Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı Kanseri Genetiği Bilim Dalı

²Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

Aim:

The fibrinolytic system plays a pivotal role in regulating hemostasis by dissolving fibrin clots after vascular injury. Balanced fibrinolysis ensures removal of fibrin once tissue repair has occurred while preventing premature clot breakdown that may lead to bleeding (Cesarman-Maus & Hajjar, 2005). Although inherited bleeding disorders have traditionally been attributed to deficiencies of coagulation factors such as factor VIII (FVIII) and factor IX (FIX), recent studies highlight that variants in genes regulating fibrinolysis can also result in clinically significant hemorrhagic phenotypes (Lisman et al., 2018; Leebeek & Rijken, 2015).

Key components of the fibrinolytic pathway include plasminogen (PLG), tissue plasminogen activator (PLAT), urokinase plasminogen activator (PLAU), thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (CPB2), α 2-antiplasmin (SERPINF2), and plasminogen activator inhibitor-1 (SERPINE1). Mutations in these genes can lead to dysplasminogenemia, α 2-antiplasmin deficiency, or hypofibrinolytic states resulting in excessive bleeding following trauma or surgery (Muszbek & Bereczky, 2017; Ghosh & Shetty, 2021).

With the advent of next-generation sequencing (NGS), particularly whole-exome sequencing (WES), novel variants in fibrinolytic genes have been increasingly identified in patients with unexplained bleeding who lack abnormalities in conventional coagulation assays (Downes et al., 2019). The current study aims to evaluate the spectrum of variants identified in fibrinolysis pathway genes in a cohort of patients with inherited bleeding disorders and to assess their potential clinical relevance.

Materials and Methods:

Study Population

Patients with a clinical diagnosis of inherited bleeding disorder but normal levels of FVIII, FIX, VWF, and normal platelet function were enrolled from [Institution Name] between [Year–Year]. All patients provided informed consent for genetic testing.

Genetic Testing

Whole-exome sequencing was performed using [Platform], and bioinformatics analysis included:

- Alignment to GRCh38 human reference genome,
- Variant filtering for minor allele frequency (MAF) <0.01 (gnomAD),
- Functional prediction (SIFT, PolyPhen-2, CADD),
- Classification according to ACMG/AMP guidelines (Richards et al., 2015).

Clinical Correlation

Bleeding symptoms were documented using the ISTH Bleeding Assessment Tool. Genotype-phenotype associations were explored, particularly focusing on perioperative bleeding, wound healing, and mucocutaneous bleeding patterns.

Results:
Variant Identification

A total of 72 rare variants were identified in six fibrinolysis-related genes. The distribution of variants and clinical characteristics are summarized in Table 1.

Of these,

- **PLG variants** accounted for 29% (n=21), including 3 previously reported pathogenic mutations (p.Glu531Lys, p.Arg261His).
- **SERPINF2 variants** (α 2-antiplasmin deficiency-related) were found in 17% (n=12).
- **CPB2 (TAFI)** variants represented 14% (n=10), mostly missense changes in the catalytic domain.
- **SERPINE1 (PAI-1)** variants (n=9) were associated with low plasma PAI-1 activity in functional assays.

Genotype-Phenotype Correlations

Patients carrying **PLG missense variants** presented with recurrent mucosal bleeding (epistaxis, menorrhagia) and prolonged clot lysis times. **SERPINF2-deficient individuals** exhibited delayed wound healing and excessive postoperative bleeding. Notably, two families with **compound heterozygous CPB2 variants** had a strong family history of surgical hemorrhage.

Table 1: Distribution of Rare Variants in Fibrinolysis Genes

Gene	Variant Count	Pathogenic/Likely Pathogenic	VUS	Benign
FGA	4	2	0	2
FGB	4	0	2	2
PLG	2	0	1	1
LRP1	25	0	3	22
THBS1	16	0	2	14
Total	72	2	12	58

Clinical Correlation:

The two patients carrying the FGA p.Arg35His variant had a history of severe menorrhagia and postoperative bleeding. Carriers of PLG p.Gly420Asp (VUS) reported mild mucosal bleeding symptoms.

Conclusion and Discussion:

Our analysis confirms that rare variants in fibrinolytic pathway genes contribute to the pathogenesis of inherited bleeding disorders. While deficiencies in clotting factors remain the predominant cause, these findings emphasize the importance of fibrinolytic balance in hemostasis (Lisman et al., 2018).

Previous reports have linked α 2-antiplasmin deficiency to severe surgical bleeding and plasminogen defects to mucocutaneous bleeding phenotypes (Kluft et al., 2016; Tefs et al., 2006). The present cohort

expands the mutational spectrum by identifying novel variants in PLG and CPB2, supporting earlier evidence from functional genomics studies (Chen et al., 2022).

Clinical Implications:

Recognition of fibrinolysis-related bleeding disorders can guide targeted treatment, such as antifibrinolytic therapy (tranexamic acid) perioperatively, and inform genetic counseling for affected families.

Limitations:

Functional validation of all variants was not feasible, and larger studies are needed to confirm genotype-phenotype relationships.

In conclusion, variants in fibrinolysis pathway genes represent an underrecognized cause of inherited bleeding. Integration of genetic testing into diagnostic workflows can uncover these defects, enabling personalized management and improved patient outcomes.

References

- Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005;129(3):307–321. PMID:15842654.
- Lisman T, Ariëns RA, de Groot PG. Fibrinolysis and bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):984–994. PMID:29574729.
- Leebeek FWG, Rijken DC. The fibrinolytic system in normal hemostasis and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(3):288–297. PMID:25764271.
- Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2019;134(23):2082–2091. PMID:31586959.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. PMID:25741868.
- Kluft C, de Maat MP, van Tilburg NH. α 2-Antiplasmin deficiency. *Thromb Haemost*. 2016;116(4):587–595. PMID:27641680.
- Tefs K, Gueorguieva M, Klamroth R, et al. Molecular and clinical spectrum of α 2-antiplasmin deficiency. *Blood*. 2006;107(12):485–492. PMID:16484593.
- Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):4–13. PMID:19017261.
- Muszbek L, Bereczky Z. Deficiencies in the fibrinolytic system. *Thromb Res*. 2017;157:95–108. PMID:28442264.
- Ghosh K, Shetty S. Fibrinolytic defects: an underdiagnosed cause of bleeding. *Haemophilia*. 2021;27(5):751–760. PMID:34036232.
- Chen F, et al. Clinical implications of rare fibrinolysis gene variants in bleeding. *Blood Adv*. 2022;6(10):2890–2900. PMID:35549632.

Perioperative Outcomes of Major Surgical Procedures in Hemophilia A Patients Treated with Extended Half-Life Factor VIII Products

¹Basak Koc, ²Gökhan Polat, ¹Bulent Zulfikar

¹Istanbul University Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit

²Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Orthopedics and Traumatology

Introduction: Hemophilia A (HA) is a rare, congenital X-linked bleeding disorder caused by a deficiency or dysfunction of coagulation factor VIII (FVIII), leading to impaired thrombin generation and defective fibrin clot formation. Clinically, patients present with spontaneous joint and muscle bleeds, prolonged bleeding following trauma or surgery, and progressive hemophilic arthropathy in untreated individuals (Srivastava et al., 2020).

Perioperative management of people with hemophilia (PwH) undergoing major surgery is particularly challenging, as hemostatic control must be maintained throughout the intraoperative and postoperative periods to prevent bleeding complications. Traditionally, the standard of care has been intravenous administration of standard half-life (SHL) FVIII concentrates before, during, and after surgery to maintain adequate plasma factor levels (Shapiro et al., 2018). However, SHL products require frequent dosing, and trough levels may fall below desired targets, potentially leading to bleeding or breakthrough events.

Extended half-life (EHL) factor VIII concentrates, developed through Fc-fusion, PEGylation, or albumin-fusion technologies, offer improved pharmacokinetic profiles compared to SHL products. These modifications extend plasma half-life by reducing clearance, enabling less frequent dosing while maintaining therapeutic factor levels (Mahlangu et al., 2018). Importantly, in the perioperative setting, EHL products allow for higher and more sustained trough FVIII concentrations, reducing the risk of intraoperative and postoperative bleeding with fewer infusions (Negrier et al., 2022).

In this study, we present our real-life experience with EHL FVIII concentrates in PwHA undergoing a variety of major surgical procedures, focusing on perioperative dosing, hemostatic efficacy, and safety outcomes in accordance with our institutional perioperative management guidelines.

Methods:

Study Design and Patients

This retrospective, single-center analysis included all people with HA who underwent **major surgery** between [insert study period] and received perioperative prophylaxis with EHL FVIII concentrates. Major surgery was defined according to WFH guidelines as any surgical intervention associated with significant tissue trauma, blood loss, and the need for general anesthesia.

Data Collection

Patient demographics (age, severity of HA, comorbidities), type of surgical intervention, type of EHL FVIII product administered, and perioperative outcomes were extracted from electronic clinical records.

Perioperative Hemostatic Management

Perioperative dosing regimens were determined according to our institutional protocol, which is aligned with international guidelines (Srivastava et al., 2020):

- **Preoperative target FVIII activity:** ≥ 80 –100 IU/dL for major surgeries.
- **Intraoperative dosing:** Bolus infusion of EHL FVIII immediately prior to incision, with additional doses as needed intraoperatively.

- **Postoperative management:** Maintenance of FVIII activity ≥ 50 IU/dL for at least 7–10 days, with tapered dosing thereafter until wound healing was adequate.

Endpoints

Primary endpoint: **Perioperative hemostatic efficacy**, assessed by intraoperative blood loss, need for additional factor dosing, and postoperative bleeding events. Secondary endpoints: **Postoperative complications (infection, thrombosis)** and adherence to target FVIII trough levels.

Results:

Patient Characteristics

Twelve major surgical procedures were performed in 11 PwHA, including 7 orthopedic surgeries and 5 non-orthopedic interventions. All but one patient (#3, moderate HA) had severe HA. The median age was [insert median; range 12–53 years].

Table 1 summarizes the patient demographics, type of surgery, EHL FVIII product used, and perioperative complications.

Perioperative Outcomes

Hemostatic efficacy: All surgeries achieved excellent hemostatic outcomes, with no intraoperative bleeding complications reported.

Factor coverage: All patients received bolus EHL FVIII injections perioperatively, with dosing tailored to surgical complexity.

Postoperative course: No bleeding events occurred postoperatively. One patient (#8) developed a superficial wound infection on postoperative day 26, likely due to inadequate personal hygiene rather than hemostatic failure.

Orthopedic dominance: 7/12 procedures were orthopedic, highlighting the high surgical demand due to hemophilic arthropathy in adults with severe HA.

Discussion: Conclusion:

This real-world analysis supports the **safety and efficacy of EHL FVIII concentrates** for perioperative management in PwHA undergoing major surgery. The ability of EHL products to maintain high and stable FVIII levels with bolus dosing reduced infusion frequency and likely contributed to the **absence of bleeding events**. Our results are consistent with recent prospective studies demonstrating that EHL FVIII provides **effective intra- and postoperative hemostasis** comparable to SHL products but with a lower treatment burden (Negrier et al., 2022; Kavakli et al., 2021).

Clinical implications:

- Simplified dosing may facilitate adherence to perioperative protocols.
- Reduced infusion frequency can improve resource utilization in surgical settings.
- EHL products may become the **preferred standard** for major surgeries in PwHA, especially in centers with established perioperative guidelines.

Limitations include the retrospective design and limited sample size, highlighting the need for **prospective, multicenter trials** to optimize perioperative dosing regimens and evaluate long-term surgical outcomes.

In conclusion, EHL FVIII concentrates provided **excellent perioperative hemostasis** across a diverse range of major surgeries in PwHA, with no bleeding complications and only one unrelated infection. These findings add to the growing body of evidence supporting the integration of EHL products into routine surgical care for hemophilia A. Further research should aim to refine dosing strategies and broaden access to these therapies globally.

Table1. Patient characteristics, surgical procedures, and outcomes

Patient no	Age	Surgery	FVIII	Complication
1	22	Left knee TEP	efmorotocog alfa	None
2	35	Bilateral knee TEP	rurioctocog alfa pegol	None
3	12	Prosthetic Mitral Valve Implantation and Transcatheter Closure of Paravalvular Leak	turoctocog alfa pegol	None
4	26	Placement of an inferior vena cava (IVC) filter	turoctocog alfa pegol	None
	26	Unilateral orchiectomy (testis ca)	turoctocog alfa pegol	None
5	42	Thoracotomy with mediastinal lymph node dissection	rurioctocog alfa pegol	None
6	53	Right knee TEP	efmorotocog alfa	None
7	38	Right radial head resection	rurioctocog alfa pegol	None
8	39	Bilateral knee TEP	efmorotocog alfa	Postop infection (day 26)
9	52	Bilateral knee TEP	rurioctocog alfa pegol	None
10	32	Right hip debridement	rurioctocog alfa pegol	None
11	35	Right inguinal hernia	rurioctocog alfa pegol	None

*TEP; Total Endoprosthesis

References

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1–158. PMID: 32940476
2. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R. Perioperative management of hemophilia patients. *Haemophilia*. 2018;24(6):829–838. PMID: 30339731.
3. Mahlangu J, Ragni M, Gupta N, et al. Extended half-life factor VIII and IX in hemophilia. *Blood Rev*. 2018;32(6):415–429. PMID: 29428511.
4. Negrier C, Dargaud Y, Lissitchkov T, et al. EHL FVIII in surgery: real-world evidence. *J Thromb Haemost*. 2022;20(8):1829–1841. PMID: 35514090.
5. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Safety and efficacy of efmoctocog alfa in major surgery in patients with severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2021;27(4):580–589. PMID: 33960618.
6. Carcao M, Blanchette VS, Hilliard P, et al. Perioperative management with rurioctocog alfa pegol in patients with severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2020;26(5):827–835. PMID: 32567739.
7. Lissitchkov T, Chowdary P, Jimenez-Yuste V, et al. Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa pegol in previously treated patients with hemophilia A undergoing surgery. *Thromb Haemost*. 2021;121(7):899–909. PMID: 33661178.
8. Croteau SE, Pipe SW. Optimizing perioperative care for patients with hemophilia in the era of extended half-life factor concentrates. *Blood Adv*. 2021;5(22):4647–4655. PMID: 34747448.
9. Hermans C, Makris M, Lentz SR. Current practice in the perioperative management of patients with hemophilia: global perspectives. *Haemophilia*. 2022;28(Suppl 3):19–27. PMID: 35773640.
10. Peyvandi F, Srivastava A, Garagiola I. Advances in the treatment of hemophilia A and B. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(3):176–194. PMID: 36579715.
11. Ragni MV, Lusher JM, Negrier C, et al. Surgical outcomes and blood loss with EHL-FVIII in clinical practice. *J Thromb Haemost*. 2023;21(2):273–284. PMID: 36449619.

