



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

İlkbahar Mah. Turan Güneş Bulvarı 613. Sokak No: 8
06550 Çankaya / ANKARA
Tel: 0312 490 98 97 • Faks : 0312 490 98 68
thdofis@thd.org.tr

www.thd.org.tr

HEMOFİLİ TANİ VE TEDAVİ KILAVUZU

HEMOFİLİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

(Sürüm 1 - Temmuz 2011)

www.thd.org.tr



İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	iii
Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu Çalışma Grupları.....	iv
Kısaltmalar	vii
Tablolar Listesi.....	xiii
Şekiller Listesi	xiii

I. BÖLÜM

HEMOFİLİ TANI KILAVUZU	3
TANIM	3
İNSİDANS	3
GENETİK.....	3
KLİNİK TANI	4
KANAMA YERLERİNE GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLER	4
Eklem Kanamaları	4
Kas İçi Kanamalar	6
İliopsoas Kanaması	6
Kompartıman Sendromu.....	6
Merkezi Sinir Sistemi Kanaması	6
LABORATUVAR TANISI.....	7
YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	8

II. BÖLÜM

HEMOFİLİDE KANAMA TEDAVİSİ KILAVUZU	11
GİRİŞ	11
HEMOFİLİ BAKIMINDA GENEL İLKELER.....	11
FAKTÖR KONSANTRELERİ.....	13



FAKTÖR KONSANTRELERİ DIŞINDAKİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	15
Taze Dondurulmuş Plazma (TDP)	15
Desmopressin (DDAVP)	15
Antifibrinolitik Tedavi (Traneksamik asit).....	16
YARDIMCI TEDAVİLER	16
KANAMA YERİNE GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE KOMPLİKASYONLAR	16
Eklem Kanaması (Hemartroz)	16
Eklem Aspirasyonu	17
Radyolojik Değerlendirme.....	17
Fizik Tedavi Yöntemleri.....	18
Hedef Eklem (Kronik Hemartroz).....	18
Kronik Sinovit ve Tedavi Seçenekleri.....	18
Sinoviyektomi.....	18
Psödötümörler	18
Kırıklar	18
Kas-Doku İçi Kanamaları.....	19
İliopsoas Kanaması.....	19
Kafa Travması/Merkezi Sinir Sistemi Kanaması.....	19
Boğaz ve Boyun Kanaması.....	20
Ağız İçi Kanama ve Burun Kanaması.....	20
Akut Sindirim Sistemi Kanaması.....	20
Üriner Sistem Kanaması	20
Yüzeyel Kanamalar	21
Hemofilide Diş Sorunları.....	21
Hasta İzlemi ve Değerlendirilmesi.....	22
YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	23



III. BÖLÜM

EDİNSEL HEMOFİLİ A TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	27
TANIM	27
SIKLIK VE ETİYOLOJİ	27
KLİNİK	28
LABORATUVAR	29
TEDAVİ	32
Akut Kanama Ataklarının Tedavisi	33
İnhibitör Yok Etme Tedavileri (İmmunosupresif tedavi)	36
ÇOCUKLARDA EDİNSEL HEMOFİLİ	38
SONUÇ	38
YARARLANILAN KAYNAKLAR	40

IV. BÖLÜM

HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR SORUNU, TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	45
HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR KAVRAMI VE ÖNEMİ	45
İNHİBİTÖR TANISI VE İNHİBİTÖR TESTLERİ	45
İNHİBİTÖR TESTLERİ NE ZAMAN VE NE SIKLIKTA YAPILMALI?	46
İNHİBİTÖRLÜ HASTADAKİ AKUT KANAMA ATAKLARINDA HEMOSTAZIN SAĞLANMASI	47
İNHİBİTÖRLÜ HASTALARDA KANAMALARDA PROFİLAKTİK YAKLAŞIM	49
İNHİBİTÖRLÜ HASTADA CERRAHİ GİRİŞİMLERDE HEMOSTAZIN SAĞLANMASI	49
İNHİBİTÖRÜ YOK ETME ÇABALARI “İMMUN TOLERANS TEDAVİSİ”	49
İNHİBİTÖRDEN KORUNMA YOLLARI	50
YARARLANILAN KAYNAKLAR	54



V. BÖLÜM

HEMOFİLİDE CERRAHİYE HAZIRLIK TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	57
GENEL İLKELER	57
GİRİŞİMLERİN SINIFLAMASI VE YAKLAŞIM.....	58
İnhibitör Saptanmayan Olgular	58
İnhibitör Saptanan Olgular	62
ÖZEL DURUMLAR.....	63
Koroner Anjiyografi ve Diğer Kardiyak Girişimler	63
Tromboprofilaksi	64
Katarakt Cerrahisi	64
Karaciğer Biyopsisi	64
Santral Venöz Kateter Takılması.....	65
Hemofili Taşıyıcısı Olan Kadınlardaki Sorunlar	65
HCV ve HIV enfeksiyonlu Olgularda Cerrahi	66
YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	67



TABLÖLAR LİSTESİ

1. Hemofilide görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar	5
2. Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma tedavisinin doz ve süresi	12
3. Edinsel hemofili A'nın kalıtsal hemofili A'ya göre saptanabilen farklı özellikleri	29
4. Edinsel hemofili A akut kanama tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri	35
5. Edinsel hemofili A'da inhibitörü yok etme yöntemleri	37
6. Remisyonda olan edinsel hemofili A olgusunda immunosupresif tedavi kesilmesi sonrası izlem	38
7. Baypas edici ilaçların özellikleri	48
8. İnhibitör gelişmesi riskini arttıran genetik ve çevresel etmenler	51
9. Hemofilik hastada büyük ve küçük cerrahi girişimler	59
10. Hemofili A/B hastaları için majör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve verilmiş sıklığı	60
11. Hemofili A/B hastaları için minör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve verilmiş sıklığı	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

1. Hemofililerin laboratuvar tanısına yönelik basitleştirilmiş basamaklı tanı şeması	7
2. Kanama bulgusu olmayan sadece aPTZ uzaması saptanan olgularda kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi	30
3. Kanama bulgusu olan hastada kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi	31
4. Edinsel Hemofili A'da karışım testi sonrası kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi	32



5. Kanaması olan bir edinsel hemofili A olgusunda basamaklı tedavi yöntemi33
6. EHA'da inhibitörün yok edilmesi için basamaklı tedavi yöntemi34
7. İnhibitörlü hastalarda hafif ve orta dereceli (hematom, hemartroz vb) kanama ve minör cerrahi tedavisinde basamaklı tedavi yöntemi52
8. Majör kanama ve majör cerrahi uygulamalarında tedavi için basamaklı tedavi yöntemi53



ÖNSÖZ

THD'nin Değerli Üyeleri

Derneğimizin başarılı girişimlerinden biri olan Selim Hematoloji Tanı ve Tedavi Uzlaşma Çalıştayında oluşturulan çalışma grupları, hematolojide birçok selim hastalıklara ilişkin tanı ve tedavi kılavuzunu tamamlamıştır. Çalışma grupları kemik iliği yetersizliği, eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları, hemofili, hemostaz-tromboz olmak üzere dört gruptan oluşmuştur. Katılımcılar kendi istekleri ile seçtikleri bu dört gruptan birinde çalışmalarını başlatmışlar, birkaç ay gibi uzun sayılmayacak bir süre içinde de kılavuzlar son şekline kavuşmuştur.

Toplamda 23 bölüm içinde yer alan kılavuzlarda tanı ve tedavide gerekenler önem sırasına göre sunulmaktadır. Bu önerilerde ülkemizde yaygın olarak bulunmayan bazı tanı araçları ya da henüz ruhsatlanmamış ilaçlar dışlanmadan ele alınmıştır. Tanı ve tedavi kılavuzu hazırlamak bilgilerde ve dilde uyum sağlanmasını gerektirir ve bu iş birliği pek kolay değildir. Belki bu nedenledir birçok yabancı ülkede bu kapsamda selim hematolojiye ait bir kılavuz çalışmasına rastlamadım. Çalışma grupları, başkanları ile birlikte titiz inceleme ve tartışmaları sonucunda, bazen her sözcüğün üzerinde durarak, Türkçe Tanı ve Tedavi kılavuzlarını oluşturmuşlardır. Bu kılavuzlar ileride bazı küçük eklemelerle güncelleştirilebilir, ancak mevcut halinin uzun süre temel bilgileri oluşturacağını, bu nedenle de Türk tıbbına gerekli hizmeti vereceğine inanıyorum.

Çalışma gruplarına katılıp bu kılavuzların hazırlanmasında emeği geçen bütün meslektaşlarıma ve bize bu olanağı sağlayan THD yönetim kuruluna çok teşekkür ederim. Kılavuzlar son şeklini alana kadar sürekli iletişim halinde olup bitirilmesini sağlayan yardımcılarım Doç. Dr. Mehmet Sönmez'e, Doç. Dr. M. Cem Ar'a ve yazım işlerinde bize çok yardımcı olan İpek Durusu'ya ayrıca teşekkür ederim.

Prof. Dr. Tanju Atamer

THD Selim Hematoloji Ulusal
Tanı ve Tedavi Çalıştayı Başkanı - 2011



THD 2011 SELİM HEMATOLOJİ ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU ÇALIŞMA GRUPLARI

THD Yönetim Kurulu

Başkan	: Muhit Özcan
İkinci Başkan	: Hale Ören
Genel Sekreter	: Mutlu Arat
Araştırma Sekreteri	: Muzaffer Demir
Sayman	: Teoman Soysal
Üyeler	: Fahir Özkalemkaş Mehmet Sönmez

Çalıştay Başkanı	: Tanju Atamer
Çalıştay Başkan Yardımcısı	: Mehmet Sönmez
Çalıştay Başkan Yardımcısı	: M. Cem Ar

Hemofili Bilimsel A.K.

Başkan	: Muzaffer Demir
1. Sekreter	: Kaan Kavaklı
2. Sekreter	: Bülent Zülfikar

Hemostaz-Tromboz Bilimsel A.K.

Başkan	: Reyhan Diz Küçükkaya
1. Sekreter	: Cafer Adıgüzel

Eritrosit Hastalıkları ve Hemogloblin Bilimsel A.K.

Başkan	: Selma Ünal
1. Sekreter	: Yasemin Işık Balcı
2. Sekreter	: Selami Koçak Toprak

Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel A.K.