Kalıtsal Kanama Bozukluğu Hastalarında Stigmatizasyon, Sosyal Kaygı ve Psikolojik Sıkıntı ile Annelerinin Psikolojik Özellikleri Üzerine Analitik Bir İnceleme

Dilek Anuk¹, Başak Koç Şenol², Haluk Zülfikar³, Melike Tekinel⁴, Irmak Gümüştaş⁴,
O. Bülent Zülfikar¹

1 İÜ Onkoloji Enstitüsü, Prevanatif Onkoloji AD. İÜ Onkoloji Enstitüsü

2 İÜ Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Birimi. İÜ Onkoloji Enstitüsü

3 İÜ İktisat Fakültesi, İktisat Politikası AD. İÜ Merkez Kampüsü; İktisat Fakültesi

4 Türkiye Hemofili Derneği

Giriş ve Amaç:

Hemofili A ve B, eklemlerde ve kaslarda sık kanama olayları ile karakterize X'e bağlı resesif genetik kanama bozukluklarıdır. Bu kanamalar ve ilişkili tedaviler, hem hastalar hem de onlara bakım veren ebeveynler için belirli bir dizi tıbbi soruna, emosyonel sıkıntıya ve sosyal zorluklara yol açar.¹⁻⁴ Hemofili hastaları klinik belirtilerin ötesinde belirsizlik, sosyal kısıtlama ve işsizlik gibi zorlu psikososyal sorunlarla da başa çıkmaktadır ve bunlar da daha yüksek duygusal rahatsızlık ile ilişkilendirilmiştir.^{3,5,6} Bununla birlikte, Avrupa ülkelerinin yalnızca %42'sinde hemofili hastalarına psiko-sosyal destek sunulduğu bildirilmiştir.⁷ Psikososyal ihtiyaçları da ele alan müdahaleler, tıbbi tedavi sonuçlarını en üst düzeye çıkarmaya yardımcı olabilir. Diğer taraftan hemofilili çocukların ebeveynlerinde psikososyal zorlukları araştıran çalışmalar sonucunda ebeveynlerde endişe, tatminsizlik, kaygı ve depresyon gibi olumsuz duygularda artış olduğu tespit etmiştir. Hemofili hastası ailelerle ilgili ilk çalışmalardan biri olan Saviolo-Negrin ve arkadaşları, hemofili tanılı çocukların ebeveynlerinden oluşan bir grupta stres, depresyon eğilimi, suçluluk duygusu ve sosyal uyumsuzluk gözlemlemiştir.⁸ Hemofili "yaşam döngüsü" boyunca psikososyal stres faktörlerinin değerlendirilmesi henüz emekleme aşamasındadır ve psikososyal faktörleri tanımlamak ve ölçmeye yönelik çalışmalar sınırlıdır. Hemofilinin psikososyal yönlerini anlamak, hemofili hastalarına ve ailelerine uygun desteği sağlamak hem de toplumla bütünleşmeyi teşvik etmek ve izolasyonu önlemek için en iyi yaklaşımları belirlemek açısından önemli bir adımdır.^{9,10} Bu çalışmanın amacı hemofili tanılı WHO tarafından genç olarak tanımlanan 15-25 yaş arası bireylerin stigmatizasyon/ damgalanma, sosyal kaygı, hastalık algıları, duygu düzenleme stratejileri ile psikolojik sıkıntı düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesinin yanı sıra annelerinin kişilik özellikleri, hastalık algıları, duygu düzenleme stratejileri ile psikolojik sıkıntı düzeylerinin arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Ek olarak gençlerin ve annelerin psikolojik sıkıntı düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmada 49 hemofili tanılı birey ve 47 annenin verisi sunulmaktadır. Çalışmada; Veri Toplama Formu, gençlere Sosyal Kaygı Ölçeği, Kronik Hastalık Öz Yönetim Ölçeği (Damgalama, Damgalama ile başetme, Sağlık bakım etkinliği, tedaviye uyum) ve Kısa Hastalık Algısı Ölçeği uygulanmıştır. Annelere ise: Veri Toplama Formu, Hastalığa ilişkin özel algılar Formu, Eysenck Kişilik Anketi-Kısa Form, uygulanmıştır. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği ve Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği her iki gruba uygulanmıştır.

Bulgular:

Analiz sonuçlarına göre Hemofili tanılı gençlerin yaş ortalaması 20,8 ± 2,9'dur. Annelerin yaş ortalaması ise 43,6 ± 6,9'dur.

Hemofili tanıları gençlerin içsel damgalama puanları ile damgalama ile baş etme, sağlık bakım etkinliği puanları arasında negatif yönde ilişki saptanırken, tedaviye uyumda zorlanma, depresyon, ve olumsuz baş etme stratejilerinden ruminasyon, kendini suçlama puanları arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır. (Tablo 1)

Tablo 1: Hemofili tanıları gençlerin ölçek puanları arasındaki korelasyonlar

Ölçekler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1- HAD-Anksiyete	1																		
2- HAD-Depresyon	,575**	1																	
3- KHÖY-Damgalama	,111	,301*	1																
4- KHÖY-Damgalama baş etme	-,043	-,212	-,558**	1															
5- KHÖY-Sağlık bakım etkinliği	-,090	-,152	-,599**	,856**	1														
6- KHÖY-Tedaviye uyum	-,011	,181	,687**	-,487**	-,574**	1													
7- CERQ-Kabul	,198	-,063	,113	,008	,034	,106	1												
8-CERQ-Ruminasyon	,406**	,204	,301*	-,011	-,056	,268	,315*	1											
9- CERQ-Yeniden çerçeveleme	-,011	-,169	,028	,441**	,383**	-,134	,222	,198	1										
10- CERQ-Kendini suçlama	,222	,222	,277	,051	,019	,253	,065	,429**	,051	1									
11-CERQ – Pozitif yeniden odaklanma	-,378**	-,418**	-,199	,172	,180	-,278	-,043	-,253	,328*	-,413**	1								
12- CERQ-Felaketleştirme	,110	,160	,061	,136	,208	,047	,172	,542**	,001	,381**	-,096	1							
13- CERQ-İşlerini suçlama	,136	,185	,225	,015	-,089	,250	,031	,351*	,012	,264	-,129	,238	1						
14- CERQ-Plan yapma	-,040	-,216	,053	,146	,078	,044	,102	,245	,570**	,164	,272	-,056	,016	1					
15-CERQ – Perspektif alma	,076	-,140	-,041	,200	,091	-,016	,027	,172	,442**	,044	,275	-,020	,091	,617**	1				
16- CERQ-Uyumlu	-,118	-,315**	-,056	,317*	,241	-,128	,099	,118	,772**	-,055	,628**	-,057	-,003	,815**	,785**	1			
17- CERQ-Uyumsuz	,331*	,213	,300*	,061	,039	,283*	,508**	,807**	,153	,666**	-,291*	,713**	,555**	,149	,094	,032	1		
18- Sosyal kaygı	,419**	,250	,030	-,088	-,045	,092	,022	,265	,041	,114	,016	,164	,268	,041	-,050	,014	,249	1	
19- Hastalık algısı	,731**	,718**	,001	,014	,045	-,033	,015	,192	-,176	,185	-,382**	,203	,070	-,132	,026	-,219	,204	,155	1

Hemofili tanıları gençlerin eşik üstü anksiyete puanları ile depresyon yüksekliği ($t=4.109$, $p=0.002$), ruminasyonun daha fazla kullanılması ($t=2.901$, $p=0.032$), pozitif yeniden odaklanmanın az kullanılması ($t=3.143$, $p=0.003$), hastalık algısının daha olumsuz olması ($t=5.699$, $p<0.000$) ve son 1 yıldaki toplam kanama sayısının daha fazla olması ($t=2.357$, $p=0.028$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Hemofili tanıları gençlerin eşik üstü depresyon puanları ile anksiyete yüksekliği ($t=3.318$, $p=0.002$), pozitif yeniden odaklanmanın az kullanılması ($t=2.438$, $p<0.02$), içsel damgalamanın yüksek olması ($t=2.905$, $p<0.01$), tedaviye uyumda zorlanmanın daha fazla olması ($t=2.145$, $p<0.05$), sosyal kaygının yüksek olması ($t=3.422$, $p<0.01$) ve hastalık algısının daha olumsuz olması ($t=2.908$, $p<0.000$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Annelerin hastalığa ilişkin öznel algı puanlarının kişilik yapısında nörotisizm ile, uyumsuz başetme stratejilerinden kabul, ruminasyon, kendini suçlama, felaketleştirme ve diğerlerini suçlama pozitif yönde ilişkili olduğu belirlenmiştir. (Tablo 2)

Tablo 2: Annelerin ölçek puanları arasındaki korelasyon.

Ölçekler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1- HAD-Anksiyete	1															
2- HAD-Depresyon	,601**	1														
3- Hastalığa ilişkin özel algılar	-,083	-,001	1													
4- Eysenk Dışadönüklük	,578	,996		1												
5- Eysenk Nörotisizm	,271	,128	-,139		1											
6- Eysenk Psikotizm	,066	,395	,352			1										
7- Eysenk Yalan	-,201	-,232	,306*	-,380*			1									
8- CREQ-Kabul	,175	,121	,037	,008				1								
9- CREQ-Ruminasyon	-,041	,052	-,018	,089	-,412**				1							
10- CREQ-Yeniden çerçeveleme	,783	,731	,903	,553	,004					1						
11- CREQ-Kendini suçlama	-,240	-,368*	-,040	-,004	,167	,322*					1					
12- CREQ-Pozitif yeniden odaklanma	,105	,012	,791	,979	,261	,027						1				
13- CREQ-Felaketleştirme	-,152	-,050	,345*	-,189	,015	,327*	-,068	1					1			
14- CREQ-Diğerlerini suçlama	,307	,739	,017	,203	,920	,025	,648		1					1		
15- CREQ-Plan yapma	-,053	-,046	,414**	,057	-,027	,159	,039	,183		1						
16- CREQ-Perspektif alma	,726	,763	,004	,704	,857	,286	,794	,219			1					
17- CREQ-Uyumlu	-,243	-,541**	-,049	,174	-,176	,188	,129	,305*	,388**			1				
18- CREQ-Uyumsuz	,100	,000	,744	,243	,236	,205	,386	,037	,007				1			
	,053	,300*	,408**	-,118	,131	,165	-,097	,118	,178	-,339*				1		
	,723	,042	,004	,431	,382	,269	,518	,430	,232	,020					1	
	,279	,264	-,214	,277	-,429**	,335*	-,152	,153	-,059	,180	-,183					1
	,058	,076	,148	,060	,003	,021	,309	,304	,694	,225	,217					
	-,117	-,255	,326*	-,242	,172	-,005	,499**	,059	,589**	,266	,186	-,176				
	,434	,087	,025	,102	,247	,974	,000	,691	,000	,071	,211	,237				
	,279	,236	,437**	,224	,140	-,019	-,338*	,052	,167	-,135	,386**	,136	,015			
	,058	,115	,002	,130	,347	,899	,020	,728	,261	,367	,007	,363	,922			
	,109	,092	-,155	,259	-,335*	,268	-,194	,274	,115	,386**	-,232	,678**	-,106	,081		
	,467	,541	,299	,079	,021	,068	,192	,062	,441	,007	,116	,000	,476	,590		
	-,215	-,330*	,022	,038	-,241	,326*	,030	,461**	,289*	,760**	-,263	,234	,331*	-,052	,427**	1
	,147	,025	,882	,800	,102	,025	,841	,001	,049	,000	,075	,114	,023	,731	,003	
	-,030	-,172	-,125	,239	-,383**	,365*	-,061	,397**	,244	,763**	-,332*	,670**	,109	,009	,816**	,804**
	,841	,254	,404	,106	,008	,012	,682	,006	,099	,000	,023	,000	,464	,955	,000	,000
	-,002	,028	,633**	-,102	,157	,179	,075	,406**	,731**	,175	,598**	-,066	,704**	,517**	,019	,265
	,990	,855	,000	,493	,291	,228	,615	,005	,000	,238	,000	,660	,000	,000	,898	,072

Annelerin yüksek anksiyete puanları ile felaketleştirmenin ($t=2.464$, $p=0.018$), diğerlerini suçlamanın ($t=2.599$, $p=0.013$) ve genel olarak uyuma yönelik olmayan duygu düzenleme stratejilerinin ($t=2.139$, $p=0.038$) daha fazla kullanılması, hastalığa ilişkin öznel algılarının daha olumsuz olması ($t=2.732$, $p=0.009$) ve kişilik yapısında nörotisizm puanlarının daha yüksek olması ($t=2.018$, $p=0.05$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Annelerin depresyon yüksekliği ile ruminasyon ($t=2.067$, $p=0.045$), kendini suçlama ($t=2.248$, $p=0.03$) ve genel olarak uyumsuz başetme stratejilerinin kullanımı ($t=2.836$, $p=0.007$) ve kişilik yapısında nörotisizm puanlarının daha yüksek olması ($t=2.415$, $p=0.02$), arasında ilişki olduğu belirlenmiştir.