Başkan	: Meliha Nalçacı
1. Sekreter	: Mustafa N. Yenerel
2. Sekreter	: Şebnem Yılmaz



ÇALIŞMA GRUPLARI

Hemofili Çalışma Grubu:

Muzaffer Demir	Nil Güler
Kaan Kavaklı	Onur Kırkırlar
Bülent Zülfikar	Reyhan Küçükkaya
Ayşegül Ünüvar	Rıdvan Ali
Bülent Antmen	Salih Aksu
Cafer Adıgüzel	Teoman Soysal
Can Balkan	Tiraje Celkan
Düzgün Özatlı	Tunç Fışgın
Fahri Şahin	Türkiz Gürsel
Hale Ören	Vahap Okan
M. Cem Ar	Zafer Başlar
Mahmut Töbü	

Hemostaz-Tromboz Çalışma Grubu:

Reyhan Diz Küçükkaya	Mehmet Sönmez
Cafer Adıgüzel	Mesudiye Bulut
Ayşegül Tetik	Muhit Özcan
Cafer Adıgüzel	Mustafa Yılmaz
Cem Ar	Naci Tiftik
Cengiz Beyan	Pervin Topçuoğlu
Emin Kaya	Şehmus Ertop
İhsan Karadoğan	Ülkü Ergene
Mahmut Töbü	Zahit Bolaman



Kemik İliği Yetersizliği Çalışma Grubu:

Meliha Nalçacı	Mehmet Ali Erkurt
Mustafa N.Yenerel	Mehmet Sönmez
Şebnem Yılmaz	Mürselin Güney
Ali Ünal	Pelin Ayten
Dicle İskender	Pervin Topçuoğlu
Fahir Özkalemkaş	Şebnem Yılmaz
Gülsüm Özet	Tülin Tuğlular
Hakan Göker	Vildan Özkocaman
Hayri Özsan	Yahya Büyükaşık
İsmail Sarı	Zahit Bolaman

Eritrosit Hastalıkları ve Hemogloblin Çalışma Grubu:

Selma Ünal	Hasan Kaya
Yasemin Işık Balcı	Mahmut Bayık
Selami Koçak Toprak	Meltem Aylı
Ahmet Koç	Meltem Kurt Yüksel
Ahmet Öztürk	Tanju Atamer
Dilek Yazman	Tuğba Belgemen
Emel Özyürek	Yeşim Aydınok
Ferit Avcu	Zümrüt Uysal
Güçhan Alanoğlu	



KISALTMALAR:

ADH	: Antidiüretik hormon
aPCC	: Aktive protrombin kompleks konsantresi
aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Asetil salisilik asit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BÜ	: Bethesda ünitesi
DDVAP	: Desmopressin
DF	: Doku faktörü
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DRVVT	: Dilüe Russel viper yılan venom zamanı
EHA	: Edinsel hemofili A zehiri
FVIII	: Faktör VIII
FIX	: Faktör IX
Hb	: Hemogloblin
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
Hct	: Hematokrit
HDL	: Hodgkin dışı lenfoma
HİV	: İnsan immun yetersizlik virüsü [Human immunodeficiency virus]
HLA	: İnsan lökosit antijeni [Human leukocyte antigen]
HR	: Yüksek yanıtlı (high responder)
İL	: İnterlökin
İTT	: İmmun tolerans tedavisi
İvlg	: İntravenöz immunoglobulin
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı



LR	: Düşük yanıtlı (low responder)
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MM	: Multipl miyelom
MR	: Magnetik rezonans
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NSAİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
PZ	: Protrombin zamanı
RA	: Romatoid artrit
rFVIIa	: Rekombinant aktive faktör VII
SLE	: Sistemik lupus eritematozis
SWG	: Standart wire gauge (Standart iğne ölçüsü)
TDP	: Taze dondurulmuş plazma
TEG	: Tromboelastografi
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
TZ	: Trombin zamanı
UG	: Uygulama Günü
USG	: Ultrasonografi
YDP	: Yaygın damar içi pıhtılaşması

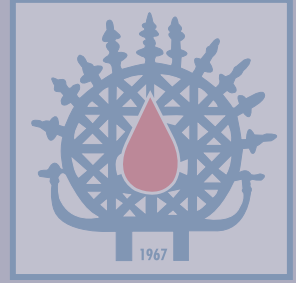
ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

HEMOFİLİ TANISI

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMOFİLİ TANISI

Can Balkan, Muzafer Demir ve THD Hemofili Çalışma Grubu

TANIM

Hemofili, faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalarla kendini gösteren bir grup hastalıktır. Faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak adlandırılır.

İNSİDANS

Hemofili A yaklaşık 5.000-10.000 erkek doğumunda bir olarak görülürken, sıklığı Hemofili B'ye göre 5-6 kat daha fazladır. Tüm hemofiliklerin %85'ini Hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık insidansı tüm coğrafyalarda aynı olup ırksal farklılık göstermez. Bu doğumsal kanama bozukluğunun tanısı yaşla birlikte artar. Bebek büyüdükçe, özellikle emeklemeye ve yürümeye başladığında hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ağırlık derecesi arttıkça, tanı yaşı erkene kaymakta ve klinik bulgular daha şiddetli yaşanmaktadır. Bu nedenle hafif hemofili hastalarındaki kanamaların genellikle daha ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişmesi nedeniyle tanı daha ileri yaşlarda koyulmaktadır.

GENETİK

Hemofili, X'e bağlı resesif geçiş gösteren doğumsal bir kanama bozukluğudur. FVIII ve IX geni X. kromozomun uzun kolunda yerleşiktir (sırasıyla Xq27 ve Xq28). Hastalık çoğunlukla taşıyıcı kadınlardan, erkek çocuklarına geçmektedir. Hastalık çok nadir olmakla birlikte kız çocuklarda da görülebilir. Örneğin taşıyıcı bir kadın ile hasta bir erkeğin birlikteliğinde veya Turner Sendromu gibi tek X kromozomu varlığında hastalık kız çocuklarda da ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık 1/3 kadarında aile öyküsü olmaksızın hastalık spontan de-novo mutasyonlar ile ortaya çıkabilir. Hemofiliye neden olan moleküler genetik mutasyonların yelpazesi oldukça geniş olmakla birlikte, yaklaşık %10 olguda mutasyon tam olarak tanımlanamamaktadır. Ağır hemofili A tanılı olguların yaklaşık



yarısında veya tüm olguların yaklaşık %30 kadarında “faktör VIII intron 22 inversiyon mutasyonu” bulunmaktadır. Hemofili B hastalarında ise sıklıkla nokta mutasyonları ile mRNA splice-site mutasyonları görülmektedir. FVIII veya FIX’a karşı inhibitör gelişen hastalarda ise büyük delesyonlar ve nonsense mutasyonlar daha yaygın görülmektedir.

KLİNİK TANI

Erken çocukluk döneminde kolay ekimoz oluşumu, özellikle eklem içi ve kas içi spontan kanamaların varlığı ve girişimler-travma sonrası beklenenden uzun süren kanama öyküsünün varlığı hemofiliyi akla getirmelidir. Kanama bulguların ağırlığı faktör VIII veya IX’un eksiklik derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Faktör aktivitesi <%1 olan hastalar “ağır hemofili” kliniği gösterirken, %1-5 arasında olanlar “orta hemofili” ve >%5 olanlar “hafif hemofili” kliniği gösterirler.

Eklem boşluğuna kanama (hemartroz) ve kas içine kanama (hematom) hastalığın en tipik özelliğidir. Hastalığın ağırlık derecesi ve karşılaşılan travmayla ilişkili olarak yenidoğan döneminde vakum uygulamasına bağlı kafa içi, subdural veya periostal kanamalar olabilir. Orta veya ağır hemofili tanılı çocuklarda emekleme ve yürümeye başladıktan sonra eklem kanamaları, hematomlar ve travmatik ağız içi kanamalar oluşmaya başlamaktadır. Hastaların önemli bir kısmı ise sünnet sonrasında durdurulamayan kanama nedeniyle tanı almaktadırlar. Hemofilide görülen kanama bulguları Tablo 1’de verilmiştir.

KANAMA YERLERİNE GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLER

a. Eklem Kanamaları (Tablo 1)

Hemofilide en sık kanayan eklemler diz, dirsek ve ayak bileği eklemleridir. Ancak her eklem kanayabilir. Kanayan eklemde ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı olabilir. Ancak “ağrı ve hareket kısıtlılığı” eklem kanamalarının en önemli bulgularıdır. Eklem boşluğuna kanamalar sinoviyal membranda inflamasyona yol açar (sinovit). Tekrarlayan kanamalar sonucu gelişen kronik sinovit ile sinoviyal membran kalınlaşır. Kan içindeki proteolitik enzimler eklem kıkırdağında dejenerasyona ve sonuçta eklem boşluğunda daralmaya neden olur.



Özellikle hedef eklemlerde (6 aylık süre içinde 3 kez ya da daha fazla sayıda kanayan eklemler) bu olumsuz gelişmeler çok daha hızlı yaşanır ve “kronik hemofilik artropati” denilen ve hemofilinin en sık rastlanan kronik komplikasyonu gelişir. Eğer zamanında gerekli önlemler alınmaz ise eklem hareket açıklığının tamamen kaybolması (ankiloz) ile kalıcı sakatlıklar gelişir.

Yapılan çalışmalar az sayıdaki eklem kanamalarının bile geriye dönüşü olmayan eklem hasarlanmasını başlatabildiğini göstermiştir. Bu nedenle özellikle ağır hemofili hastalarında eksik olan faktörün mümkünse profilaktik tedaviyle, değil ise zamanında ve yeterli dozda uygulanması kalıcı eklem sakatlıklarını önleyecek veya en aza indirecektir.

Tablo 1. Hemofilide görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar

KANAMA BULGULARI		
Ciddi kanama-Sıklık	Yaşamı tehdit eden kanamalar-Sıklık	
Hemartroz - %70-80 Eklemlerdeki kanama sıklığı - Diz - %45 - Dirsek - %30 - Ayak bileği - %15 - Omuz - %3 - El bileği - %3 - Kalça - %2 - Diğer - %2 Kas/yumuşak doku - %10-20 Ağız/dişeti/burun Hematüri Diğer kanamalar - %5-10	Merkezi sinir sistemi - <%5 Sindirim sistemi Boyun/boğaz Ciddi travma	
KRONİK KOMPLİKASYONLAR		
Kas-iskelet	İnhibitör gelişimi	Transfüzyonla ilişkili Enfeksiyöz hastalıklar
Kronik hemofilik artropati Kronik sinovit Kalıcı sakatlıklar Kontraktür Psödötümör Kırıklar	Alloantikör özelliğinde Zamana ve sıcaklığa duyarlı inhibitör Tip 1 inhibisyon kinetiği gösterir	HİV Hepatit B virüsü Hepatit C virüsü Hepatit A virüsü Parvovirüs B19 Diğerleri



b. Kas İçi Kanamalar

Çocuk emekleme veya yürümeye başladıktan sonra travmatik olarak özellikle büyük kas gruplarında hematomlar oluşmaktadır. Görülme sıklığı yaklaşık %10-20 civarındadır. İlgili kasta şişlik, ısı artışı, ağrı, kızarıklık olması ile tanı konur. Kasın katıldığı eklem hareketleri sınırlanmış ve ağrılıdır.

c. İliopsoas Kanaması

Kanama miktarının fazla olabilmesi ve atlanma olasılığı bakımından hemofilideki ciddi kanamalardan biridir. Hastada karın ağrısının yanında dik yürüyememe, kalçada fleksiyon varlığı söz konusudur. Kalça ve/veya dizin pasif ekstansiyonu son derece ağrılı olup kısıtlanmıştır. Femoral sinir basısı nedeniyle bacakta uyuşma, karıncalanma ve duyu kaybı olabilir. En hızlı tanı yöntemi USG olmak ile birlikte BT ve MR ile daha ayrıntılı bilgi alınabilir. Zamanında tedavi edilmezse yaşamı tehdit eden kanamalardan kalıcı hareket kısıtlılığına varan spektrumda sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle erken, yeterli doz ve süredeki tedavi çok önemlidir.

d. Kompartıman Sendromu

El, el bileği, ön-kol, anterior veya posterior tibial kompartmanlar gibi kapalı boşluğa olan kanamalarda sinir ve kan damarları baskıya uğrayabilir. Ağrı ve ödem gibi başlangıç belirtileri sonrasında uyuşma, güç kaybı ve distal nabızların kaybolması görülebilir. Acil yerine koyma tedavisi ile etkin sonuç alınmaz ve bulguların ilerlemesi durdurulamaz ise cerrahi dekompresyon uygulanabilir.

e. Merkezi Sinir Sistemi Kanaması

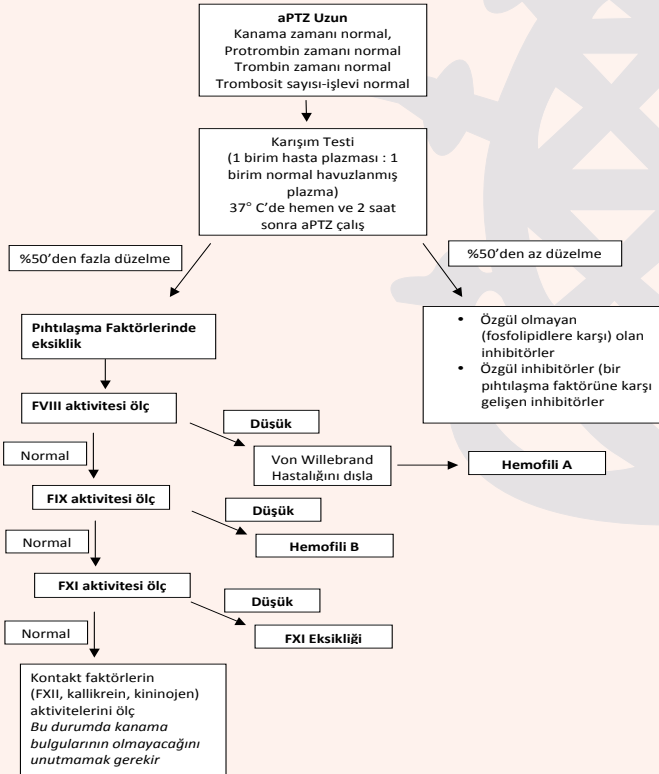
Genellikle travma sonucunda gelişmektedir. Şüpheli travma sonrasında görüntüleme yöntemleriyle aksi kanıtlanıncaya dek, acil bir durum olarak ele alınmalı ve faktör yerine koyma tedavisine başlanmalıdır. Görüntüleme yöntemleri veya nöroloji konsültasyonundan önce “acil olarak faktör tedavisine başlanmalı” ve faktör aktivitesi %80-100 düzeyine yükseltilmelidir. Geç kanama bulguları bazen travmadan 3-4 hafta sonra da ortaya çıkabileceğinden hasta yeterli bir süre dikkatle izlenmeli, şüpheli durumlarda görüntüleme yöntemleri ile ilerleme olup olmadığı takip edilmelidir.



LABORATUVAR TANISI (Şekil 1)

FVIII veya FIX eksikliğinde aPTZ uzar. Normal plazma ile yapılan 1/1 oranındaki karışım testi ile aPTZ süresinin %50'den fazla normale yaklaşması faktör eksikliğini göstererek tanıyı doğrulamamızı sağlar. Hemofilide trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı ve trombin zamanı testleri normaldir. aPTZ'deki uzama ve bu uzamanın faktör eksikliği olduğu görüldükten sonra kesin tanıya yönelik olarak öncelikle faktör VIII olmak üzere faktör VIII veya IX aktivitesi çalışılır. FVIII düzeyi düşük olan hastalarda ise von Willebrand Hastalığı dışlanmalıdır. Faktör aktivitesi >%30 olanlarda genellikle aPTZ süresi normal aralıktadır.

Şekil 1. Hemofililerin laboratuvar tanısına yönelik basitleştirilmiş basamaklı tanı şeması





Yararlanılan Kaynaklar

1. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Third Edition 2008 (Treatment of Hemophilia Monographs).
2. Wong T, Recht M. Current options and new developments in the treatment of haemophilia. Drugs. 2011 Feb 12;71(3):305-20. doi: 10.2165/11585340-000000000-00000.x (Epub)
3. Guidelines for management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005
4. Peake I, Seligsohn U, Gitel S, Kitchen S, Zielin A. The laboratory diagnosis of haemophilia: Recommendations by the Laboratory Activities Committee of the World Federation of Hemophilia. Haemophilia 1995;1 (3):159-164
5. The diagnosis of Hemophilia. Canadian Hemophilia Society 2011.
6. Winikoff R, Lee C. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010;23(6 Suppl):S43-7
7. Manco-Johnson MJ. Advances in the care and treatment of children with hemophilia. Adv Pediatr. 2010;57(1):287-94
8. Nair SC, Dargaud Y, Chitlur M, Srivastava A. Tests of global haemostasis and their applications in bleeding disorders. Haemophilia. 2010;16(Suppl 5):85-92
9. Goodeve AC, Rosén S, Verbruggen B. Haemophilia A and von Willebrand's disease. Haemophilia. 2010;16 (Suppl 5):79-84
10. McCraw A, Hillarp A, Echenagucia M. Considerations in the laboratory assessment of haemostasis. Haemophilia. 2010;16 (Suppl 5):74-8

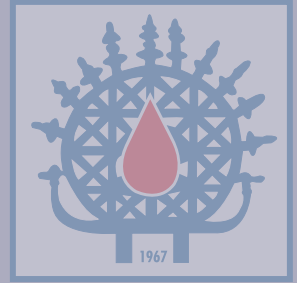
ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

HEMOFİLİDE KANAMA TEDAVİSİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

II. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMOFİLİDE KANAMA TEDAVİSİ

Ayşeğül Ünüvar, Muzaffer Demir, Zafer Başlar ve THD Hemofili Çalışma Grubu

GİRİŞ

Hemofili hastalarında en sık görülen kanama yerleri, eklemler ve ardından kas/yumuşak dokulardır. Kanama yerleri, sıklıkları, ilişkili klinik bulgular tanı bölümünde Tablo 1’de verilmiştir. Farklı eklemlere göre kanama sıklığı da değişmektedir (Bak. Tanı Bölümü). Eklem kanamaları öncelikli olurken diğer sistemlerle ilişkili kanamalar morbiditeyi ve mortaliteyi arttırabilmektedir. Kanama tedavisine geçmeden önce, bir hemofili hastasının izlem ve tedavisinin multidisipliner yaklaşımla yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Hematoloji disiplini, Ortopedi, Fizik Tedavi, Genetik, Hepatoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Nükleer Tıp, İmmunoloji ve Diş Hekimliği ile yakın işbirliği içinde çalışmalıdır.

1. Hemofili bakımında genel ilkeler

- Kanamanın önlenmesi amaç olmalıdır. Uygun olan çocuk ve erişkin hastalar profilaksi programına alınmalıdır.
- Her hasta hemofili tipini, ağırlık derecesini, inhibitör durumunu, kullanılan faktör tipini, tedavi eden doktor/merkezin adını içeren ve kolayca ulaşılabilen bir kimlik kartı taşımalıdır.
- Akut kanamalar, en kısa zamanda (mümkünse 2 saat içinde) tedavi edilmelidir.
- Tüm ciddi kanamalar hastane ortamında tedavi edilmelidir. Ağır kanama şüphesi tedaviye başlamak için yeterlidir. Klinik ve laboratuvar sonuçları beklenmeden tedaviye hemen başlanmalıdır.
- Uygun dozda faktör verilmesine rağmen kanama kontrol altına alınamaz ise, inhibitör varlığından şüphelenilmeli, faktör düzeyi ölçülmeli ve inhibitör varlığı araştırılmalıdır.



Tablo 2. Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma tedavisinin doz ve süresi

Kanamanın Tipi	Hemofili A		Hemofili B	
	İstenen Düzey	Gün Sayısı	İstenen Düzey	Gün Sayısı
Hemartroz	%40-60	1-2 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	1-2 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
Kas içi kanaması (iliopsoas hariç)	%40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
İliopsoas Kanaması *Başlangıç **Devam	*%80-100 **%30-60	*1-2 **7-10 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun	*%60-80 **%30-60	*1-2 **3-5 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun
MSS/Kafa Travması *Başlangıç *Devam	%80-100 %50	1-7 gün 8-21 gün	%60-80 %30	1-7 gün 8-21 gün
Boğaz/Boyun *Başlangıç *Devam	%80-100 %50	1-7 gün 8-14 gün	%60-80 %30	1-7 gün 8-14 gün
Sindirim Sistemi *Başlangıç *Devam	%80-100 %50	1-6 gün 7-14 gün	%60-80 %30	1-6 gün 7-14 gün
Üriner Sistem	%50	3-5 gün	%40	3-5 gün
Derin laserasyon	%50	5-7 gün	%40	5-7 gün
Cerrahi (majör) *İşlem öncesi *İşlem sonrası	%80-100 %60-80 %40-60 %30-50	1-3 gün 4-6 gün 7-14 gün	%60-80 %40-60 %30-50 %20-40	1-3 gün 4-6 gün 7-14 gün



- Herhangi bir girişimsel işlem öncesinde uygun faktör düzeyi sağlanmalıdır.
- Optimal tedavi için hasta, doktor, tedavi merkezi arasındaki iletişim çok önemlidir.
- Damar yoluna aşırı özen gösterilmelidir. Tedavide çocukluk döneminde 23 ya da 25 G, erişkinlerde ise 19 ya da 21 G iğneler kullanılmalı, uygulama sonrası da 3-5 dakika bası yapılmalıdır.
- Kas içi girişimlerden kaçınılmalıdır.
- Analjezi için parasetamol güvenli bir seçenektir. Trombosit işlev bozukluğu yapan diğer ilaçların (aspirin, NSAİİ, klopidoğrel gibi) kullanımından kaçınılmalıdır.
- Hastanın aktif yaşamını engellemeyecek şekilde, olabildiğince travmadan uzak kalması sağlanmalıdır.
- Hastanın, anne ve babanın yeterli eğitimi sağlandıktan sonra koruma ve hafif/orta kanamaların tedavisi ev şartlarında yapılabilir.
- Düzenli egzersiz önerilmelidir. Travma oluşturabilecek sporlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. En uygun egzersiz yürüyüş ve yüzmedir.

2. Faktör Konsantreleri (Tablo 2)

- Hemofili hastaları için plazma kaynaklı ve rekombinant ürünler mevcuttur.
- Faktör VIII 1 İÜ/kg verildiğinde, plazma FVIII düzeyi %2 artar, yarılanma ömrü 8-12 saattir. İlk verilecek, kilo başına yükleme dozu hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır:

Verilecek faktör miktarı = [Hedeflenen faktör düzeyi - Hastanın faktör düzeyi] x kg x 0.5

- İlk doz yukarıda hesaplandığı şekilde verildikten sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa bu yükleme dozunun yarısı 8-12 saatte bir tekrarlanır. Örneğin, FVIII düzeyi %0 olan 20 kg'lık bir hemofili hastası,



majör kanama ile geldi ise; istenen FVIII düzeyi %100 olacağından, $(100-0) \times 20 \times 0.5$ işlemi yapıldığında, yükleme dozunun 50 İÜ/kg olacağı, takip eden dozların, 25 İÜ/kg/ doz olarak, 8-12 saat arayla verileceği hesaplanır. Bireysel farmakokinetik farklılıklar nedeniyle, doz araları özellikle çocuk hastalarda farklılık gösterebileceğinden, majör kanamalarda ve cerrahi girişimlerde faktör düzey ölçümleri ("FVIII recovery" ve mümkünse farmakokinetik çalışma) mutlaka yapılmalıdır. Farmakokinetik çalışma için önerilen yaklaşım: faktör düzeyini %100'e çıkaracak doz verildikten sonra 0, 30, 60. dakika, 3, 6, 9, 24, 32 ve 48. saatte FVIII düzeyi, FIX için ise ilave olarak 50 ve 72. saatte de kan alınmasıdır.