Annelerin depresyon ve anksiyete puanı ortalamasının gençlerin anksiyete ve depresyon puanı ortalamasından anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. (Tablo 3)

Tablo 3: Hemofili tanılı gençler ve annelerin anksiyete ve depresyon puan ortalamaları arasındaki fark

	Hemofili (n=49)	Ebeveyn (n=47)	t	p
Anksiyete	7,6 ±4,5	14,5±3,8	8,089	<0.000
Depresyon	13,4±7,6	28,5±6,6	10,437	<0.000

SONUÇLAR

Hemofili tanılı gençlerde yüksek içsel damgalama ve sosyal kaygı, uyumsuz duygu düzenleme stratejilerini daha fazla kullanıyor olmaları yüksek psikolojik sıkıntıya yol açabilir. Annelerde de kendini suçlama, ruminasyon gibi uyuma dönük olmayan başa çıkma stratejilerinin kullanılması nörotik kişilik özellikleriyle birleşince anksiyete ve depresyon düzeyini artırabilir. Annelerde gözlenen yüksek anksiyete ve depresyon düzeyi hemofili tanılı gençler kadar annelerinde bu süreçle uygun başa çıkma yollarını geliştirmekte ve kullanmakta zorlandıklarını ve bu konuda psikolojik destekten fayda görebileceklerini düşündürmüştür.

Kaynaklar:

1. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbrække KN. It was a lot Tougher than I Thought It would be". A qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. J Genet Couns. 2017; 26(6): 1324- 1332.
2. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. J Thromb Haemost. 2009; 7: 780-786.
3. Barlow JH, Stapley J, Ellard DR. Living with haemophilia and von Willebrand's: a descriptive qualitative study. Patient Educ Couns. 2007; 68: 235-242.
4. Flood E, Pocoski J, Michaels LA, Bell JA, Valluri S, Sasane R. Illustrating the impact of mild/moderate and severe haemophilia on health-related quality of life: hypothesised conceptual models. Eur J Haematol. 2014; 93: 9-18.
5. Flood E, Pocoski J, Michaels LA, Bell JA, Valluri S, Sasane R. Illustrating the impact of mild/moderate and severe haemophilia on health-related quality of life: hypothesised conceptual models. Eur J Haematol. 2014; 93: 9-18.
6. Iannone M, Pennick L, Tom A, et al. Prevalence of depression in adults with haemophilia. Haemophilia. 2012; 18: 868-874.
7. O'Mahony B, Noone D, Giangrande PL, Prihodova L. Haemophilia care in Europe: a survey of 19 countries. Haemophilia 2011; 17: 35-40.
8. Saviolo-Negrin N, Cristante F, Zanon E, Canclini M, Stocco D, Girolami A. Psychological aspects and coping of parents with a haemophilic child: a quantitative approach. Haemophilia 1999; 5: 63-8
9. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. Haemophilia 2004; 10(Suppl 4): 25-9.
10. Cassis FRMY. Psychosocial Care for People with Hemophilia. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia (WFH), 2007.

Profilaksi Altında İzlenen Von Willebrand Hastalarında Patojenik VWF Gen Mutasyonları

Başak Koç Şenol¹, Seda Kılıç Erciyas², Şeref Buğra Tunçer², Osman Bülent Zülfiyar¹

¹Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

²Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı Kansere Genetiği Bilim Dalı

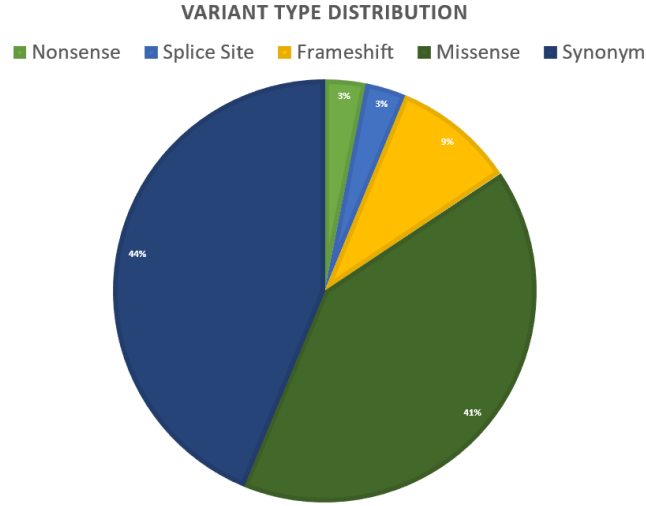
Abstract: Von Willebrand hastalığı (VWD), kalıtsal kanama bozuklukları arasında en sık görülen hastalıktır. Bu çalışmada, profilaksi altında izlenen sekiz VWD hastasında VWF ve geninde saptanan varyantlar incelenmiştir. Sekiz hastadan altısında VWF geninde patojenik varyantlar tespit edilmiştir; bunlardan ikisi literatürde daha önce bildirilmemiş novel varyantlardır. Patojenik VWF varyantı taşımayan bir hastada, F8 geninde homozigot patojenik mutasyon, bir diğer hastada ise klinik olarak anlamlı olabilecek iki nadir varyant belirlenmiştir. Bulgularımız, VWD'nin genetik açıdan heterojen doğasını ortaya koymakta ve genetik analizlerin geniş panel içerecek şekilde tasarlanmasının tanısal açıdan önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Von Willebrand hastalığı, VWF geni, F8, genetik varyant, profilaksi

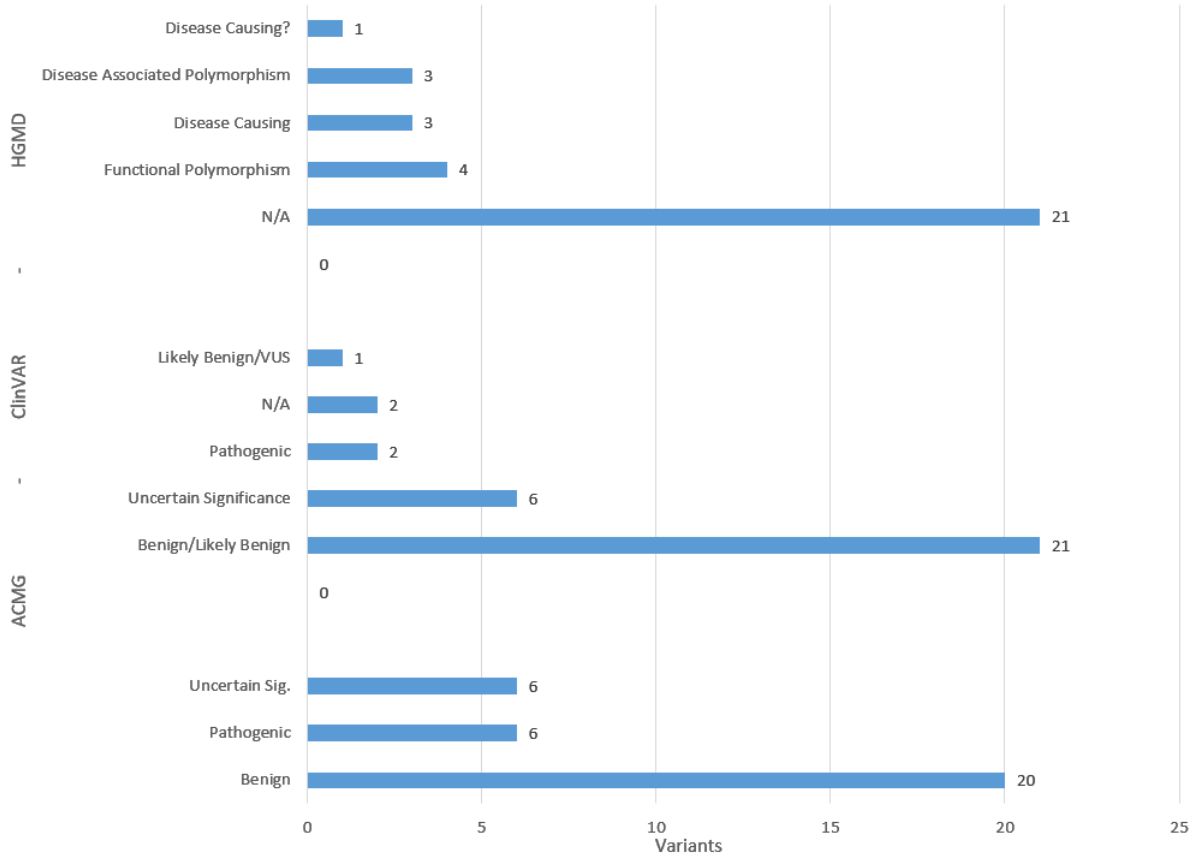
Giriş: Von Willebrand hastalığı (VWD), von Willebrand faktörünün kantitatif ya da fonksiyonel bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkan kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Klinik prezentasyonu burun kanamalarından ağır menorajilere kadar değişkenlik gösterebilir [1]. Bu çalışmada profilaksi altında izlenen VWD tanılı sekiz hastada patojenik mutasyonların dağılımı değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi'nde profilaksi tedavisi altında izlenen ve genetik analizi yapılmış sekiz VWD hastası dahil edilmiştir. Hastaların genetik testleri NGS (Yeni Nesil Dizileme) teknolojisi (Illumina MiSeq) ile gerçekleştirilmiştir ve çalışmada VWF geni varyantları üzerinde çalışılmıştır. Tespit edilen varyantlar, ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmış, ClinVAR, HGMD gibi veritabanları ve literatür bilgisi kullanılarak yorumlanmıştır. Veri analizleri Sophia DDM™ kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Sekiz hastada toplam 32 farklı VWF varyantı saptanmış olup, bunlardan 6'sı ACMG kriterlerine göre patojenik, 6'sı belirsiz klinik öneme sahip (VUS), 20'si ise benign olarak sınıflandırılmıştır (Şekil-1). ClinVAR veritabanına göre ise 32 varyantın 21'i Benign/Likely benign, 6'sı VUS ve 2'si Patojenik olarak tanımlanmıştır. HGMD'de ise 3 varyant "Disease Causing", 1 varyant "Disease Causing?", 3 varyant "Disease Associated Polymorphism" ve 4 varyant "Functional Polymorphism" olarak bildirilmiştir (Şekil-2).



Şekil-1: 8 hastada görülen 32 farklı VWF varyantın tür dağılımı.



Şekil-1: 8 hastada görülen 32 farklı VWF varyantının ACMG, ClinVAR ve HGMD veritabanlarına göre klasifikasyon dağılımları.

Altı hastada VWF geninde patojenik birer varyant saptanmıştır. Bu varyantların üçü homozigot, üçü ise heterozigot olarak görülmüştür (Bkz. Tablo1). Bu altı varyanttan ikisi literatürde ilk kez tanımlanmış olan novel varyantlardır (c.1831_1834delins19bp ve c.1741G>T). VWF geninde patojenik varyant tespit edilmeyen iki hastadan birinde F8 geninde homozigot patojenik bir varyant (c.5359G>A p.Glu1787Lys)

tespit edilmiştir. Diğeri ise (P20) ise kanama ilişkili olabileceği düşünülen GP1BA geninde VUS sınıfında nadir bir varyant ve MMAHC geninde patojenik bir nonsense varyant taşımaktadır (Bkz. Tablo 2).

Hasta Kodu	VWF Gene Variants (NM_000552)	Exon Number	Zygosity	dbSNP	Variant Type	Effect
P01	c.2641delC p.(Leu881Serfs*28)	15	Homozygous	rs61748486	Frameshift	Patojenik
P05	c.3797C>A p.(Pro1266Gln)	15	Heterozygous	rs61749370	Missense	Patojenik
P30	c.3943C>T p.(Arg1315Cys)	20	Heterozygous	rs61749395	Missense	Patojenik
P40	c.1831_1834delins19bp p.(Asp611Cysfs*47)	28	Homozygous	NOVEL	Frameshift	Patojenik
P45	c.5343_5347del p.(Leu1781Phefs*31)	28	Homozygous	-	Frameshift	Patojenik
P52	c.1741G>T p.(Glu581*)	31	Heterozygous	NOVEL	Nonsense	Patojenik

Tablo 1 : Profilaksi alan 8 hastada görülen VWF geni patojenik varyantları.

Patient Code	F8 Gene Variant (NM_000132.3)	Exon Number	Zygosity	dbSNP	Variant Type	Effect
P39	c.5359G>A p.(Glu1787Lys)	15	Homozygous	-	Missense	Pathogenic

Tablo: P39 kodlu hastada görülen F8 patojenik varyantı.

Patient Code	Variants	Exon Number	Zygosity	dbSNP	Variant Type	
P20	GP1BA c.178T>C p.(Tyr60His) (NM_000173.6)	2	Heterozygous	-	Missense	Uncertain Significance
	MMAHC c.217C>T p.Arg73* (NM_015506.2)	2	Heterozygous	rs796051995	Nonsense	Pathogenic (Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria, Cobalamin C Disease) AR Inheritance

Table: P20 kodlu hastaya ait kanama ilişkili olabilecek varyantlar.