- Artık çok kullanılmayan bir yöntem olan sürekli infüzyon yapılacaksa, başlangıç yükleme dozu 24'ye bölünerek, verilecek ünite/saat bulunur.
- Plazma kaynaklı Faktör IX 1 İÜ/kg verildiğinde, plazma FIX düzeyini %1 artırır, yarı ömrü 18-24 saattir, ilk yükleme dozu hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır.

Verilecek faktör düzeyi = [Hedef faktör düzeyi - Hastanın faktör düzeyi] x kg x 1

- İlk doz yukarıda hesaplandığı şekilde verildikten sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa, bu yükleme dozunun yarısı 18-24 saatte bir tekrarlanır.
- Rekombinant ürünlerin doz hesaplamaları farklılıklar gösterebildiğinden kullanılan ilacın ürün bilgilerine bakılmalıdır.
- Faktörler en az 5 dakika süre ile, yavaş damar içi bolus şeklinde uygulanmalıdır. (erişkinde 3 ml/dakika, çocukta ise 100 İÜ/ dakikayı aşmamalıdır).
- Genel olarak; orta şiddetteki kanama ataklarında (hemartroz, ilerlemiş yumuşak doku kanaması) FVIII 20-25 İÜ/kg uygulanır, 12-24 saat içinde bulgular devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir.
- Ağır kanamalarda (MSS, cerrahi, ciddi travma):



FVIII: Başlangıç 50 İÜ/kg, sonra 12 saat arayla 25 İÜ/kg,

FIX: Başlangıç 80-100 İÜ/kg, sonra 18-24 saat arayla 40-50 İÜ/kg uygulanır.

Tedavi süresi ortalama 10-21 gündür.

3. Faktör Konsantreleri Dışındaki Tedavi Seçenekleri

3.a- Taze Dondurulmuş Plazma (TDP)

TDP tedavisi günümüz koşullarında önerilmez. Ancak faktör konsantresi yoksa ya da henüz kesin tanı konulamayan hastanın **acil** tedavi gereksinimi olduğunda verilebilir. Faktör konsantresine ulaşıncaya TDP verilmesi kesilir. Ülkemizde olmamasına rağmen yurtdışında viral inaktivasyon işlemi yapılmış TDP bulunmaktadır. 1 ml TDP'de, 1 İÜ FVIII var olduğu kabul edilmektedir. Başlangıç dozu 15-20 ml/kg'dır.

3.b- Desmopressin (DDAVP)

Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) ADH'nın sentetik analogudur. Desmopressin testine cevaplı, hafif hemofililerde ve tip 1 vWH'da basit kanamaların tedavisinde kullanılır. Hafif hemofili A'da tek doz uygulamada FVIII düzeyini 2-6 kat oranında yükseltir. Damar içi/deri altı yolu ile uygulama yapılabilir. Dozu 0,3 µg/kg IV, 50-100 ml SF içinde, en az 30-45 dakikada uygulanır. Bir uygulamadaki en yüksek dozu 30 µg olup daha fazla verilmemelidir. En üst düzeyde yanıt infüzyon bitiminden 90 dakika sonra ortaya çıkar. Taşıflaksi gelişme riski yüksektir (özellikle ilk 3 uygulamadan sonra). Ağır hemofili A'da ve tüm hemofili B'li olguların kanama tedavisinde yeri yoktur. Özellikle kadın taşıyıcıların kanamalarının tedavisinde yararlıdır. Ucuzdur. Aynı zamanda, enfeksiyon bulaşma riski yoktur. Hızlı infüzyonla taşikardi, yüzde kızarma (flushing), titreme, abdominal rahatsızlık yaratabilir. Su birikimi ve hiponatremi riski en önemli yan etkilerindendir. Özellikle, iki yaşından küçük çocuklarda ve doğum sonrası dönemde hiponatremi ve konvülsiyon riski vardır. Desmopressin bu hasta grubunda kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanımı tartışmalıdır. Desmopressin kullanımına bağlı trombotik atak saptanmış (miyokard infarktüsü dahil) olgu bildirimleri (özellikle yaşlılarda ve arteriyel hastalığı olanlarda) yapılmıştır.



Edinsel hemostaz bozuklukları (kronik böbrek ve karaciğer hastalığı gibi) ve bazı trombosit hastalıklarında kanama kontrolü ve kanama zamanı uzunluğunu azaltmak için yararlı olabilir. Nazal sprey formu: 300 µg= (IV) 0,3 µg /kg. >50 kg ise 300, <50 kg ise 150 µg önerilir. Nazal sprey formunun ülkemizde hemofilide kullanım endikasyonu yoktur.

3.c- Antifibrinolitik tedavi (Traneksamik asit)

Plazminojen aktivasyonunu yarışmalı olarak inhibe eden sentetik bir antifibrinolitik ilaç olup, fibrin stabilitesine destek olan yardımcı bir tedavidir. Mukozal kanamalarda çok etkindir. Tablet formunda, bölünmüş dozlarda, 15-25 mg/kg/doz, 8 saat arayla, oral, 5-10 gün önerilir. Sindirim sisteminde yan etkileri olabilir. Damar içi olarak kullanıldığında, 10 mg/kg/doz (maksimum 500 mg), 8 saat arayla yavaş infüzyonla verilmelidir. Hızlı infüzyonda hipotansiyona neden olur. Böbrek yetersizliğinde çok dikkatli olunmalıdır. Hematüride ve Göğüs Cerrahisinde kullanımı kontrendikedir. Aktive protrombin kompleks konsantreleri ile birlikte kullanılmamalıdır. FXI eksikliğinde görülen mukozal kanamalarda da endikedir. Dental ve jinekolojik girişimlerde, epistaksis ve menorrhajide destek tedavisinde kullanılır.

4. Yardımcı Tedaviler

Eklemler kanamalarına yönelik genel uygulamaların tanımlanması yapılan işlemlerin baş harfleri ile RICE olarak tanımlanır (RICE, Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-Yukarıda tutma). Ancak korumanın önemi bu konuda da anlaşılınca, önlenme kelimesi de eklenince RICE, PRICE (P=Protection) olarak değiştirilmiştir. Buz uygulaması şişlik ve ağrı azalana kadar veya eklem bölgesindeki derinin sıcaklığının azalmasına kadar devam edilir ki, bu da yaklaşık 10-20 dakika kadar sürer. Buzun direkt deriye teması engellenmelidir.

5. Kanama Yerine Göre Tedavi Yaklaşımları ve Komplikasyonlar

5.a- Eklem kanaması (Hemartroz)

- Tanısı ve faktör düzeyi önceden bilinen hastalarda tedavi öncesi faktör düzeyi ölçülmesine gerek yoktur.



- İlk bulgu ya da travma sonrası uygun dozda faktör verilmeli, daha sonra hasta klinik olarak değerlendirilmelidir. Eklem ağrısı veya hareket kısıtlılığı devam ederse 2. doz, hemofili A'da 8-12 saat, hemofili B'de 18-24 saat sonra tekrarlanmalıdır. Eklem bulguları kaybolana kadar uygun doz ve sıklıkta faktör verilmesine devam edilmelidir.
- Hemofili A'da ilk doz 25-40 İÜ/kg'dır, ilk 2 saat içinde tedavi edilen hastaların çoğunda tek doz yeterlidir. Ağır kanamalarda ise daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.
- Buz uygulaması, geçici istirahat ve eklem yüksekte tutulması destek tedavilerini oluşturur. Ağrıyı azaltmada, kanamanın gerilemesinde yararlı olabilir.
- Ağrı azaldıktan sonra eklem mobilize edilmelidir. Rutin olarak alçı ve atel uygulanmasından kaçınılmalıdır.
- Akut hemartrozda kortikosteroid kullanımı önerilmez.
- Semptomlar 3 günden fazla devam ediyorsa inhibitör varlığı, septik artrit ya da kırık düşünülmelidir.
- Kalça eklemi ya da asetabular kanama femur başı aseptik nekroz riski nedeniyle hızla tedavi edilmelidir. Günde 2 kez faktör uygulanarak, en az 3 gün boyunca faktör düzeyi %30'un üzerinde tutulmalıdır. Yerine koyma tedavisi ile birlikte kesin yatak istirahati uygulanmalıdır.

5.b-Eklem Aspirasyonu

- Rutinde eklem aspirasyonu önerilmez. Ancak faktör yerine koyma tedavisine 48-72 saat içinde yanıt vermiyorsa ve inhibitörü yoksa kanamayla orantısız ağrı ve şişlik (septik artrit şüphesinde) varsa bu konuda deneyimli uzman tarafından yapılabilir. Faktör düzeyi 48-72 saat süresince, en az %30-50 düzeyinde olmalıdır. En az 16 G'lik iğne kullanılmalıdır. Aspirasyondan sonra en az bir saat eklem immobilizasyonu sağlanmalıdır.

5.c- Radyolojik Değerlendirme

- Hemartrozda rutin görüntüleme önerilmez. Görüntüleme sadece travmatik lezyonu dışlamak için kullanılmalıdır.



5.ç- Fizik Tedavi Yöntemleri

- İmmobilizasyon ve ağırlık vermemeyi takiben, faktör verilmesi ile rehabilite edici fizik tedavi önerilmektedir.

5.d- Hedef Eklem (Kronik Hemartroz)

- Altı aylık süre içinde 3 kez ya da daha fazla sayıda kanayan eklemlere hedef eklem denir ve kronik hemofilik artropati gelişimine sebep olur.

5.e- Kronik Sinovit ve Tedavi Seçenekleri

- Kas gücünü düzeltmek ve eklem hareketini sürdürmek için günlük egzersiz yapılmalı ve tekrarlayan kanamayı önlemek için koruyucu faktör verilmelidir. Yoğun fizyoterapi ile kısa süreli (en az 6-8 hafta) sekonder profilaksi yararlıdır.

5.f- Sinoviyektomi

- Kronik sinovit, sık tekrarlayan kanamalar kontrol altına alınamayıp devam ettiğinde düşünülmelidir. Radyoizotopik (Rhenium 186 veya Yttrium 90), artroskopik ya da cerrahi sinoviyektomi seçenekleri vardır. Bu tedavi seçenekleri deneyimli ekip ve yoğun faktör kullanımını gerektirir. Radyoizotopik seçenekler arasında Yttrium 90 daha çok dizler için Rhenium 186 ise dirsek, ayak bileği ve omuz eklemi için önerilir. Sinoviyektomi işlemlerinde faktör tüketimi en az olan dolayısıyla en maliyet-etkin olan yöntem radyosinoviyektomidir.

5.g- Psödotümörler

- Nadir görülen kronik bir hemofili komplikasyonu olup, uzuvları ve nörovasküler yapıları etkilediğinde dikkate alınmalıdır. Lezyonun büyüklüğüne göre lokal önlemler, faktör verilmesi ve amputasyona kadar gidebilecek cerrahi yöntemler önerilmektedir. Ancak günümüzde düzenli faktör kullanımı arttığından görülme sıklığı oldukça azalmıştır.

5.h- Kırıklar

- Tedavide acil olarak faktör verilmelidir. Başlangıçta ve takiben 3-5 gün süre ile faktör düzeyleri en az %50 olmalıdır.



Açık ve komplike kırık olmadığı taktirde bildirilen süre ve doz yeterlidir. Kırık stabil olduktan sonra fizik tedavi uygulaması gerekebilir. Şiddetli rehabilitasyon gerektiren ortopedik cerrahi girişimlerden sonra fizik tedavi yapıldığında FVIII 20-30 İÜ/kg, FIX 40-60 İÜ/kg uygulanmalıdır.

6. Kas-Doku İçi Kanamaları

- Önerilen doz tablosuna göre tedavi edilmelidir. İzlemine göre, 2-3 gün tedavi gerekebilir. Bazı kanamalar nörovasküler baskıya neden olabilir. İliopsoas kası (femoral sinir felci), soleus kası (posterior tibial sinir; ekin deformitesi) ve önkol kasları (Volkmann iskemik kontraktürü) bunlara örnektir. Bu bölgelerin kanamalarında acil olarak yüksek dozlarda ve uzun süreli faktör verilmesi gerekir. Etkilenen uzvun elevasyonu ve fizik tedavi yardımcı yöntemler olarak faktör tedavisine eklenmelidir.

7. İliopsoas Kanaması

- İliopsoas kas içi kanamaları diğer kas-doku içi kanamalardan ayrı olarak değerlendirilmelidir. Hastanın hastaneye yatırılması gerekmektedir. Yedi-10 gün süre ile faktör verilmesi ve kesin yatak istirahati uygulanmalıdır. Gerek tanı ve gerekse izlemde görüntüleme yöntemleri (USG veya BT/MR) kullanılmalıdır. Ağrı kaybolana kadar hastanın fiziksel aktivitesi azaltılır. Fizik tedavi çok önemlidir. Akut dönem sonrası sekonder profilaksi yapılmalıdır.

8. Kafa Travması/Merkezi Sinir Sistemi Kanaması

- Hemofilide en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik ve radyolojik değerlendirmeyi beklemeden acil olarak uygun doz ve sürede faktör verilmesine başlanmalıdır. Tüm kafa travmaları ve şiddetli baş ağrısı öncelikle kafa içine kanamış gibi acil olarak tedavi edilmelidir. Faktör VIII 50 İÜ/kg (faktör düzeyi %80-100) olacak şekilde hemen başlanmalıdır, sonraki dozlar görüntüleme sonuçlarına (kraniyal BT/MR) göre ayarlanmalıdır. Kafa travması geçiren olgular, geç dönemde de kanama açısından dikkatle izlenmelidir. Travma olmadan şiddetli baş ağrısı varlığında mutlaka kafa içi kanama akla gelmelidir.



- Kafa içi kanamalarda FVIII aktivitesi ilk 1-7 gün %80-100, sonraki günlerde (8-21 gün) %50'lerde olmalıdır. Hemofili B'de ise FIX aktivitesi ilk 1-7 gün %60-80, sonraki günlerde (8-21 gün) %30'larda tutulmalıdır.
- Akut dönem tedavisi (14-21 gün) sonrası, en az 6 ay profilaktik tedavi verilmelidir. Bu amaçla: FVIII 20-40 İÜ/kg, gün aşırı, FIX 20-50 İÜ/kg, haftada 2 kez uygulanmalıdır.

9. Boğaz ve Boyun Kanaması

- Tıpkı MSS ve iliopsoas kanaması gibi hipofarinjeal kanamaların morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Acil müdahalede bulunmak gerekir. Öncelikle havayolu açıklığı kontrol edilmeli, faktör verilmeli, sonra değerlendirme yapılmalıdır. İzlemi hastanede ve diğer ilgili disiplinlerle birlikte yapılmalıdır.

10. Ağız İçi Kanama ve Burun Kanaması

- Hafif kanamalarda sadece traneksamik asit yeterli olabilir. Orta ve ağır kanamalarda ise faktör verilmelidir. Traneksamik asit ağız içi gargara şeklinde kullanılabilir. Parça buz tedavisi de etkili olabilir. Gereğinde Diş Hekimi/Kulak Burun Boğaz uzmanları ile konsültasyon yapılmalıdır. Burun kanamasında ise, baş öne doğru pozisyonda, her iki burun boşluğuna en az 20 dakika bası yapılmalıdır. Kanama uzar ya da sık tekrarlırsa uygun dozda faktör tedavisi verilmelidir. Traneksamik asit kanama kontrolünde yardımcı olabilir.

11. Akut Sindirim Sistemi Kanaması

- Faktör verilmesi açısından uygun doz, sıklık ve süre açısından tabloya bakınız. Mukozal kanamalarda kontraendikasyon yok ise traneksamik asit eklenmelidir. Hipovolemi ile mücadele gözden kaçırılmamalıdır.

12. Üriner Sistem Kanaması

- Ağrısız hematüride yatak istirahati uygulanmalı, hidrasyon (3 litre/m²) ve steroid tedavisine (prednizolon 0,5 mg/kg/gün, 3-4 gün) başlanmalıdır. Hastanın ağrısı ya da persistan yoğun hematürisi varsa faktör desteği hematüri düzelene



kadar yapılmalıdır. Hematüri devam eder ya da tekrarlırsa üroloji konsültasyonu istenmelidir. Traneksamik asit kullanımı kontrendikedir.

13. Yüzeyel Kanamalar

- Hasta, kanamanın ciddiyeti ve nörovasküler tutulum açısından değerlendirilmelidir. Yüzeyel kanamalarda faktör tedavisi gerekmez. Bası ve buz uygulaması yararlıdır. Periton arkasında, skrotum, gluteal bölge ve uyluk kanamalarında kan kaybı fazla olabilir, acil tedavi yapılmalıdır. Yüzeyel laserasyonlarda yara temizliği, bası ve yara bandı, abrazyonlarda ise temizleme ve bası yeterlidir. Derin laserasyonlarda ise faktör tedavisi (tabloya uygun olarak), sonra dikme işlemi uygulanır. Dikiş alınırken de bir doz faktör yapılmalıdır.

14. Hemofiliye Diş Sorunları

- Genellikle rutin muayene ve temizlikte faktör vermek gerekmez. Derin temizlik, yoğun plak, taş temizliğinde ise faktör ve antifibrinolitik tedavi verilmelidir. Sinir blokajı ve lokal anestezi verilecekse, öncesinde faktör verilmelidir. Hafif hemofiliye desmopressin uygulanabilir. Mandibular sinir bloğu tedavisi öncesi hemofili A'da faktör düzeyi %50, hemofili B'de %40 olmalıdır. Diş çekimi faktör verilme tablosuna göre yapılmalıdır. Traneksamik asit eklenmesi ile faktör tüketimi aza indirilebilir. Yoğun tedavilerde (dikiş gerekenlerde ya da çoklu diş çekimlerinde) hastanede yatarak takip ve tedavi yapılması gerekebilir. Süt dişleri dökülürken kanama olabilir, öncelikle bası ve buz, kontrol altına alınamazsa antifibrinolitik ilaç, nadiren faktör tedavisi verilir. Ağız içi hijyenin korunması çok önemlidir. Hemofilik aile ve hastaların buna oldukça önem vermesi gerekmektedir. Dişler günde en az 2 kez, flor içeren diş macunları ile fırçalanmalıdır. Diş hekimi randevusu ilk dişler çıkmaya başladığı andan itibaren alınmalıdır. Derin enjeksiyonlar, cerrahi girişimler -özellikle kemiği kapsayan (diş çekimi, implant) ya da rejyonal lokal anestetik blok tedavisi uygun faktör düzeyi sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Oral enfeksiyon varsa cerrahi öncesi antibiyotik



tedavisi uygulanmalıdır. On yaşından sonra dişler mutlaka değerlendirilmelidir. Traneksamik asit topikal olarak,%5'lik solüsyondan 10 ml 2 dakika, günde 4 kez, 7 gün kullanılabilir. Diş çekiminden sonra soğuk, sıvı yiyecekler, 5-10 gün süreyle tercih edilmelidir.

15. Hasta İzlemi ve Değerlendirilmesi

- Hastalar 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Kas-iskelet sistemi klinik skorlarla yıllık, radyolojik skorlar ise endike olduğunda ölçülmelidir. Faktör kullanımı, inhibitör gelişimi, transfüzyona-bağlı enfeksiyonlar (HIV, HCV, HBV, diğer), karaciğer işlev testleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi değerlendirilmelidir. Hemofiliklerde en iyi egzersiz ve spor yüzme ve yürüyüş kabul edilmektedir.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Guidelines for the management of hemophilia 2005 (Treatment of Hemophilia Monographs).
2. Protocols for the treatment of hemophilia and vonWillebrand disease. Third Edition 2008, (Treatment of Hemophilia Monographs).
3. Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. Fifth Edition 2008, (Treatment of Hemophilia Monographs).
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2011; 1-10.
5. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, de Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2009; 15: 639-658

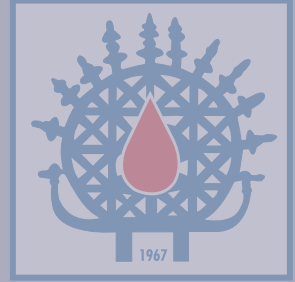
ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

EDİNSEL HEMOFİLİ A

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

III. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





EDİNSEL HEMOFİLİ A

Muzaffer DEMİR, Ayşegül ÜNÜVAR ve THD Hemofili Çalışma Grubu

TANIM

Edinsel hemofili A (EHA) daha önceden hemostaz sistemi normal olan bireylerde, faktör VIII'e (FVIII) karşı gelişen otoantikör (inhibitör) sonucu FVIII'in işlevinin inhibisyonuna bağlı nadir görülen bir kanama hastalığı olarak tanımlanır. Diğer pıhtılaşma faktörlerine karşı inhibitör gelişimi oldukça nadirdir.

SIKLIK VE ETİYOLOJİ

Sıklığı yaşla birlikte artar. Altmış dört yaştan küçük olgularda yıllık sıklık milyonda 0,3, 65-84 yaş aralığındaki olgularda milyonda 9 iken, 85 yaştan büyük olgularda milyonda 15 olarak saptanmıştır. Basit bir yumuşak doku kanamasından, uzuv kayıplarına ve ölüme kadar değişen morbidite ve mortalite yüksekliği gösteren bir tablodur. Ölüm oranları olgu serilerine göre değişmekle birlikte %9-22 arasındadır.

İnhibitör (otoantikör) oluşumuna yol açan neden, hastaların yaklaşık yarısında saptanamaz (idiyopatik). Diğer hastalarda ise sıklık sırasına göre altta yatan aşağıdaki hastalıklar yer alır.

- Kolajen-vasküler (RA, SLE) ve diğer otoimmün hastalıklar (yaklaşık %16-18)
- Habis kan hastalıkları (KLL, HDL, MM, Waldenström makroglobulinemisi, MDS, miyelofibrozu, eritrolösemi)
- Solid tümörler (prostat, akciğer, kolon, mide, baş-boyun, serviks, meme, böbrek tümörleri, melanom,)
- Gebelik, özellikle doğum sonrası dönem (yaklaşık %10)
- İlaç reaksiyonları (penisilin ve türevleri, sülfon grubu antimikrobikler, fenitoin, metil dopa, kloramfenikol,



interferon alfa, fludarabin, levodopa, klopidoğrel)
(yaklaşık %3)

- Deri hastalıkları (psoriasis, pemfigus)
- Enfeksiyon ve aşılama (M. pneumoniae, hepatit B, hepatit C, influenza aşılması)
- Solunum sistemi hastalıkları (astım, KOAH)

KLİNİK

Edinsel hemofilinin, kalıtsal hemofiliden belirgin farklılıkları vardır. Bu farklı özellikler Tablo 3'te verilmiştir. **Kendisinde ve ailesinde kanama eğilimi öyküsü bulunmayan hastalarda aşağıda belirtilen klinik bulguların varlığında EHA'dan şüphelenilmelidir.**

- Purpura (yaygın ekimoz), hematoma ve yumuşak doku kanaması. Hemartroza nadir rastlanır.
- Cerrahi işlem sonrası uzun süreli kanama
- Doğum sonrası kanama
- Periton arkası kanama
- Sindirim sistemi ve ürolojik kanama
- Nöro-vasküler sorunlar yaratan kompartıman sendromu

Klinik tablo FVIII ve inhibitör titresi ile bir korelasyon göstermez. Kanama bulgusu olmadan sadece laboratuvar bulgusu ile de EHA'dan şüphelenilebilir.