Tartışma: VWF geninde saptanan patojenik varyantlar, hastalarda gözlenen kanama fenotipiyle uyumludur. VWF c.2641delC patojenik varyantının, 2013 yılında Türk hasta kohortu ile yapılan bir çalışmada VWD Tip 3 diagnozlu bir hastada ikinci allelede farklı bir delesyon ile birlikte bulunduğu bildirilmiştir [2]. VWF c.3797C>A patojenik varyantı, 2009-2024 yılları arasında birçok çalışmada VWD Tip2/Tip2B hastalarda bildirilmiştir [3-11]. VWF c.3943C>T varyantı 1994-2024 yılları arasında birçok yayında VWD Tip 3 hastalarda bildirilmiştir [12-21]. VWF c.5343_5347del varyantı 2024 yılında ClinVAR veritabanında ilk kez bildirilmiştir fakat henüz bir çalışma içerisinde yayınlanmamıştır. VWF c.1831_1834delins19bp ve c.1741G>T p.(Glu581*) novel varyantları ilk kez bu çalışma içerisinde tespit edilen varyantlardır. Novel olarak tespit edilen bu varyantlar, proteinin beklenmedik bir noktada sonlanmasına neden olan frameshift varyantlar olduğundan ACMG kriterlerine göre patojenik olarak

değerlendirilmektedir ve hastaların semptomlarını açıklayıcı niteliktedir. Ayrıca, VWF geninde patojenik varyant saptanmayan hastalarda F8 veya GP1BA gibi diğer kanama genlerinde varyant saptanması, von Willebrand hastalığının moleküler heterojenitesini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bu durum, özellikle atipik ya da tanıya dirençli vakalarda daha geniş genetik analizlerin yapılmasının gerekliliğini desteklemektedir.

Sonuç: VWD tanılı hastalarda genetik testler tanıya katkı sağlamaktadır. Sadece VWF genine odaklanmak bazı hastalarda tanısal eksikliklere neden olabileceğinden, genetik analizler geniş panel taramalarını içerecek şekilde planlanmalıdır. Bu çalışmada, iki novel varyantın tanımlanması da literatüre katkı sağlamaktadır. VWD hastalarının önemli bir kısmında VWF geninde patojenik mutasyonlar saptanmaktadır. Bulgular bütün olarak incelendiğinde ise, kanama ile ilişkili olarak alternatif genetik etiyolojilere işaretler bulunabildiği görülmektedir ve genetik analizlerin sadece VWF ile sınırlı kalmaması gerektiği vurgulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Baronciani L, Goodeve A, Peyvandi F: **Molecular diagnosis of von Willebrand disease.** Haemophilia 2017, **23**(2):188-197.
2. Hampshire DJ, Abuzenadah AM, Cartwright A, Al-Shammari NS, Coyle RE, Eckert M, Al-Buhairan AM, Messenger SL, Budde U, Gürsel T et al: **Identification and characterisation of mutations associated with von Willebrand disease in a Turkish patient cohort.** Thromb Haemost 2013, **110**(2):264-274.
3. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, Baronciani L, Bucciarelli P, Canciani MT, Pecci A, Lenting PJ, De Groot PG: **Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients.** Blood 2009, **113**(3):526-534.
4. Ahmad F, Jan R, Kannan M, Obser T, Hassan MI, Oyen F, Budde U, Saxena R, Schneppenheim R: **Characterisation of mutations and molecular studies of type 2 von Willebrand disease.** Thromb Haemost 2013, **109**(1):39-46.
5. Capalbo A, Valero RA, Jimenez-Almazan J, Pardo PM, Fabiani M, Jiménez D, Simon C, Rodriguez JM: **Optimizing clinical exome design and parallel gene-testing for recessive genetic conditions in preconception carrier screening: Translational research genomic data from 14,125 exomes.** PLoS Genet 2019, **15**(10):e1008409.
6. Woods AI, Paiva J, Primrose DM, Blanco AN, Sánchez-Luceros A: **Type 2A and 2M von Willebrand Disease: Differences in Phenotypic Parameters According to the Affected Domain by Disease-Causing Variants and Assessment of Pathophysiological Mechanisms.** Semin Thromb Hemost 2021, **47**(7):862-874.
7. van der Schoot V, Haer-Wigman L, Feenstra I, Tammer F, Oerlemans AJM, van Koolwijk MPA, van Agt F, Arens Y, Brunner HG, Vissers L et al: **Lessons learned from unsolicited findings in clinical exome sequencing of 16,482 individuals.** Eur J Hum Genet 2022, **30**(2):170-177.
8. Alzahrani FM, Al Faris AA, Shaikh SS, Hassan FM, Aldossary MA, Al Sultan O, Elhadi N, Alabsi SS, Alsahli M, Bashawri LA et al: **Phenotypic and genotypic (exon 28) characterization of patients diagnosed with von Willebrand disease type 1 in Eastern Saudi Arabia.** J Med Life 2023, **16**(3):428-433.
9. Stefanucci L, Collins J, Sims MC, Barrio-Hernandez I, Sun L, Burren OS, Perfetto L, Bender I, Callahan TJ, Fleming K et al: **The effects of pathogenic and likely pathogenic variants for inherited hemostasis disorders in 140 214 UK Biobank participants.** Blood 2023, **142**(24):2055-2068.
10. Saeidian AH, March ME, Youssefian L, Watson DJ, Bhandari E, Wang X, Zhao X, Owen NM, Strong A, Harr MH et al: **Secondary ACMG and non-ACMG genetic findings in a multiethnic cohort of 16,713 pediatric participants.** Genet Med 2024, **26**(11):101225.
11. Woods AI, Primrose DM, Paiva J, Blanco AN, Alberto MF, Sánchez-Luceros A: **Clinical relevance of genetic variants in the von Willebrand factor according to in-silico methods.** Am J Med Genet A 2024, **194**(3):e63430.

12. Zhang ZP, Blombäck M, Egberg N, Falk G, Anvret M: **Characterization of the von Willebrand factor gene (VWF) in von Willebrand disease type III patients from 24 families of Swedish and Finnish origin.** Genomics 1994, **21**(1):188-193.
13. Robertson JD, Yenson PR, Rand ML, Blanchette VS, Carcao MD, Notley C, Lillicrap D, James PD: **Expanded phenotype-genotype correlations in a pediatric population with type 1 von Willebrand disease.** J Thromb Haemost 2011, **9**(9):1752-1760.
14. Favaloro EJ, Forsyth C, Koutts J: **Distinguishing types 1 and 2M von Willebrand disease.** Int J Lab Hematol 2012, **34**(1):102-105.
15. Starke RD, Paschalaki KE, Dyer CE, Harrison-Lavoie KJ, Cutler JA, McKinnon TA, Millar CM, Cutler DF, Laffan MA, Randi AM: **Cellular and molecular basis of von Willebrand disease: studies on blood outgrowth endothelial cells.** Blood 2013, **121**(14):2773-2784.
16. Liang Q, Qin H, Ding Q, Xie X, Wu R, Wang H, Hu Y, Wang X: **Molecular and clinical profile of VWD in a large cohort of Chinese population: application of next generation sequencing and CNVplex(®) technique.** Thromb Haemost 2017, **117**(8):1534-1548.
17. Elayaperumal S, Fouzia NA, Biswas A, Nair SC, Viswabandya A, George B, Abraham A, Oldenburg J, Edison ES, Srivastava A: **Type-3 von Willebrand disease in India-Clinical spectrum and molecular profile.** Haemophilia 2018, **24**(6):930-940.
18. Downes K, Megy K, Duarte D, Vries M, Gebhart J, Hofer S, Shamardina O, Deevi SVV, Stephens J, Mapeta R et al: **Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders.** Blood 2019, **134**(23):2082-2091.
19. Maas D, Atiq F, Blijlevens NMA, Brons PPT, Krouwel S, Laros-van Gorkom BAP, Leebeek FWG, Nieuwenhuizen L, Schoormans SCM, Simons A et al: **Von Willebrand disease type 2M: Correlation between genotype and phenotype.** J Thromb Haemost 2022, **20**(2):316-327.
20. Sadler B, Christopherson PA, Haller G, Montgomery RR, Di Paola J: **von Willebrand factor antigen levels are associated with burden of rare nonsynonymous variants in the VWF gene.** Blood 2021, **137**(23):3277-3283.
21. Seidizadeh O, Mollica L, Zambarbieri S, Baronciani L, Cairo A, Colpani P, Cozzi G, Pagliari MT, Ciavarella A, Siboni SM et al: **Type 2M/2A von Willebrand disease: a shared phenotype between type 2M and 2A.** Blood Adv 2024, **8**(7):1725-1736.

Hemofili Çocuk ve Gençlere Yönelik Hazırlanan Lisansüstü Tezlerin Bibliyometrik Analizi:

Türkiye Örneği

Rabia Manav¹, Hamide Nur Çevik Özdemir²

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

² Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve Amaç: Hemofili, çocukluk çağında tanılanan, yaşam boyu izlem gerektiren kronik bir hastalıktır. Bu çocukların bakım süreci sadece tıbbi değil, aynı zamanda psikososyal destek ve aile eğitimi gibi hemşirelik uygulamalarını da içermektedir. Pediatri hemşireleri, hemofili tanılı çocukların yaşam kalitesini artırmada önemli bir rol üstlenmektedir. Bu nedenle alanda yapılan lisansüstü tezler, hemşirelik bakımının bilimsel temellere oturtulması açısından önem taşımaktadır. Bu bağlamda araştırma, ülkemizde hemşirelik alanında hemofili çocuklara ve gençlere yönelik hazırlanan lisansüstü tezleri bibliyometrik olarak incelemeyi, alandaki akademik eğilimleri ve gelişimi belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Lisansüstü tezler detaylı olarak incelendikten sonra dahil edilme kriterlerine uyan tezler; yayın yılı, danışman ünvanı, üniversite, anabilim dalı, enstitü, örneklem grubu, örneklem büyüklüğü ve kullanılan araştırma yöntemi gibi değişkenler temelinde analiz edilerek sayısal verilere dönüştürülmüştür. Verilerin yorumlanmasında tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde) kullanılmıştır. Araştırma PRISMA-P 2015 kılavuzuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bulgular ve Sonuç: İncelenen lisansüstü tezler doğrultusunda, en eski çalışmanın 2003, en yeni çalışmanın ise 2023 yılına ait olduğu, tezlerin %50'sinin doçent ünvanına sahip danışmanlar tarafından yürütüldüğü belirlenmiştir. Tezlerin tamamı sağlık bilimleri enstitüsüne bağlı anabilim dallarında gerçekleştirilmiş olup, %83.3'ü Çocuk Sağlığı ve Hemşireliği Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmaların %50'si nicel araştırma desenindedir. Nitel çalışmalarda örneklem sayısı 7-10, nicel çalışmalarda ise 30 ile 100 arasında değişmektedir. Örneklem grubu genellikle hemofili tanısı alan çocuklardan oluşmaktadır. Yapılan nicel çalışmaların veri toplama araçları incelendiğinde tanımlayıcı bilgi formlarına ek olarak ölçeklerin kullanıldığı, nitel çalışmalarda ise yarı yapılandırılmış sorulardan oluştuğu gözlenmektedir. Türkiye'de hemofili ile ilgili lisansüstü tez sayısının sınırlı olduğu ve çalışmaların ağırlıklı olarak nicel araştırma yöntemleriyle gerçekleştirildiği belirlenmiştir. Özellikle pediatri hemşireliği alanında bu konuya yeteri kadar odaklanılmamış olması dikkat çekicidir. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, daha güçlü kanıtlara ulaşmak amacıyla farklı disiplinlerin iş birliğiyle yürütülen ve karma araştırma yöntemlerini içeren tasarımların tercih edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, pediatri, bibliyometrik analiz, hemşire.

1.GİRİŞ

Hemofili, çoğunlukla kalıtsal geçiş gösteren, kanda bulunan pıhtılaşma faktörlerinin az bulunması veya eksik olması sonucu ortaya çıkan ve nadir görülen bir hastalıktır (CDC, 2020). Hemofili A, Faktör VIII eksikliği, Hemofili B ise Faktör IX eksikliği ile karakterizedir. X kromozomuna bağlı resesif geçiş göstermesi nedeniyle hastalık, erkek çocuklarda daha sık görülürken, kız çocukları genellikle taşıyıcıdır (Türk Hematoloji Derneği, 2011). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 500.000 hemofili hastası bulunurken, Türkiye'de bu sayının yaklaşık 7.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (Hay ve ark., 2011).

Hastalığın tanısı genellikle bebeğin hareketlenmeye başlamasıyla ortaya çıkan kazalar, çarpmalar veya sünnet gibi cerrahi müdahaleler sonrasında kanamanın durmaması sonucunda konulur (Türk Hematoloji Derneği, 2011). Tanı sonrası çocukluk dönemi, hastalığın getirdiği sınırlamalar ve eksik

pıhtılaşma faktörünün hastanede uygulanması ile geçer (Srivastava ve ark., 2013). Hastalığın tedavisinde, vücudun üretemediği pıhtılaşma faktörleri intravenöz yolla dışarıdan verilerek replasman yapılmakta olup, bu uygulama genellikle haftada bir ila üç kez tekrarlanmaktadır (Kavaklı, 2020). Bu süreçte hemofili hastaları ve aileleri, damar erişimi sorunları, sık hastane başvuruları, geciken tedavi, eklem kanamaları ve günlük yaşam kısıtlamaları gibi fiziksel ve psikososyal zorluklarla karşılaşmaktadır (Şenol, 2016). Böylece hemofili tanısı, çocuğun ve ailesinin yaşamını zorlaştırmakta; sürekli tedavi ve uzun süreli hastane yatışları aile ve çocuk üzerinde duygusal, sosyal ve ekonomik etkiler yaratmaktadır (Zengin Ersoy ve ark., 2023).