Bu grup hastalar genellikle klinikte edinsel hemofili konusunda bilgi birikimi olmayan hekimlerle daha sık karşılaştıklarından tanıların ve tedavilerinin gecikmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle **kanamalı veya kanamasız EHA şüphesi olan veya tanısı alan bir hasta için bir hematoloji merkezine danışılmalı ve gerektiğinde hasta bekletilmeden bu merkeze gönderilmelidir.**



Tablo 3. Edinsel hemofili A'nın kalıtsal hemofili A'ya göre saptanabilen farklı özellikleri

	Kalıtsal Hemofili	Edinsel Hemofili
Sıklık (yıl)	1/10.000	Çocuklarda 0,045/milyon; erişkinlerde 1,5/milyon
Patofizyoloji	FVIII geninde bozukluk	FVIII'e karşı gelişen otoantikör
Tanı anında hasta yaşı	Genellikle çocuk	Genellikle ileri yaşta, gebelikle ilişkili olaylarda genç yaşta
Aile veya bireysel öykü	Var	Yok
Altta yatan hastalık	Yok	Var*
Kanama yeri	Eklem ve kas içi	Yumuşak doku, deri ve mukoza
Klinik bulguların ağırlığı	Faktör düzeyi ile ilişkili	Faktör veya inhibitör düzeyi ile ilişkili değil
Faktör VIII düzeyi	Çok düşük	Orta veya hafif düzeyde düşüklük
İnhibisyon kinetiği	Tip 1; tam inhibisyon	Tip 2; doğrusal olmayan inhibisyon nedeniyle artakalan FVIII saptanabilmektedir

*: Otoimmün hastalıklar, habaset, gebelik, ilaç reaksiyonları, deri hastalıkları, vd.

LABORATUVAR

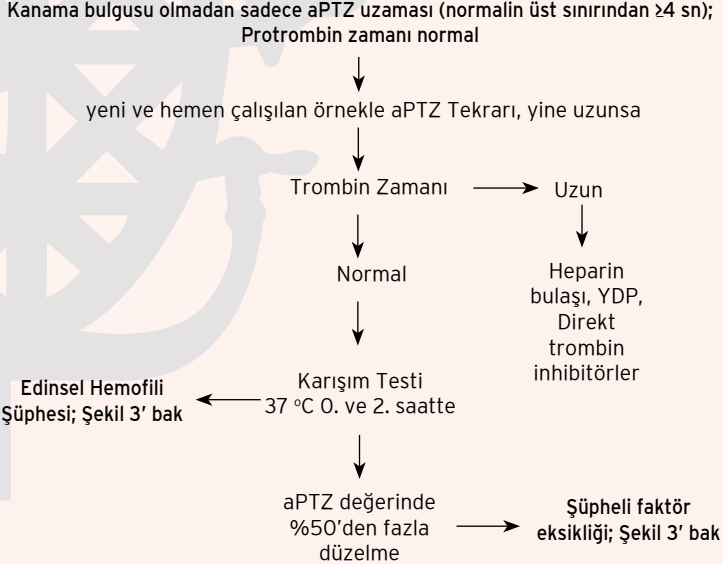
Daha önceden hemostaz sistemi normal bir bireyde ani ortaya çıkan kanama varlığında veya kanama olmaksızın PZ normal ve aPTZ'si uzamış bulunan olgularda EHA'nın laboratuvar araştırması yapılmalıdır. APTZ'nin normalin üst sınırından >4 saniye olması aPTZ'de uzama olarak tanımlanır. PZ ve TZ'nin normal bulunduğu, tek başına aPTZ uzamasının saptandığı durumlarda, bir sonraki aşamada karışım testi yapmak gerekir. Normal havuzlanmış



plazma ile hasta plazması 1:1 oranda karıştırılarak aPTZ değerinde düzelme olup olmadığına bakılır. aPTZ'de %50'den fazla düzelme olmaması inhibitör varlığını düşündürür.

Kanaması olmadan tek başına aPTZ uzaması saptanan olgularda eğer lupus antikoagülanı (LA) varsa FVIII düzeyinde düşüklük görülebilir ve yanlışlıkla EHA tanısı konabilir. **LA ile ayırıcı tanı bu nedenle dikkatlice yapılmalıdır.** LA ayırıcı tanısı için kaolin pıhtılaşma zamanı ve dilüe (seyreltilmiş) Russel'ın yılan zehir testi (DRVVT) yapılması zorunludur. aPTZ'nin normal sınırlarda olduğu durumlarda klinik olarak şüphe duyuluyorsa, mutlaka FVIII düzeyine bakılmalı ve faktör düzeyi düşük ise inhibitör tayini yapılmalıdır. Bu hasta grubunda kontakt faktör eksikliği (FXII, prekallekrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen) olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

Şekil 2. Kanama bulgusu olmayan sadece aPTZ uzaması saptanan olgularda kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi



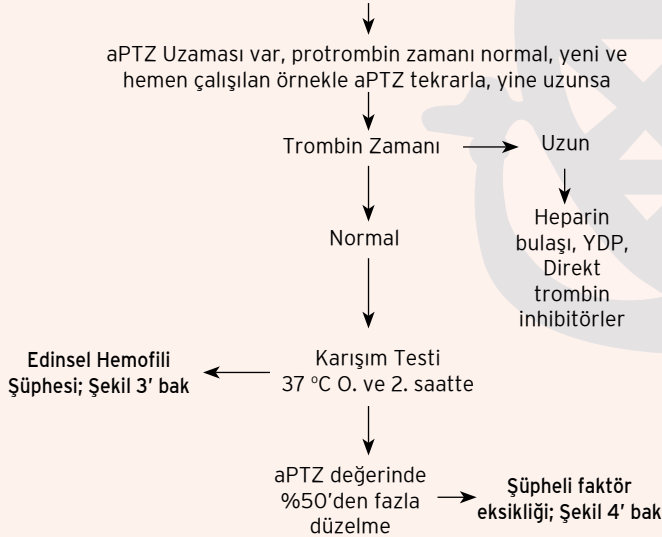


Bu aşamadan sonra inhibitör titresi için modifiye Bethesda testi yapılmalıdır. Bethesda testi FVIII'e karşı gelişmiş tip 1 kinetik inhibisyon gösteren alloantikör saptanması için geliştirilmiştir. Oysa EHA'da FVIII'e karşı gelişmiş otoantikörler tip 2 inhibisyon kinetiği özelliğinde doğrusal olmayan bir inhibisyon yaptıklarından, Bethesda yöntemi ile ölçülen inhibitör titresi tabloyu tam olarak yansıtmayabilir. Bu durum gözden kaçırılmamalıdır. Laboratuvar tanısında kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi Şekil 2, 3 ve 4'te verilmiştir.

Klinik şüphe olduğunda, aPTZ uzaması saptanamasa bile faktör düzeyi ölçülmelidir. FVIII düzeyi klasik hemofilide olduğu gibi çok düşük değildir. Von Willebrand hastalığı dışlandıktan sonra FVIII düşüklüğü EHA'yı işaret eder. LA varlığında faktör düzeylerinin yalancı düşük çıkabileceği unutulmamalıdır.

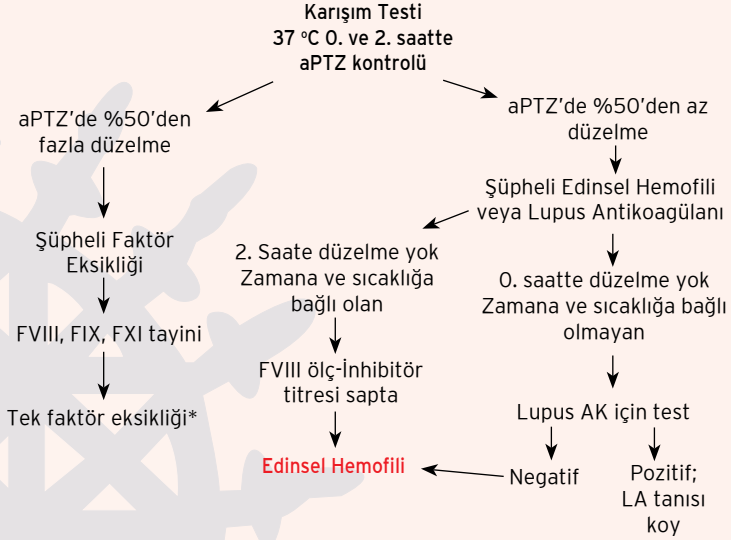
Şekil 3. Kanama bulgusu olan hastada kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi

Kendisinde ve ailesinde kanama öyküsü olmayan AKUT KANAMALI hastada





Şekil 4. Edinsel Hemofili A'da karışım testi sonrası kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi



* FXII ve kontakt faktör eksikliklerinde kanama olmadığı için sadece aPTZ uzaması durumunda dikkate alınmalıdır.

TEDAVİ

EHA tanısı almış bir hastanın izlem ve tedavisinin bir hematoloji merkezinde yapılması gereklidir. Tedavi 3 ana bölüme ayrılmaktadır.

1. Kanama atağının durdurulması,
2. İnhibitörün yok edilmesi (immunosupresif tedavi)
3. Varsa, altta yatan hastalığın tedavisi

Hastanın travmadan ve yaşamsal tehdit olmadığı sürece girişimsel işlemlerden uzak tutulması gerekir. Kanamayı durdurucu önlemlerle birlikte inhibitör yok etme tedavisine de başlanmalıdır.

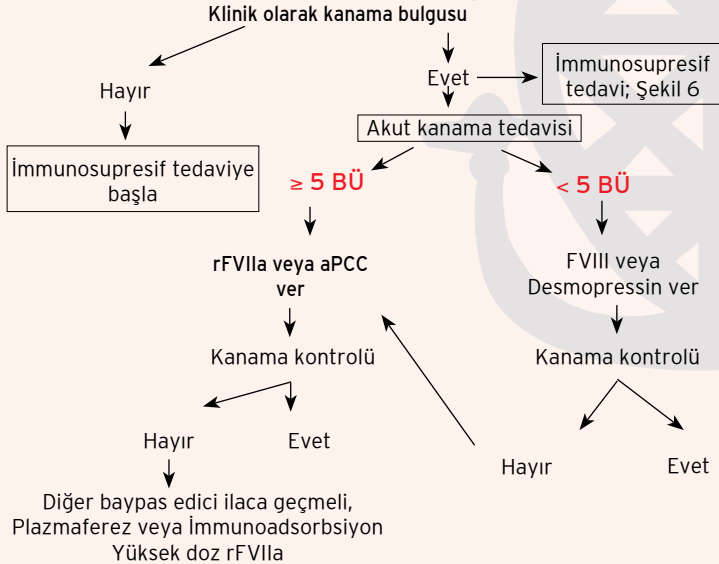


Akut Kanama Ataklarının Tedavisi

Tanının ilk haftası içinde görülen erken ölümler sindirim sistemi ve akciğer kanamasına bağlıdır. Geç dönem ölüm nedenleri ise kafa içi ve periton arkası kanamalarıdır. İnhibitör yok edilemediğinde, tanıdan sonraki ilk 5 ay içinde ölümcül kanama oranı yüksektir. Kanamaların tanısında klinik değerlendirme ile görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kanamanın şiddetini değerlendirmede hastanın Hb ve Hct değerleri bazen görüntülemeden daha yararlı olabilmektedir.