Hemofili hastalarının tedavi süreci, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve hemşireler bu süreçte kritik bir rol üstlenir (Nordic Hemophilia Council, 2024). Pediatri hemşireleri, hemofili hastalarının tedavi yönetimini koordine ederek, aile eğitimini sağlayan, psikososyal destek sunan ve bireysel bakım planları geliştirerek hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu artıran temel sağlık profesyonelleridir (Haemophilia Nursing Care Planning and Management Study Guide, 2024). Ayrıca, pediatri hemşireleri tedavi sürecindeki zorlukları belirleyip hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre bakım planları geliştirerek hemofili tedavisinde yaşam kalitesini ve tedaviye uyumu artıran önemli bir rol üstlenirler (Şenol, 2016; Şahin ve Cingil, 2021).

Bu çalışma, Türkiye’de hemofilik çocuk ve gençlerle yapılan lisansüstü tezlerin bibliyografik yöntemle incelenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışma, hemofilik çocuk ve gençlere yönelik gerçekleştirilmiş akademik araştırmaların (lisansüstü tezlerin) bibliyografik özelliklerinin belirlenmesi ve bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından önem taşımaktadır.

2.YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Modeli

Yapılan çalışma, betimsel araştırma modeli çerçevesinde yürütülmüş olup, literatür taramasına dayalı bibliyografik yöntem kullanılmıştır. Betimsel araştırmalar, mevcut durumu veya olguyu sistematik biçimde ortaya koymayı amaçlayan çalışmalardır (Büyüköztürk ve ark., 2013). Bibliyografik çalışmalar ise, farklı yayınlarda veya kütüphanelerde yer alan, belirli bir konuya, yazara ya da coğrafyaya ilişkin bilgilerin derlenerek belirli ölçütler doğrultusunda düzenlenmesini sağlayan çalışmalardır. Bu tür çalışmalar, bilgiye erişimde araştırmacılara rehberlik etmekte, araştırma sürecini yönlendirmekte ve ait oldukları bilim alanında temel başvuru kaynakları olarak önemli bir rol üstlenmektedir (Tuna, 2017).

Bu araştırmada, Yükseköğretim Kurulu (YÖK) Ulusal Tez Merkezi veri tabanında hemofilik çocuk ve gençlerle ilgili yayımlanan tüm lisansüstü tezler incelenmiştir. Tez taramaları, “hemofili”, “hemofilik çocuk” ve “kanama bozukluğu” anahtar kelimeleri kullanılarak 1-30 Haziran 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Tarama sürecinde herhangi bir yıl sınırlaması uygulanmamıştır.

Tezlerin araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- Türkiye’de yaşayan hemofilik çocuk ve gençleri konu alan lisansüstü tez olması,
- Türkçe olarak yayımlanmış ve tam metin erişilebilir durumda bulunması,

- Başlık, özet ve anahtar kelimelerinde “hemofili”, “hemofilik çocuk” veya “kanama bozukluğu” ifadelerinin yer alması
- Pediatri hemşireliği alanında yayınlanmış olması şeklinde belirlenmiştir.

Dışlanma kriterleri ise;

- İngilizce olarak yayımlanmış tezler,
- Farklı ülkelerde yaşayan hemofilik bireylere yönelik hazırlanmış çalışmalar
- Tarama yapılan tarihlerde erişime kapalı olan (tam metnine ulaşılamayan) veya veri tabanında yayımlanmayan tezler olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaların özetleri incelenip detaylandırıldıktan sonra, dahil edilme kriterlerini karşılayan tezler kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. İncelenen tezlere ilişkin “yayın yılı, tez türü, üniversite, enstitü, anabilim dalı, araştırma yöntemi, örneklem grubu ve sayısı, veri toplama araçları ile çalışma konusu” bilgileri derlenerek, özet tablo halinde Ek-1’de sunulmuştur.

2.2. Verilerin Analizi

Araştırma kapsamına alınan lisansüstü tezlerin içerikleri incelenerek ilgili veriler (yayın yılı, tez türü, üniversite, enstitü, anabilim dalı, araştırma yöntemi, örneklem özellikleri, veri toplama araçları vb.) kodlanmış ve nicel verilere dönüştürülmüştür. Elde edilen veriler, SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiş; betimsel istatistik yöntemlerinden frekans ve yüzde dağılımları hesaplanarak yorumlanmıştır.

3.BULGULAR

“Hemofili”, “hemofilik çocuk” ve “kanama bozukluğu” anahtar kelimeleri kullanılarak gerçekleştirilen literatür taraması sonucunda, YÖK Ulusal Tez Merkezi veri tabanında toplam 102 lisansüstü tez tespit edilmiştir. Hemşirelik alanı dışındaki (biyoloji, diş hekimliği, tıpta uzmanlık, fizik tedavi ve rehabilitasyon vb.) disiplinlerde yürütülen tezler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Hemşirelik alanında yer alan tezler incelendiğinde, iç hastalıkları hemşireliği anabilim dalında hazırlanan iki tez de kapsam dışı bırakılarak yalnızca pediatri hemşireliği alanında yapılmış tezler değerlendirmeye alınmıştır. Bu doğrultuda, araştırma kapsamında toplam altı lisansüstü tez analiz edilmiştir.

Tablo-1 incelendiğinde, hemofilik çocuk ve gençlere yönelik lisansüstü tezlerin tamamının yüksek lisans tezi olduğu görülmüştür. Tezlerin ilk olarak 2003 yılında yayınladığı belirlenmiştir. Çalışmaların tamamının devlet üniversitelerine bağlı enstitülerde yürütüldüğü belirlenmiştir. Tezlerin tamamı Sağlık Bilimleri Enstitüsü bünyesinde yürütülmüştür. Danışman unvanlarına göre dağılım incelendiğinde, tezlerin %50’sinin doçent, %33,3’ünün profesör, %16,7’sinin ise doktor öğretim üyesi unvanına sahip akademisyenler danışmanlığında tamamlandığı görülmüştür.

Araştırma türleri açısından bakıldığında, tezlerin %50’sinin nicel, %50’sinin ise nitel araştırma deseninde olduğu görülmektedir. Nitel araştırmalarda örneklem büyüklükleri 7–10 kişi arasında değişirken, nicel çalışmalarda bu sayı 30 ile 100 arasında değişmektedir. Örneklem gruplarının büyük çoğunluğunu hemofili tanısı almış çocuklar oluşturmuştur. Nicel çalışmaların %66,6’sında veri toplama

aracı olarak tanımlayıcı bilgi formlarının yanı sıra çeşitli ölçeklerin kullanıldığı, nitel çalışmalarda ise yarı yapılandırılmış görüşme formlarının tercih edildiği belirlenmiştir.

Tezlerin konu başlıklarına göre dağılımı incelendiğinde, çalışmaların çoğunun hemofili tanılı çocukların yaşam kalitesi, tedaviye uyum, aile eğitimi ve psikososyal destek konularına odaklandığı saptanmıştır.

Tablo 1: Lisansüstü Tezlerin Değişkenlere Göre Dağılımı (n=6)

Değişkenler	n	%
Tezin Türü		
Yüksek Lisans	6	100
Tezin Araştırma Tipi		
Nitel	3	50
Nitel	3	50
Örneklem Grubu		
Çocuklar ve gençler	5	83.3
Ebeveynler	1	16.7
Örneklem Sayısı		
7–10 kişi	2	33.4
30–50 kişi	2	33.4
51–100 kişi	2	33.4
Çalışma Konuları		
Yaşam kalitesi	2	33.4
Tedaviye uyum	1	16.7
Aile eğitimi	1	16.7
Psikososyal destek	2	33.4

3.1. Çalışmanın Sınırlılıkları

Tam metnine erişilemeyen ve İngilizce olarak hazırlanmış lisansüstü tezlerin araştırma kapsamına alınamaması, taramanın yalnızca “hemofili”, “hemofilik çocuk” ve “kanama bozukluğu” anahtar kelimeleri ile sınırlandırılması, ayrıca sadece Türkiye’de yürütülmüş ve pediatri hemşireliği alanında hazırlanmış tezlerin incelenmesi, çalışmanın başlıca sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, Türkiye’de hemofilik çocuk ve gençlere yönelik hazırlanmış lisansüstü tezler incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, hemofili konulu lisansüstü tezlerin tamamının yüksek lisans düzeyinde yapıldığı görülmektedir. Bu durum, ülkemizde hemşirelik alanındaki doktora programlarının sayıca sınırlı olmasından ve hemofili konusunun doktora düzeyinde yeterince ele alınmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Pediatri hemşireliği alanında doktora programlarının sayısının artırılması, hemofilik çocuk ve gençlere yönelik araştırma konularının doktora düzeyinde teşvik edilmesi ve desteklenmesi, bu alanda yapılacak çalışmaların niteliğini ve bilimsel derinliğini artırabilir.

Çalışma sonucunda, hemofilik çocuk ve gençleri konu alan lisansüstü tez çalışmalarının 2003 yılında başladığı, özellikle 2019 yılından itibaren belirgin bir artış gösterdiği ve en güncel çalışmanın 2023 yılında yayımlandığı görülmüştür. Araştırma sonuçlarına göre, hemofili konulu lisansüstü tezlerin

tamamının devlet üniversitelerinde yürütüldüğü belirlenmiştir. Bu durum, ülkemizde devlet üniversitelerinin sayıca vakıf üniversitelerinden fazla olması ve pediatri hemşireliği programlarının çoğunlukla devlet üniversiteleri bünyesinde bulunması ile açıklanabilir.

Yapılan çalışmalar hemofilik çocukların yaşam kalitesi, tedaviye uyum, aile eğitimi ve psikososyal destek ihtiyaçları gibi konulara odaklanmakta ve bu durum, bakım hizmetlerinin güçlendirilmesi açısından önemli bilgiler sunmaktadır. Hemofili, nadir görülen ve yaşam boyu izlem gerektiren kronik bir hastalık olup, bakım süreci hem tıbbi hem de psikososyal açıdan zorluklar içermektedir (Şenol, 2016). Bu nedenle, hemofili ile ilgili çalışmalar araştırmalarda özellikle hemofilik çocukların bakım ve destek gereksinimlerini anlamak açısından önem taşımaktadır. Tezlerin yarısı nicel, yarısı nitel araştırma desenindedir. Bu durum, pediatri hemşireliğinde hem ölçülebilir verilerle bakımın değerlendirilmesi hem de hemofilik çocuklar ve ailelerinin deneyimlerinin anlaşılması ihtiyacını göstermektedir. Karma araştırma desenleri, bu iki yaklaşımı bir araya getirerek alandaki boşlukları doldurabilir.

Konu başlıkları incelendiğinde, en çok yaşam kalitesi, tedaviye uyum ve psikososyal destek konularının ele alındığı; hemofili yönetiminde multidisipliner yaklaşım, aile danışmanlığı ve toplumsal farkındalık gibi alanların ise görece az çalışıldığı görülmüştür. Bu alanlarda yapılacak lisansüstü tezlerin artırılması, hemofilik çocukların sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi ve bakım sürecinin bütüncül olarak ele alınmasına katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak; ülkemizde hemofilik çocuk ve gençler konulu lisansüstü tezler çalışma kriterlerine ve bibliyometrik özelliklere uygun olarak incelenmiştir. Lisansüstü düzeyde hemofili konulu çalışmaların yapılması, pediatri hemşireliği alanındaki uzmanlığın gelişmesine ve alanda üretilen bilginin artmasına katkı sağlayacaktır. Bu çalışmanın, hemofilik çocuklar konusunda gelecekte yapılacak araştırmalarda alan taraması yapmak isteyen araştırmacılar için rehber niteliğinde olacağı düşünülmektedir. Hemofilik çocuk ve gençler üzerine yapılacak gelecekteki çalışmaların; doktora düzeyinde, daha geniş örneklem gruplarıyla, çocukların sağlık, eğitim ve psikososyal yönlerini bütüncül şekilde ele alan konulara odaklanması ve karma araştırma yöntemleri kullanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Büyüköztürk, Ş., Çakmak, E. K., Akgün, Ö. E., Karadeniz, Ş., & Demirel, F. (2013). Bilimsel araştırma yöntemleri. Ankara: Pegem Akademi.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020, July 17). What is haemophilia? U.S. Department of Health & Human Services. Retrieved August 13, 2025, from <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html#:~:text=Hemophilia%20is%20usually%20an%20inherited,can%20help%20to%20stop%20bleeding>
- Hay, C. R., Palmer, B., Chalmers, E., Liesner, R., Maclean, R., Rangarajan, S., Williams, M., & Collins, P. W. (2011). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. Blood. Advance online publication. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-308668>
- Kavaklı, K. (2020). 2020 yılı sonuna yaklaşırken hemofili tedavisinde güncel gelişmeler. Hemofili Federasyonu. <https://www.hemofilifederasyonu.org/2020-yili-sonuna-yaklasirken-hemofili-tedavisinde-guncel-gelistmeler#:~:text=%C3%96rne%C4%9Fin%20haftada%203%20kez%20F8,g%C3%BCn%20de%201%20kullan%C4%B1lma%20avantaj%C4%B1%20olacakt%C4%B1r>

- Nordic Hemophilia Council. (2024). Hemophilia Guidelines – 15 The role of the nurse. <https://guidelines.nordhemophilia.org/hemophilia/15Nurse.html>
- Srivastava, A., Brewer, A., Mauser-Bunschoten, E., Key, N., Kitchen, S., & Linas, A. (2013). Guidelines for the management of hemophilia. *Hemophilia*, 19(1), 47–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
- Şahin, S., & Cingil, D. (2021). Hematoloji hastalarına bakım verenlerin yaşam kalitesi ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 24(4), 503–511.
- Şenol, S. (2016). The implementation of the treatment and care principles in hemophiliac child. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nursing-Special Topics*, 2(2), 8–14.
- Tuna, A. (2017). Müzik bibliyografyası bağlamında 2000-2017 yılları arasında yapılmış lisansüstü tezler ve yöntemleri. *Ege Üniversitesi Devlet Türk Musikisi Konservatuvarı Dergisi*, (11), 125–134.
- Türk Hematoloji Derneği. (2011). Türk Hematoloji Derneği tanı ve tedavi kılavuzu.
- Haemophilia Nursing Care Planning and Management Study Guide. (2024). Nurseslabs. <https://nurseslabs.com/hemophilia/>
- Zengin Ersoy, G., Ertekin, M., & Dikme, G. (2023). Hemophilia caregiver burden in a low socioeconomic region of Turkey. *Turkish Archives of Pediatrics*, 58(6), 61

22nd INTERNATIONAL HEMOPHILIA CONGRESS OF TÜRKİYE
6-8 SEPTEMBER 2025, ISTANBUL UNIVERSITY



Özet Sözlü Sunumlar

Oral Abstracts

Content Analysis of YouTube™ Videos in the Context of Haemophilia

Seda Ardahan Sevgili¹, Hamide Nur Çevik Özdemir², Selmin Şenol³

¹Ege University Faculty of Nursing, Paediatric Nursing Department

²Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Health Sciences, Paediatric Nursing Department

³Federation of Haemophilia Associations

Introduction and purpose: Haemophilia is an X-linked recessive disorder caused by a congenital deficiency or absence of a clotting factor, which carries a risk of life-threatening complications and is a lifelong bleeding/clotting disorder. It is critically important for parents of children diagnosed with haemophilia to have access to accurate information and to be educated about disease management to prevent complications and ensure compliance with treatment. Today, online video sharing platforms play an important role in accessing information, and YouTube™ is one of the most frequently used sources among these platforms. However, the accuracy and quality of YouTube™ videos can vary, and reliability issues may arise for users. Our study aimed to evaluate the visual and physical quality of videos related to the education of children diagnosed with haemophilia and their parents on the YouTube™ video platform, assess the information content, and contribute to the literature.

Materials and Methods: The study searched YouTube, an online video sharing and social media platform, using the keywords 'haemophilia,' 'patient education,' and 'children' on 15 July 2025. The videos were filtered according to their 'relevance level.' The first 50 English-language videos, aimed at informing parents/children verbally and/or in writing, were included in the study. The researchers recorded the date the videos were uploaded to YouTube, their duration (in minutes), the number of views, likes, and comments, the source of the video, and the country of origin, among other details. The 'Patient Education Materials Assessment Tool (PEMAT-A/V)' was used for the visual-auditory evaluation of the videos, and the Global Quality Scale was used to assess the quality of the videos.

Results and Conclusion: Descriptive statistical data such as the average duration of the videos included in the study, the number of views, likes and comments were reported. Differences between the source distribution of the videos (health organisations, official institutions, individual users, etc.) and content quality were analysed. Comprehensibility and applicability scores were determined using the PEMAT-A/V scale, and Global Quality Scale average scores were calculated. Based on the findings, most of the videos available on YouTube™ were analysed in terms of information quality, and recommendations were made.

Keywords: child, haemophilia, nursing, video content analysis

Analysis of Hemophilia-Themed Civil Society Organizations' "Web" Sites in the Context of Dialogical Communication

Hamide Nur Çevik Özdemir¹, Seda Ardahan Sevgili², Selmin Şenol³

¹Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Health Sciences

²Ege University Faculty of Nursing

³Federation of Hemophilia Societies

Introduction and purpose: The internet plays a crucial role in sharing and accessing information. To meet today's growing need for information, many public and private institutions create websites for their users. Through these sites, institutions can effectively communicate various information and messages to their target audiences. Civil society organizations also use websites as a communication tool to adapt to these changes and reach the audiences they serve. These websites also facilitate dialogue between institutions and stakeholders. The purpose of this study is to explore how websites belonging to civil society organizations operating in the hemophilia field in Türkiye are used for event and promotional purposes in terms of their functional and presentational characteristics, and to evaluate their dialogic communication relationships with their stakeholders.

Materials and Methods: This study examined the websites of Hemophilia Associations operating in Türkiye. Nine associations with active websites were included in the study. Given the dynamic nature of websites, each site was visited once. After making the necessary markings on the developed evaluation form, the researchers evaluated the websites using content analysis. To ensure data security, the analyses were conducted using the same researcher and the same computer. The websites were examined based on the dialogic communication principles developed by Kent and Taylor (1998).

Results and Conclusion: The websites of hemophilia associations in our country vary in terms of functionality and presentation. Some websites demonstrate adequacy in terms of functionality, including information transfer, internal communication networks, and participatory functions. The presentational evaluation revealed that while some websites possess certain features in terms of visuality, accessibility, and navigability, they lack sufficient timeliness. Furthermore, the majority of the websites examined heavily implemented dialogic communication principles in technical and design aspects. It was determined that their dialogic communication capacity, in terms of establishing positive relationships and a dialogue network with their target stakeholders, was low. As a result of the evaluation conducted using an analysis and scoring system, hemophilia association websites generally fail to meet the required criteria effectively. Communication with the associations' stakeholders and target audiences is limited. It is recommended that civil society organizations structure their websites to enhance their capacity for dialogic relationships and adopt user-friendly designs.

Keywords: Association, Civil society, Dialogic communication, Hemophilia, Web

Transformations and Adaptation in Hemophilia

Selmin Şenol¹, Raziye Işım², Emine Gökçe², Ruçhan Özdemir², Fadime Yaşlı², Nuray Aydoğmuş²,
Şükrü Çelen², Kaan Kavaklı²

¹Federation of Hemophilia Societies

²Ege University

Introduction and purpose: Hemophilia is a genetic bleeding disorder characterized by a deficiency or absence of clotting factors, creating a risk of bleeding. This chronic disease requires meticulous treatment and care, especially during childhood. Intravenous administration of the missing clotting factor was considered the fundamental principle in the treatment approach years ago. Advances in current medical technology have created a new comfort zone, moving the treatment to subcutaneous factor administration. However, the confidence created by the familiarity of past experiences has also led to hesitations about switching to the current subcutaneous factor administration. This study examines the adaptation problems experienced by a 15-year-old adolescent diagnosed with hemophilia who has been administering his own factor through prophylactic treatment for ten years, and the proposed solutions to these problems during the transition to the new subcutaneous factor administration.

Materials and Methods: This study is a case report of a 15-year-old hemophilic teenager's transition to a new treatment method.

Results and Conclusion: For an adolescent who has received intravenous factor therapy for ten years, this procedure has become an integral part of his life. The habits acquired and the difficulties experienced during this process can be compared to the following problems when transitioning to a new treatment method: Intravenous Access Phobia and Pain Perception, Social and Psychological Effects, Adherence to the Treatment Routine, Learned Helplessness. Adaptation problems experienced when transitioning to subcutaneous factor application include: Feeling of Loss of Control, Difficulty Learning the Application Technique, Fear of Side Effects, Lack of Confidence, Peer Pressure and Social Acceptance. Solution Suggestions: A Roadmap for a Successful Transition: To ensure a successful transition to subcutaneous factor application, it is necessary to adopt a multifaceted approach. The psychological and practical needs of both the patient and the family should be considered during this process: Comprehensive Information and Education, Psychological Support and Counseling, Gradual Transition and Individualized Approach, Ease of Implementation and Comfort, Continuous Monitoring and Support. Ultimately, comprehensive education, psychological support, individualized approaches, and continuous monitoring are vital for the successful management of this process. With the collaboration of healthcare professionals and the family, the adolescent will be able to easily adapt to this new treatment and lead a more independent life.

Keywords: Hemophilia, adolescent, treatment compliance, healthcare team

Can an Artificial Intelligence Chatbot Be Used as an Information Source for Pediatric Hemophilia Patients and Their Caregivers?

Hamide Nur Çevik Özdemir¹, Seda Ardahan Sevgili², Selmin Şenol³, Mehmet Can Uğur⁴

¹Afyonkarahisar Health Sciences University

²Ege University

³Federation of Hemophilia Societies

⁴İzmir Tepecik Training and Research Hospital

Introduction and purpose: The use of AI-based chatbots as accessible health information sources is increasing daily. Increasing the knowledge and awareness of pediatric hemophilia patients and their caregivers is a fundamental goal of care. While guidelines and brochures are used for this purpose, easily accessible, technology-based resources are also needed. This study aims to evaluate the ChatGPT chatbot's potential as an information source for patients and caregivers in pediatric hemophilia care management and to assess the accuracy, relevance, and safety of its output content.

Materials and Methods: This study used the freely available ChatGPT (3.5) interface. The research team developed a set of questions related to the care management of pediatric hemophilia patients, based on guidelines and educational brochures. These questions covered common situations encountered by both children and caregivers (bleeding management, self-infusion, prophylaxis, physical activity, emergency intervention, etc.). Questions were entered into ChatGPT version 3.5 and queried on two separate days from different accounts and computers to prevent the software from memorizing user-dependent responses. The initial output of each question was saved and compiled in an Excel file. The resulting responses were independently evaluated by field experts using thematic content analysis for accuracy, understandability, language simplicity, and reliability.

Results and Conclusion: ChatGPT-3.5's responses to most questions were generally found to be consistent with scientific knowledge, clear, and understandable. Because the language used did not contain dense technical terms, it was suitable for users of all educational levels. The itemized presentation of responses, particularly to questions related to practical applications, and the support of examples increased fluency and comprehensibility. Furthermore, the emphasis on potential risks, follow-up, and monitoring in the responses were considered important outcomes. Ambiguous and repetitive statements in some responses, lack of individualized care guidance, and uncertainty in making critical care decisions were significant limitations of the application. The ChatGPT-3.5 chatbot can produce accurate and useful information for pediatric hemophilia patients and their caregivers who need basic information. It can be considered an easily accessible and practical resource. However, it should be noted that it is limited in providing individualized medical care recommendations and cannot replace expert guidance.

Keywords: artificial intelligence, caregiver, ChatGPT, Pediatric Hemophilia, source of information

The Role of Wearable Devices in the Monitoring and Care of Individuals with Hemophilia

Hamide Nur Çevik Özdemir¹, Rabia Manav¹

¹Afyonkarahisar Health Sciences University

Introduction and purpose: Wearable health devices, in particular, are vital in chronic disease management because they offer real-time data collection, continuous monitoring, and personalized care. In conditions requiring regular infusion and bleeding monitoring, such as hemophilia, these devices not only increase patient safety but also improve treatment management. The primary objective of this review is to evaluate the effects of wearable devices used in hemophilia patients on disease monitoring, treatment adherence, and quality of life. In this context, the potential benefits of these devices for both patients and healthcare professionals from the perspective of protocols and clinical applications are discussed.

Materials and Methods: This review is based on recent studies evaluating the effects of wearable devices on patients with hemophilia. We first searched international PubMed, clinical databases, and academic resources for studies involving hemophilia-specific wearable devices.

Results and Conclusion: In recent years, research into the treatment and care of patients with hemophilia through technology-enabled health interventions has increased significantly. These studies demonstrate the potential of wearable devices such as florio® HAEMO, IoT-based systems, the myPROBE app, and commercial fitness trackers in hemophilia care. Heart rate, sleep quality, and step count data tracked through devices like Fitbit have been correlated with clinical parameters such as bleeding frequency, pain level, and joint capacity when used in conjunction with ePRO apps. Furthermore, quality of life and patient reports recorded through the myPROBE app have shown significant improvements in patient satisfaction and treatment adherence. In conclusion, wearable health devices have the potential to transform care processes by increasing patient engagement and real-time monitoring in chronic disease management. Wearable devices can be integrated into education, treatment adherence, activity tracking, and data-based clinical decision-making processes in hemophilia care.

Keywords: artificial intelligence, Care, Follow-up, Hemophilia, Wearable device

Hemophilia and Digital Communication: Visibility on Instagram

Canan Sümeyra Özyurt¹, Serra Sezgin², Mehmet Can Uğur³

¹Asst. Prof. Dr., Kütahya Health Sciences University, Faculty Of Health Sciences, Department Of Nursing,
Department Of Child Health And Disease Nursing

²Asst. Prof. Dr., Ankara Science University, Department Of New Media And Communication,

³Assoc. Prof. Dr., Health Sciences University, Izmir Tepecik Training And Research Hospital, Department
Of Hematology

Introduction and purpose: With the advancement of technology, non-governmental organizations (NGOs) have increasingly adopted social media as an effective communication tool. Social media plays a significant role in shaping public perception, and active engagement of NGOs on these platforms has become a necessity. In the context of digital communication, social media also serves as a powerful medium for fostering a sense of community, particularly in the case of chronic illnesses such as hemophilia. This study aims to raise awareness about hemophilia, a rare disease, by examining the Instagram posts of hemophilia federations and associations in Turkey, the United States, and India. The content was analyzed comparatively in terms of thematic focus, communication style, and level of engagement.

Materials and Methods: The Instagram posts shared by the Turkish Hemophilia Federation, the Turkish Hemophilia Association, the National Hemophilia Foundation (USA), and the Hemophilia Federation India between June 22, 2022, and July 18, 2025, were analyzed using content analysis methodology.