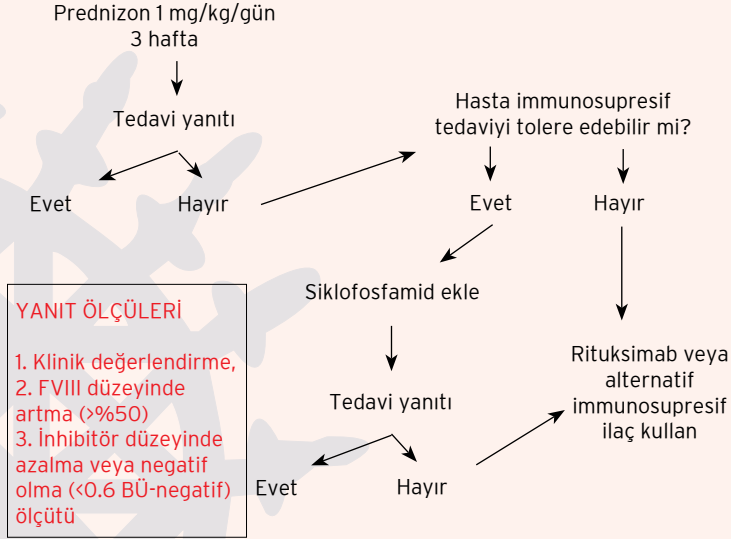
Akut kanamalı hastanın tedavisine ivedilikle başlanmalıdır. Tedaviye başlarken FVIII düzeyi ve inhibitör titresinin önemi yoktur. Birinci basamakta kanamayı durdurmak için inhibitörü baypas edici ilaçlar kullanılmalıdır (Tablo 4). Baypas edici ilaçların kullanımı ile ilgili basamaklı kullanım yöntemi Şekil 5’de verilmiştir.

Şekil 5. Kanaması olan bir edinisel hemofili A olgusunda basamaklı tedavi yöntemi





Şekil 6. EHA'da inhibitörün yok edilmesi için basamaklı tedavi yöntemi



İnhibitör titresinin 5BÜ'nün altında ve üstünde olmasına göre başlanması gereken ilaç farklı olabilmektedir. Düşük titrelerde desmopressin veya yüksek doz FVIII verilebilir. Ancak hastanın klinik tablosunun şiddeti inhibitör titresi ile iyi bir korelasyon göstermediğinden düşük titreli hastaların tedavisinde ilaç seçerken klinik tablo gözden geçirilmemelidir.

İnhibitör titresinin 5 BÜ'den büyük olduğu durumlarda, aktive rekombinan FVII (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleksi konsantresinin (aPCC) inhibitörü baypas edici ilaç olarak ilk basamakta kullanılması önerilir. Bu ilaçların dozu ve kullanım süreleri inhibitörlü klasik hemofili hastalarından elde edilen verilere göre kararlaştırılmıştır. Kullanım süreleri konusunda da bir fikir birliği yoktur. Kanamanın şiddetine ve yerine göre tedavi süresi 24-72 saat olmalıdır. Ancak tedavi süresi olgudan olguya değişiklik gösterdiğinden kanama duruncaya kadar devam edilmesi önerilir.



rFVIIa, 2-3 saatte bir 90 µg/kg, hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. aPCC'nin ise, her 8-12 saatte bir, 50-100 İÜ/kg hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. APCC'de günlük toplam doz en fazla 200 İÜ/kg olmalıdır.

Bu iki ilacın da en önemli yan etkisi tromboembolik olaylardır. Klasik hemofilide trombotik olay sıklığı fazla olmamasına rağmen EHA'da durum daha farklıdır. EHA olguları, gebelik dışında, genellikle ileri yaşta ve sigara içimi, hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sık görüldüğü, bir hasta grubudur. Klasik hemofilide tromboemboli sıklığı %1'in altında iken, EHA'da bu oranın daha yüksek olabileceği dikkatten kaçmamalıdır.

Her iki ilacın da etkililik ve güvenilirliğini değerlendirecek, geçerliliği kanıtlanmış bir laboratuvar izlem yöntemi tanımlanmamıştır. Ancak trombin oluşum testi ve tromboelastografi yöntemleri umut verici olup, geliştirilmeleri gerekmektedir.

Tablo 4. Edinsel hemofili A'da akut kanama tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri

İlaçlar	Doz	Doz aralığı	Süre
rFVIIa	90 µg/kg	2-3 saatte bir, bolus i.v.	Hemostaz sağlanıncaya kadar
aPCC	50-100 İÜ/kg (en fazla günlük doz 200 İÜ/kg/gün)	8-12 saatte bir, bolus i.v.	Hemostaz sağlanıncaya kadar
FVIII konsantresi	20-50 İÜ/kg	6-8 saatte bir, bolus i.v.	Baypas yapıcı ilaçlara ulaşılmıyorsa veya hastanın inhibitör titresi düşükse denenebilir.
Desmopressin*	0,3 µg/kg (en fazla 30 µg)	Tek-2 doz, i.v.	Düşük inhibitör titresi varlığında, hafif-ciddi olmayan kanamalarda

*Desmopressin edinsel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilir.



Tedavinin etkinliği hematomun oluşturduğu ağrı, hematomun boyutlarının görüntülenmesi, Hb/Hct düzeyleri ile değerlendirilir. Kanamanın ve transfüzyon ihtiyacının devam etmesi, transfüzyona rağmen Hb değerlerinin değişmemesi veya azalması, hematomun boyutlarının artması, tedaviye rağmen hematom ağrısının azalmaması ve 48 saatlik tedaviye rağmen bulguların değişmemesi tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır. **Tedavi başarısızlığında baypas edici ilacın değiştirilmesi önerilir.** Her iki baypas edici ilacın birlikte/ardışık kullanımı tromboemboli komplikasyonu nedeniyle önerilmez. Antifibrinolitik ilaçların baypas edici ilaçlarla birlikte kullanımı tartışmalıdır. Traneksamik asit ile aPCC'nin birlikte kullanımı önerilmez. rFVIIa ile traneksamik asit birlikteliği mukoza kanamalarında kullanılmaktadır. Ancak tromboembolik olaylar nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

İnhibitör Yok Etme Tedavileri (İmmunosupresif tedavi)

İmmunosupresif tedavinin temel amacı inhibitörün yok edilmesi ve kanama tekrarının engellenmesidir. Çocuklarda, doğum sonrası dönemde ve ilaçla ilişkili olgularda spontan remisyon görülebilmektedir (%3). Ancak hangi olgularda inhibitörün kendiliğinden kaybolabileceğini önceden kestirmek mümkün olmadığından, bu olgular da yüksek kanama riski altındadırlar. **İmmunosupresif tedaviye tanı konulur konmaz acilen başlanmalıdır.**

Kullanılan ilaçların etkililik ve güvenilirliği ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. **En sık uygulanan ilk basamak tedavi ilacı prednizolondur. Tek başına, 1 mg/kg/gün prednizolon önerilir.** Bazı olgularda prednizolonun siklofosfamidle birlikte kullanımı da önerilmektedir. Geriye dönük çalışmalardan elde edilen verilere bakıldığında prednizolonun siklofosfamid ile birlikte kullanımının, tek başına prednizolona üstünlüğü gösterilememiştir. Bu durumda yan etkiler göz önüne alınarak önce tek başına prednizolon kullanımı, 3 hafta sonra yanıt alınmaz ise, birlikte kullanım gündeme gelmelidir (Tablo 5). Prednizolonun 3 hafta kullanımı sonrası değerlendirme yapılmalıdır. Yanıt varsa 4-6 haftaya tamamlamalıdır. Siklofosfamid eklenecekse, ağızdan 1-2 mg/kg dozda verilmelidir. Siklofosfamid yaklaşık toplam 6 hafta kullanılmalıdır.

Yanıt ölçütleri olarak klinik değerlendirme, FVIII düzeyinde



artma ve inhibitör düzeyinde azalma kabul edilmektedir. Üç hafta sonra bildirilen ölçütlerde beklenen yanıt olmaz ise ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. Kortikosteroidle remisyona girme süresi yaklaşık 5 haftadır. İzlem haftalık yapılmalı, izlem sırasında aPTZ, FVIII aktivitesi ve inhibitör düzeyi saptanmalıdır. Yanıt alınan olgularda izlem 15 günde bir yapılmalıdır.

İmmunoadsorpsiyon ve plazmaferez yöntemi ile inhibitör uzaklaştırma işlemi yaşamı tehlikeye sokan durumlarda denenebilir. İnhibitörü uzaklaştırma amacıyla yüksek doz immunoglobulin (ivlg) tedavisi önerilmez.

Kanaması olmayan ancak başka nedenle aPTZ uzaması saptanmış olgularda edinisel hemofili tanısı konmuşsa morbid ve mortal olabilen kanama atakları görülebileceğinden hemen immunosupresif tedaviye başlanmalıdır.

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi edinisel hemofilide de kortikosteroid ve immunosupresif ilaçlarla yanıt alınamayan hastalarda anti-CD20 monoklonal kimerik antikoru olan rituksimabın kullanılması önerilir. Ancak bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar olmadığından veriler olgu serilerinden elde edilmiştir. Haftada bir toplam dört kez 375 mg/m² dozunda kullanılır. Steroid ve/veya siklofosamid ile birlikte kullanıldığında başarı şansı artmaktadır.

Tablo 5. Edinsel hemofili A'da inhibitörü yok etme yöntemleri

Tedavi Basamağı	Seçenek	Doz-Veriliş Yolu	Değerlendirme	Süre	Yanıt Oranı (%)
Birinci basamak	Prednizolon	1 mg/kg, oral	3 hafta sonra,	3 hafta sonra yanıt varsa toplam 4-6 hafta; yanıt yoksa ikinci basamağa geç	58.2-76
İkinci Basamak	Prednizolon* Siklofosamid	1 mg/kg, oral 1.5-2 mg/kg, oral		Yaklaşık 6 hafta	69.2-75
	Siklofosamid intravenöz kullanılacaksa	10 mg/kg 1-2. gün, sonra 1.5-2 mg/kg oral yolla 8 gün			
Üçüncü Basamak	Ritüksimab*	375 mg/m ²		Haftada bir 4 kez	80.9

*Ritüksimab edinisel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilir.



İmmunosupresif tedavi sonrası inhibitörün tam olarak yok edilmesi inhibitör titresinin <0.6 BÜ/ml ve FVIII aktivitesinin %50'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Tam yanıt alınan hastaların nüksünü saptayabilmek için izlem göstergeleri ve kontrol aralıkları Tablo 6'da verilmiştir. İmmunosupresif tedavi kesildikten sonra nüks oranı %20 dolaylarında olup, yaklaşık 7-9 ayda (1 hafta-14 ay) görülmektedir.