Results and Conclusion: A total of six main themes were identified from the analyzed Instagram accounts: celebration of special days, awareness campaigns, educational activities, health policy and advocacy, crisis and disaster response, and social events with a family-centered focus. In Turkey, the posts primarily consist of celebrations, events, and informative content, with an emphasis on visuals and announcements. In the United States, storytelling, guide materials, hemophilia-specific magazines, political calls to action, live broadcasts, infographics, and personal experience sharing are more prominent. In India, the content is largely centered on official announcements, meeting and award updates, and visuals of awareness and informational booklets. The research findings reveal that digital health communication strategies related to hemophilia vary thematically and strategically across countries. In Turkey, visually driven and announcement-based informational content is predominant, whereas in the United States, narrative-based communication, user experiences, and advocacy efforts are more prominent. In India, a more institutional and formal communication approach is adopted. These differences indicate that the use of digital platforms for hemophilia communication is shaped by cultural, organizational, and communicative factors.

Keywords: Hemophilia, Social Media, Health Communication, Non-Governmental Organizations, Public Awareness

**First-Month Results of the Effects of Emicizumab Treatment on Bleeding Episodes in Children
With Hemophilia A: A Pilot Study**

Tuğba Gönen¹, Yavuz Yakut¹, Ayşe Ceyda Ören², Sinan Akbayram²

¹Hasan Kalyoncu University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation

²Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology

Introduction and purpose: Hemophilia is a rare inherited bleeding disorder caused by a deficiency of coagulation factor VIII or IX and is clinically characterized by hemarthrosis and hematomas. Treatment approaches are generally divided into the management of acute bleeding episodes and prophylactic therapy. Emicizumab, non-factor therapy developed in recent years, is administered subcutaneously and offers dosing flexibility ranging from daily to monthly. Its ease of administration, reduced need for intravenous infusions, and potential to improve physical activity contribute to better control and prevention of bleeding episodes.

Materials and Methods: The study included 12 right-handed pediatric patients diagnosed with Hemophilia A, with factor levels $\leq 1\%$, who were followed at the Pediatric Hematology Clinic of Gaziantep University. Written informed consent was obtained from the parents of all participants. According to the emicizumab treatment protocol, the children were evaluated at the initiation of therapy and after the first four loading doses. During the general clinical assessment, information was recorded regarding age, height, weight, BMI, factor levels, presence of inhibitors, history of the most recent muscle or joint bleeding episodes, presence of target joints, and frequency of bleeding. Following the initial assessment, the physician provided the parents with detailed information about the content of the subcutaneous treatment and the administration of the first four loading doses. Subsequently, the children were invited for a clinical follow-up to evaluate bleeding episodes after the first month of emicizumab treatment.

Results and Conclusion: Among the 12 inhibitor-negative patients included in the study, with a mean age of 10.16 ± 3.26 years, 8 had target joint involvement. Before starting treatment, 66.7% (8 of 12) of the patients had experienced bleeding episodes (primarily knee and elbow hemarthrosis) within the prior month. After one month of emicizumab treatment, this rate decreased to 16.6%. Notably, both bleeding episodes were trauma-related and were managed with factor replacement. Overall, a 70% reduction in bleeding frequency was observed during the first month of treatment. These initial findings suggest that emicizumab therapy may significantly reduce bleeding episodes and improved musculoskeletal health. Future follow-ups at three and six months will focus on evaluating its effects on pain, joint health, physical function, balance, and quality of life.

Keywords: emicizumab, hemarthrosis, hematoma, Hemophilia



Poster Sunumlar

Poster Abstracts

Evaluation of Quality of Life and Psychological Components in Patients with Severe Hemophilia A-B and Type 3 Vw

Mehmet Orhan Ayyıldız¹, Abdullah Karakuş¹, Mehmet Dilgeş İlhan¹¹Dicle university
Mehmet Dilgeş İlhan / Dicle university

Introduction and purpose: This study aimed to evaluate the quality of life and psychological status in patients with severe hemophilia A-B and type 3 von Willebrand disease

Materials and Methods: The study was conducted by contacting patients with severe hemophilia A-B and type 3 von Willebrand disease who presented to the hematology inpatient unit and outpatient clinics of Dicle University Hospital. A total of 79 patients were surveyed. The "Hospital Anxiety and Depression Scale" and the hemophilia-specific "Haem-A-QoL questionnaire" were used.

Results and Conclusion: According to the obtained results, the mean age of the patients was determined to be 29.78 ± 8.70 years. It was found that 15.2% of the patients were under the age of 21, 45.6% were between 21 and 30, 26.6% were between 31 and 40, and 12.7% were over the age of 40. No significant difference was found between the distribution of anxiety and depression status according to age groups. It was observed that the "Work/School" subscale scores of patients under 21 were lower than those in the 31–40 age group. Based on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) assessment, 24.1% of the participants were found to be anxious and 45.6% were found to be depressive. Unemployed patients had higher anxiety and depression scores compared to employed ones. Furthermore, in the Haem-A-QoL questionnaire, unemployed individuals had higher scores in the subscales of physical health, feelings, work/school, future, and family planning. Patients who were diagnosed due to bleeding had higher anxiety, depression, and quality of life scores compared to those diagnosed based on family history. Patients with joint bleeding were found to have a poorer quality of life compared to those without. When quality of life subdimensions were evaluated according to patients' anxiety and depression status, a significant relationship was found between psychological status and quality of life. All these findings indicate that individuals with hemophilia should be supported not only from a hematological perspective, but also in psychological, social, occupational, and physical aspects. In this context, a multidisciplinary approach should be adopted in hemophilia treatment centers, and teams consisting of professionals specialized in different fields should be actively involved in the treatment process.

Keywords: hemophilia, von willebrand disease, depression, anxiety, quality of life

A Rare Case in Severe Hemophilia A: A Patient Diagnosed at the Age of 10

Çağrı Berhan Kurdu¹, Sultan Okur Acar¹, Şebnem Yılmaz¹, Özlem Tüfekçi Gürocak¹, Hale Ören¹

¹Dokuz Eylul University

Introduction and purpose: Bleeding symptoms in severe hemophilia A usually appear after six months of age, and delayed diagnosis is uncommon. Here, we present a case of a 10-year-old boy diagnosed with severe hemophilia A, and discuss the possible factors contributing to the diagnostic delay.

Materials and Methods: A 10-year-old male patient under follow-up with a diagnosis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) was referred to our clinic from the pediatric rheumatology outpatient department due to progressively increasing pain and limited range of motion in the left knee following trauma. The left knee joint appeared swollen and was painful on palpation and during joint movement (Figure 1). His medical history revealed that he had experienced significant bleeding following circumcision at 6 months of age and was referred to a tertiary center. At that center, a prolonged aPTT was detected, and pediatric hematology consultation was recommended. However, the family refused further evaluation and left the hospital, as documented in the patient's records. At presentation, aPTT was 77.1 seconds, and a mixing study showed correction. Factor VIII levels were found to be below 0.3% in two separate laboratories. Following diagnosis, the patient was treated with extended half-life recombinant factor VIII for three weeks, resulting in near-complete resolution of symptoms and restoration of mobility. He was then placed on a prophylactic regimen of extended half-life recombinant factor VIII at a dose of 40 IU/kg three times a week. Due to the family's previously defensive attitude and anticipated better compliance, prophylaxis was switched to Emicizumab. At the time Emicizumab treatment was initiated, the patient's clinical findings had fully resolved (Figure 2).

Figure 1



Figure 2



Results and Conclusion: Despite the presence of bleeding symptoms and the physician's suspicion of hemophilia, the family's refusal of further evaluation led to a delayed diagnosis. Possible contributing factors include denial, minimization of symptoms, avoidance of medical intervention, or cultural and religious beliefs. Additionally, around 10–15% of severe hemophilia A cases may present with milder bleeding patterns, influenced by genetic mutations, coexisting prothrombotic conditions, or individual lifestyle and physical factors. Although rare, severe hemophilia A can be diagnosed beyond infancy and should be considered even in older children with suggestive clinical findings.

Keywords: Hemophilia A, delayed diagnosis, parental behavior

Surgical Intervention in Von Willebrand Disease: Five Cases

Mehmet Can Uğur¹, Nanişe Gizem Fener¹, Eray Arslan²

¹University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital, Hematology Clinic

²Izmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital, Hematology Clinic

Introduction and purpose: Von Willebrand disease (VWD) is the most common hereditary bleeding disorder. Quantitative von Willebrand factor (vWF) deficiency is defined as Type 1 and Type 3, while qualitative deficiency is defined as Type 2 vWD. Surgical interventions in vWD require different approaches for hemostatic management. In this study, we aimed to present the treatments and results of different surgical procedures applied in the hemostatic management of 5 patients with vWD.

Materials and Methods: Demographic information, clinical features, type of surgical procedure, treatments and doses given to patients diagnosed with von Willebrand disease who underwent major and minor surgical procedures between 2022 and 2025 were retrospectively scanned from patient files.

Results and Conclusion: Information on the patient's age, factor levels, and surgical procedures is summarized in Table 1. Treatment doses, durations, and treatment outcomes are summarized in Table 2. The mean age of the 4 female and 1 male patients was 37.6 years (26-51 years). Preoperative vWF replacement doses ranged from 2400 to 4800 IU, with a mean of 54.1 IU/kg. Maintenance therapy was administered for 0–5 days, and no additional doses were required except after rhinoplasty. Desmopressin was not administered to any patient. All patients received tranexamic acid at a dose of 500 mg/day 3 times a day, starting 24 hours preoperatively. Low molecular weight heparin (LMWH) was administered only to the patient undergoing breast cancer surgery for deep vein thrombosis prophylaxis. No patient required blood transfusion, and no complications were observed.

Keywords: AVM embolization, Cholecystectomy, Rhinoplasty, vWD

Bleeding Management with Haemocomplettan P in Adult Patients Diagnosed with Hypofibrinogenemia: 2 Cases

Mehmet Can Uğur¹, Güler Kurt², Naniş Gizem Fener¹

¹Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Hematology Clinic

²Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Internal Medicine Clinic

Introduction and purpose: Hereditary fibrinogen disorders are a broad group of coagulation disorders characterized by quantitative and qualitative abnormalities in circulating fibrinogen. Severe hypofibrinogenemia is defined as a fibrinogen level below 50 mg/dl, moderate hypofibrinogenemia between 50 and 100 mg/dl, and mild hypofibrinogenemia between 100 and 150 mg/dl. Clinical findings generally correlate with the fibrinogen level. This case report presents the management of acute bleeding episodes in two patients with severe hypofibrinogenemia: one with a central nervous system hemorrhage and one with an intra-articular hemorrhage.

Materials and Methods: Case report

Results and Conclusion: Case 1: A 24-year-old female patient with known hypofibrinogenemia and a history of intermittent fibrinogen replacement therapy presented with a headache lasting 4 days. Her vital signs and neurological examination were normal. Laboratory findings revealed an unmeasurable fibrinogen level. The patient was admitted to the hospital with a computed tomography scan showing a left subdural hematoma measuring 2.5 cm in width and a 1 cm shift to the right in the midline. After receiving a total of 6 units of cryoprecipitate and 4 g of Haemocomplettan P on day 1, the patient underwent surgery with fibrinogen levels exceeding 150 mg/dl. She was discharged on day 15 of her hospitalization and is being followed with 2 g of Haemocomplettan P as a secondary prophylaxis. Case 2: A 26-year-old male patient with known hypofibrinogenemia and no previous history of fibrinogen replacement therapy presented with pain and swelling in his left knee. On physical examination, his left knee was flexed at 30-45°, swollen, and painful. Laboratory findings revealed a fibrinogen level too low to be measured. Ultrasonography revealed mild fluid increase in the knee joint, which was interpreted as hemorrhage. The patient was admitted to the hospital, and fibrinogen replacement therapy was initiated. On the third day of admission, his symptoms completely resolved, and he was discharged with treatment planned as needed. Conclusion: Primary prophylaxis is not recommended in patients with hypofibrinogenemia, but secondary prophylaxis is necessary in patients with a history of life-threatening bleeding. While fresh frozen plasma or cryoprecipitate are among the treatment options for prophylaxis, virally inactivated fibrinogen concentrate should be the first choice.

Keywords: central nervous system hemorrhage, Haemocomplettan P, HYPOFIBRINOGENEMIA

**Intrathecal Treatment with Fresh Frozen Plasma Replacement in a Patient Who Developed
Acquired Factor VIII Deficiency During Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment**

Davut Albayrak¹

¹Medicalpark Samsun Hospital

Introduction and purpose: We observe prolongation of APTT and PT in patients with acute lymphoblastic leukemia during treatment. We recognize the concern that intrathecal therapy may pose a bleeding risk during this period. During these periods, we choose between postponing intrathecal therapy or taking the risk. However, we want to avoid delays as much as possible within our protocols. We present a case of acute lymphoblastic leukemia that intrathecal therapy was do after infusion of fresh frozen plasma for prolonged APTT and acquired low Factor VIII level.

Materials and Methods: Case: A 3-year-old female patient was receiving treatment for acute lymphoblastic leukemia. When she came for intrathecal treatment during the maintenance phase, an APTT length of 44 seconds was found. Her factor VIII level was low (24%). Intrathecal treatment was postponed. When she came for treatment the following week, the APTT length continued. The patient's parent was concerned about the treatment delay. The patient was given 20 ml/kg of fresh frozen plasma. Intrathecal treatment was performed. There were no bleeding or complications.

Results and Conclusion: In conclusion, APTT elevations can be observed during acute lymphoblastic leukemia treatment. Intrathecal treatment can be postponed during this period. However, repeated postponements may lead to protocol deviations. In such cases, intrathecal treatment can be performed by correcting the coagulation disorder with fresh frozen plasma. We believe our case will be useful because it exemplifies this solution.

Keywords: lösemi , intratekal tedavi, taze donmuş plazma, APTT, Faktör VIII

Development of a Malignancy-Associated Factor VIII Inhibitor in a Female Patient with Breast Cancer and Successful Treatment with Rituximab: A Case Report

Hacı Ahmet Aslaner¹, Gülşah Polat Akyol¹, Muzaffer Keklik¹

¹Erciyes University Faculty of Medicine, Division of Hematology

Introduction and purpose: Acquired hemophilia A (AHA) is a rare but potentially life-threatening bleeding disorder caused by autoantibodies that neutralize factor VIII. AHA is often associated with malignancies, autoimmune disorders, or the postpartum period. Malignancy-associated AHA poses challenges in both diagnosis and management.

Materials and Methods: Patient: 47-year-old female History: Known breast carcinoma Presentation: Admitted with multiple spontaneous subcutaneous hematomas and intramuscular hemorrhages. Laboratory Findings: Prolonged aPTT, low FVIII activity (<1%), and high inhibitor titer (Bethesda >10 BU). Diagnosis: Malignancy-associated acquired hemophilia A.

Results and Conclusion: Treatment and Follow-Up: Bleeding Control: Hemostasis was achieved with bypassing agents. Immunosuppression: Initial treatment with corticosteroids ± cyclophosphamide failed to achieve adequate response. Plasmapheresis: Performed due to high inhibitor titer to reduce the antibody burden. Rituximab: Administered at 375 mg/m² weekly for 4 weeks. Outcome: Following rituximab, the inhibitor disappeared, and FVIII activity returned to normal. Discussion: Malignancy-associated AHA is rare but may be associated with poor prognosis. In patients with high inhibitor titers, plasmapheresis can reduce antibody levels and improve the efficacy of immunosuppressive therapy. Rituximab is an effective treatment option, especially in refractory cases.

Keywords: Acquired hemophilia A , Factor VIII inhibitor, Breast cancer, Rituximab, Plasmapheresis

We Lend Our Hands, We Became Hope for Hemophilia

Fadime Fişek¹, Sevgi Çiftçi¹

¹Pamukkale University

Introduction and purpose: Pamukkale Hemophilia and Other Blood Diseases Association works to raise awareness and improve the quality of life of our patients. Our association organizes social, educational, and health-focused events for patients and their families. This poster was prepared to share the events we hold.

WE JOINED HANDS AND BECAME HOPE FOR HEMOPHILIA



Verbal consent of the relevant persons was obtained.

Materials and Methods: Compilation

Results and Conclusion: Charity bazaar for the benefit of families with hemophilia, April 17 World Hemophilia Day celebration and awareness event, Regular self-infusion training and balloon kite meetings after the training, Swimming course activities were held for children and young people with hemophilia. Our association continues to strive to ensure that all these activities are planned and carried out every year based on current conditions.

Keywords: HEMOPHILIA, CHILD, CARE, NURSE

Prophylaxis with a Once-Weekly Low-Dose Prothrombin Complex Concentrate in a Child with Severe Factor X Deficiency.

Yusuf Ziya Aral¹, Özgür Cartı¹, Mediha Akcan¹, Yasemin Işık Balcı¹

¹Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology Oncology

Introduction and purpose: Because it is one of the most common rare factor deficiencies, prophylactic treatment is recommended for patients with severe FX deficiency who present with bleeding symptoms, as well as for patients experiencing severe bleeding episodes such as central nervous system or gastrointestinal bleeding or hemarthrosis. Recommendations are largely based on case series, and there are no clear recommendations for dose and target trough values. PCC prophylaxis is administered 1-3 times per week at a dose ranging from 18 to 50.8 IU/kg/dose. We present this case to emphasize the effectiveness of low-dose, weekly PCC prophylaxis in severe FX deficiency.

Materials and Methods: He was referred to our neonatal unit with a preliminary diagnosis of transient tachypnea of the newborn. He was diagnosed with severe FX deficiency due to bleeding from a nasogastric tube and umbilical cord. His PT was measured as unmeasurably long, aPTT was 150 seconds, and FX level was found to be unmeasurably low. He was treated in Van for an intracranial hemorrhage (falling off a couch) at four months of age. He was started on weekly FFP prophylaxis due to a sublingual hemorrhage at one year of age, a laceration to the tongue at 14 months, a laceration to the forehead at 16 months, and a hematoma at the vaccination site at 1.5 years of age. Due to a hematoma in the right gastrocnemius at 20 months and a bleeding in the oral mucosa at 21 months, FFP prophylaxis was discontinued and prophylaxis was started with cofact 250U once a week. He had a frenulum laceration at 2.5 years old, and an additional dose of cofact was administered. No other bleeding problems occurred during the follow-up. At 5 years old, PZ was 125, aPTZ was 101 sec, and because the FX level was 1.3%, prophylaxis was continued with cofact 500 once a week.

Results and Conclusion: In children with severe FX deficiency, weekly use of prothrombin complex concentrate (10-20 mg/kg/dose) to maintain factor X levels at 1.2% or above can provide effective prophylaxis.

Keywords: Factor X deficiency, prophylaxis, prothrombin complex concentrate

Pediatric Genetic Counseling: The Case of Hemophilia

Ruçhan Özdemir¹, Fadime Yaşlı¹, Nuray Aydoğmuş¹, Şükrü Çelen¹

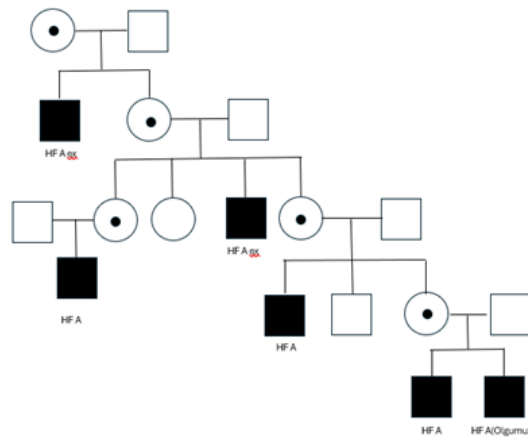
¹Ege University

Introduction and purpose: Hemophilia is a rare genetically inherited bleeding disorder with examples of gene mutations. The fact that it requires lifelong treatment and has high treatment costs increases the importance of genetic counseling in patients with this diagnosis. In this study, the necessity of genetic counseling in hemophilia and the roles of healthcare professionals in this regard were discussed in line with current developments.

Materials and Methods: In this case report, relevant roles were examined in two cases diagnosed with hemophilia.

Results and Conclusion: The cases started with the last generation with a new diagnosis and continued with the diagnosis of the next generation. The first case, A, was a 28-month-old child with severe hemophilia A, the first and only child on prophylactic factor therapy. The mother was a carrier of hemophilia and the father of the mother was 59 years old and had severe hemophilia A. The second case, B, is a 22-month-old child diagnosed with severe hemophilia A and prophylactic factor therapy is ongoing. His mother was a carrier, his brother, uncle, maternal uncle and a cousin of the mother had hemophilia A. The presence of hemophilia in Case B three generations ago, especially the fact that two siblings in the current generation are hemophiliacs, draws attention to the fact that the case can be considered as an example in genetic counseling. In all societies, genetic counseling approaches for diseases with the risk of genetic transmission are becoming more and more important every day. Especially despite the advancing medical technology, the financial and moral burdens of treatment with new diagnoses have updated the roles of genetic counseling. In recent years, the roles of genetic counseling in health professionals and especially in pediatric nursing can be summarized as Genetic and Genomic Information Assessment and Follow-up, Pre-test and Pre-test Counseling, Post-test Counseling, Education and Information Role, Patient Rights and Ethical Approach, Guidance and Collaboration, Pharmacogenetics-based Treatment Management (Future Perspective).

Pedigree of Case B



Keywords: Hemophilia, child, genetic transmission, genetic counseling, pediatric nurse

Autonomy in Hemophilia: Selfinfusion

Çağan Turan¹, Güman Samur¹

¹Federation of Hemophilia Associations

Introduction and purpose: While hemophilia is a chronic disease that can be diagnosed at an early age, there's a chance to ensure continuity of treatment by replacing the missing factor. Factor replacement therapy continues throughout life, and the risk of bleeding is controlled over the years. This case report examines a 21-year-old man's story of gaining autonomy in his hemophilia treatment.

Materials and Methods: This study is case report.

Results and Conclusion: I'm Çağan... an only child, embraced with affection by those around me, a young university student! A young person's peace with hemophilia means independence and autonomy. The roadmap to this point lies in the ability to self-administer the Factor. Adolescence is a time of immense life experience, a time when we seek independence and gain invaluable experience. In this presentation, I've explored my efforts to self-administer the Factor and the sources of support I received, drawing on a theoretical framework and life experience. In this context, being able to manage one's own factors creates a unique sense of independence for a young person with hemophilia. No longer needing constant medical attention or assistance from others for treatment increases the young person's control over their own lives. This is a significant liberation, both physically and psychologically. In the event of a bleeding emergency or the need for timely prophylaxis, being able to intervene quickly, without relying on external support, strengthens the young person's self-confidence and enhances decision-making skills. As a result, self-infusion skills become indispensable for a self-confident life, providing independence, flexibility, psychological well-being and a strong sense of responsibility.

Keywords: Hemophilia, autonomy, selfinfusion

A Case of Mild Hemophilia A Diagnosed After Circumcision Surgery: From Diagnosis to Prevention

İbrahim Eker¹, Hamide Nur Çevik Özdemir², Ahsen Başaran³

¹Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology

²Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Health Sciences

³Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases

Introduction and purpose: Circumcision is often the first surgical procedure a boy experiences in his life. While complications following this procedure are rare, postoperative bleeding can be the first sign of undiagnosed hemophilia. This case report describes an 8-month-old boy who presented with uncontrollable oozing bleeding after circumcision surgery and was subsequently diagnosed with mild hemophilia A.

Materials and Methods: An eight-month-old male patient presented to the emergency room after circumcision with complaints of persistent leakage bleeding that had persisted for two days. Physical examination revealed no pathological findings other than active leakage bleeding at the circumcision site. There was no known history of bleeding, a tendency to ecchymosis, or a similar family history. Initial evaluation revealed stable vital signs, and coagulation tests were requested. Laboratory examination revealed a hemoglobin of 10.2 g/dL and a platelet count of 287,000/ μ L. Coagulation tests revealed a prothrombin time (PT) of 12.3 seconds (normal: 11-14) and an activated partial thromboplastin time (aPTT) of 40.4 seconds (normal: 25-35). Factor VIII was found to be 6.63% (normal: 50-150%), despite the factor levels requested due to the prolonged aPTT.

Results and Conclusion: Due to a factor VIII level of 6.63%, the patient was diagnosed with mild hemophilia A and received intravenous recombinant factor VIII concentrate at a dose of 25 IU/kg. Bleeding was controlled after treatment, and the control factor level increased to 48%. The baby's vital signs remained stable during nursing follow-up, and postoperative care progressed smoothly. As part of the multidisciplinary approach, nursing care included regular monitoring of the surgical wound area, assessment of the patient's clinical condition after factor replacement therapy, education of the family about bleeding symptoms and emergency procedures, and development of a post-discharge care plan. The family was provided with a hemophilia diagnosis card, and regular follow-up was scheduled. This case demonstrates that mild hemophilia A can occur for the first time after minor surgical procedures such as circumcision. Routine coagulation tests, particularly in mild hemophilia cases, may yield values close to normal. Therefore, a careful history, family history assessment, and advanced coagulation testing in cases of prolonged bleeding are critically important before circumcision.

Keywords: Circumcision, Factor VIII deficiency, Hemophilia A

Use of the Wearable Cold Therapy Device Cryocuff in Hemophilia Patients: Clinical Experience and Literature Review

İbrahim Eker¹, Sibel Turmuş¹, Hamide Nur Çevik Özdemir², Ahsen Başaran³

¹Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology

²Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Health Sciences

³Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases

Introduction and purpose: Recurrent joint bleeding in individuals with hemophilia can lead to chronic arthropathies, negatively impacting quality of life. Early and effective management of bleeding episodes is crucial. In addition to immediate factor replacement therapy, the PRICE (protection, rest, ice, compression, elevation) protocol offers a supportive approach. The CryoCuff™ device combines cold application and compression in a single device, providing two key components of the PRICE protocol. This study presents literature data and our clinical experience with the use of the CryoCuff™ device in patients with hemophilia.

Materials and Methods: Cryotherapy contributes to bleeding control by reducing local vasoconstriction and metabolic rate, while compression is effective in limiting tissue swelling and intra-articular pressure. The effectiveness of the CryoCuff™ device, which combines these two methods, in patients with hemophilia was evaluated through a literature review and clinical observations. An observational study was reviewed in the literature, which included the use of the CryoCuff™ in the home setting after hemarthrosis in 12 patients with severe hemophilia A/B or type 3 von Willebrand disease. The device was applied in 15-minute sessions several times a day. Observations regarding the use of the device in patients experiencing hemophilic joint bleeding in our clinic were recorded.

Results and Conclusion: According to literature data, one year of home use of CryoCuff™ has reduced pain and swelling in patients with hemophilia. While there is no definitive evidence that it reduces factor use, there has been no report of a delay in hemostasis or the need for additional factor. Observations conducted on a limited number of pediatric hemophilia patients in our clinic have shown that the device improves patient comfort and is beneficial in pain management. The CryoCuff™ device has the potential to support symptom management in hemophilia care. However, systematic evaluation of its efficacy and safety through large-sample, randomized controlled trials is necessary before routine use. The development of standardized protocols for the device's use in pediatric hemophilia patients is recommended.

Keywords: CryoCuff, Cryotherapy, Hemophilia, Pediatrics