Tablo 6. Remisyonda olan edinsel hemofili A olgusunda immunosupresif tedavi kesilmesi sonrası izlem

Remisyon sonrası	aPTZ	FVIII Aktivitesi (%)
<6 ay	Aylık	Aylık
6-12 ay	Her 2-3 ay	Her 2-3 ay
>12 ay	Her 6 ay	Her 6 ay

ÇOCUKLARDA EDİNSEL HEMOFİLİ

Erişkinlerde 1,5/milyon sıklığında olan edinsel hemofilinin çocuklarda sıklığı yaklaşık 0,045/milyon olarak verilmektedir. Kanama tipi ve immunosupresyon yanıtı erişkine benzemekle birlikte, prognoz genellikle erişkinden daha iyidir, inhibitörler daha çabuk ve daha fazla oranda kaybolur. Spontan tam remisyon ihtimali de yüksektir, semptom vermeden seyredebilir. Bu nedenle, çocuk hastalarda immunosupresif tedavi kararının hemen alınmaması, hastanın takibine ve kanama bulgularının varlığına göre karar verilmesi önerilmektedir. **En yüksek remisyon oranı enfeksiyonla ya da antibiyotik kullanımı ile birliktelik gösteren olgularda elde edilmiştir (%100).** Literatürde, edinsel hemofili tanılı gebe annelerden doğan bebeklerde (5 vaka), antikorların bebeğe geçişine bağlı olarak intrakranyal kanama gelişimi bildirilmiştir (3 bebek asemptomatik iken). Bu dönemdeki olguların bebekleri daha dikkatli değerlendirilmelidir.

SONUÇ

Edinsel hemofili nadir görülen ancak morbidite ve mortalitesi yüksek bir tablodur. EHA'da en önemli sorun tanının geç konulması ve hastaların genellikle hematoloji dışı kliniklere yatırılmış olmasıdır.



İlgili hekimlerin bilgi ve farkındalık düzeyinin artırılması ve hastaların ivedilikle hematoloji bölümlerine danışılması gerekmektedir. Bu kılavuzun temel amacı bu konuda farkındalığın artırılması, ilgili hekimlerin ellerinde kolay uygulanabilir güncel bir belgenin bulunması ve uygulamaların belli bir standart içinde yapılmasının sağlanmasıdır.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870-7.
2. Collins PW, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, Shima M, St-Louis J, Lévesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Research Notes* 2010, 3: 161.
3. Sood SL, Kessler CM. Acquired inhibitors to factor VIII. In: *Textbook of Hemophilia*, Eds. Lee C, Berntop E, Hoots K. 2. Edition, 2010, Wiley-Blackwell Publication, Oxford UK, pp. 81-87
4. Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2 (Supl 1):7-10.
5. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000;109(4):704-15.
6. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009 ; 94(4):566-75.
7. Giangrande P. Acquired hemophilia. *WFH treatment of hemophilia monograph series*. December 2005; 38:1-8.
8. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol* 2010;148(2):183-94
9. Tengborn L, et al. Acquired haemophilia - Nordic guidelines for diagnosis and treatment working group on acquired haemophilia of the nordic haemophilia centres. version: 2007-02-13, valid until 2008-12-31.



10. Shetty S, Bhavé M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: Diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. Autoimmun Rev 2011; 10(6): 311-6.
11. Baudo F, Caimi T, de Cataldo F. Diagnosis and treatment of hemophilia. Haemophilia 2010;16(102):102-6.
12. Holme PA, Tjonnfjord GE. Management of acquired hemophilia: A literature review. JCD 2009; www.slm-hematology.com
13. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. Pediatr Blood Cancer 2010; 55(4):606-11.

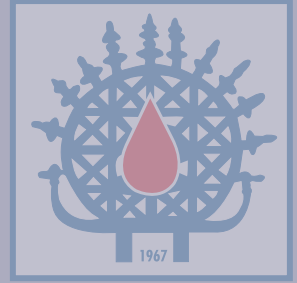
ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR SORUNU

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

IV. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR SORUNU

**Kaan Kavaklı, Fahri Şahin, Muzaffer Demir ve
THD Hemofili Çalışma Grubu**

Hemofilide İnhibitör Kavramı ve Önemi

Hemofili hastalarında tedavide uygulanan FVIII veya FIX proteinine karşı “antikor-alloantikor” gelişebilir. Bu antikorların tedavide kullanılan faktör proteininin işlevini engellemesi söz konusu olduğunda “inhibitör” olarak tanımlanır.

Hemofili-A hastalarındaki **en sık rastlanan ve en ciddi** tedavi komplikasyonudur (%10-30). Ülkemizde 2010 yılında tamamlanan ulusal inhibitör tarama projesinde tüm hemofili-A grubunda %10, ağır hemofili-A hastalarında % 13 inhibitör gelişme oranı saptanmıştır. Hemofili-B hastalarında ise risk çok düşüktür (%3). İnhibitör gelişimi için ilk 5 yaş ve/veya ilk 20 faktör uygulama gün sayısı en riskli dönemdir.

İnhibitörlü hastaların tedavi maliyetinin 5 kat arttığı bilinmektedir. İnhibitörlü hastalarda kanamalar sırasında hemostazın sağlanması yeterli olmadığından, bu hastalarda ağır kanamalarda yaşamsal tehlike vardır. Ayrıca bu hasta grubunda eklem morbiditesi ve sakatlık gelişme oranı belirgin olarak yüksektir. Hastalarda inhibitör gelişmesinden sonra kanama sıklığının artmamasına karşın yeterli tedavi imkânı sağlanamaması nedeniyle “hedef eklem” gelişme riski yüksektir.

İnhibitör gelişen hastaların, bu konuda bilgi birikimine ve laboratuvar imkânlarına sahip deneyimli merkezlerde takip ve tedavi edilmesi gerekir. Deneyimli merkezlerde hematoloji uzmanı tarafından izlenmesi gerekir. ~~Ayrıca Hemofili-B hastalarının “anafilaksi” riski olduğundan tedavilerinin en azından ilk aylarda veya ilk 20 uygulamada hastane şartlarında yapılması önerilir.~~

İnhibitör Tanısı ve İnhibitör Testleri

Hastanın %100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya azaltan yani %50’sini inaktive eden inhibitör aktivitesi 1 Bethesda Ünitesi (BÜ/ml) olarak tanımlanır. İnhibitör şüphesi varlığında inhibitör tarama



testi (karışım testi) yapılır. Tarama testi pozitif olanlarda kesin tanı ve inhibitörün titresi modifiye Bethesda testi ile saptanır. Söz konusu test bu konuda deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır.

Bethesda testi ile $>0,6$ BÜ/ml olan titreler pozitif olarak kabul edilir. İzlem sırasında titre 5 BÜ/ml'yi aşmıyorsa "Düşük Titreleli İnhibitör" adı verilir. FVIII tedavisine rağmen titre bu seviyeyi aşmıyorsa düşük yanıtlı inhibitör (Low responder-LR) olarak tanımlanır. Düşük titreli hastaların yaklaşık yarısında izlemde inhibitör kendiliğinden kaybolabilir (geçici inhibitör). FVIII uygulaması ile titre > 5 BÜ/ml oluyorsa yüksek yanıtlı inhibitör (High responder-HR) olarak tanımlanır. En çok klinik sorun yaratan hasta grubu HR tipteki hastalardır. Bu hasta grubunda geçici inhibitör olması çok nadirdir. Ancak düşük titrelerde hatalı pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Son yıllarda "Nijmegen-Bethesda Testi (modifiye Bethesda)" yöntemi kullanılarak Bethesda testinde $0.6-2.0$ BÜ/ml aralığında rastlanan hatalı pozitif sonuçlar önlenabilmektedir.

İnhibitör Testleri Ne Zaman ve Ne Sıklıkta Yapılmalı?

Tüm hemofili hastalarında en az yılda 1 kez inhibitör tarama testi yapılması gerekir. Ağır hemofili hastalarında bebeklik döneminde risk yüksek olduğundan her beş FVIII kullanım günü sonrası tarama yapılması uygun olur. İlk 20 uygulama günü (UG) tamamlandıktan sonra 10 UG sonrası kontrol yapılması tavsiye edilir. İlk 50 UG tamamlandıktan sonra risk azalmaktadır. Bu dönemden sonra 6 ayda bir bakılması yeterlidir. İlk 150 UG sonrası inhibitör gelişmesi çok nadirdir. Uzun süreli profilaksi alan hastalarda yılda 1 kez yapılacak kontrol yeterlidir.

Ancak ağır kanamalar veya operasyonlar sonrası yani yoğun veya uzun süreli FVIII kullanımlarından 7-10 gün sonra test yapılması önerilir. Günlük uygulamada alışılmış dozlarda FVIII tedavisine klinik yanıt alınmadığı takdirde de inhibitör testi yapılması endikasyonu vardır. Ayrıca tüm cerrahi girişimlerden (diş çekimi ve sünnet dahil) önce mutlaka inhibitör tarama testi yapılmalıdır. İnhibitörün hangi hastalarda olabileceğine dair bazı klinik ve laboratuvar göstergeleri bulunmaktadır. Klinik göstergeler;

- 1- Uygulanan yeterli profilaksi programına rağmen kanamalarının olması,



- 2- Kanamalarının artık eskisi gibi FVIII ile rahatlıkla durmaması,
- 3- Daha uzun süreli veya yüksek dozlarda FVIII tedavisi ile hemostazın sağlanabilmesi,

Laboratuvar göstergeleri;

- 1- Yeterli dozda uygulanan FVIII tedavisine rağmen, aPTZ testinde beklenen kısalmanın gözlenmemesi,
- 2- Tedavi sonrası FVIII aktivitesi ölçüldüğünde hedeflenen düzeylere ulaşamadığı gibi, <%1 gibi çok düşük sonuçların elde edilmesi
- 3- Sınırdan inhibitörlü olan hastalarda "toparlanma-recovery-testi" (50 İÜ/kg'dan uygulama sonrası FVIII düzeyinin kontrol edilmesi) uygulanması yararlı olabilir. İnhibitörlü hastalarda FVIII aktivitesi genellikle %1'in altında saptanır.

İnhibitörlü Hastadaki Akut Kanama Ataklarında Hemostazın Sağlanması

(Basamaklı Tedavi Yöntemi 1)

İnhibitörlü hastalarda **yüksek doz faktör tedavisi** uygulamak bazı istisnalar dışında önerilmez. İnhibitörlü hastalarda kanamayı durduran yani hemostazı sağlayabilecek temel tedavi yaklaşımı baypas edici ilaçların kullanılmasıdır. Söz konusu ilaçlar FVIII veya FIX'a gereksinme göstermeden FXa aktivitesi oluşturdıklarından inhibitörlü hastalardaki kanamaların durdurulabilmesi mümkün olmaktadır.

a) İnhibitör titresinin bilinmediği olgular

Baypas edici ilaçlardan (rFVIIa veya aPCC) biri kullanılmalıdır (Tablo 7).

b) Düşük titreli (<5 BÜ/ml) hastalarda tedavi (Şekil 7)

Bu hastalarda tedavide FVIII kullanılabilir. 8-12 saat aralarla inhibitörsüz dönemde kullanılan FVIII dozundan 2-3 kat yüksek dozlarda (genellikle 50-100 İÜ/kg) FVIII uygulanması gerekir. Tedavi sonrasında anamnestic reaksiyon gelişmesi (inhibitör titresinin kamçılanarak >5 BÜ/ml seyretmesi) riski %30 dolayındadır. Bu



durum söz konusu olursa FVIII tedavisinin bırakılması gerekir. FVIII tedavisiyle kanamalar durdurulabiliyorsa ve inhibitör titresi $<5 \text{ BÜ/ml}$ 'de seyrediyorsa kanamalarda FVIII kullanılmaya devam edilebilir. Tedaviler sırasında FVIII ölçümleriyle izlem yapılabilir (Şekil 7)

c) Yüksek titreli ($\geq 5 \text{ BÜ/ml}$) hastalarda tedavi (Şekil 8)

Bu hasta grubunda kesinlikle baypas edici ilaçlardan biri tercih edilmelidir. Baypas edici ilaçların özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Baypas edici ilaçların özellikleri

Baypas edici ilaçlar	Rekombinant FVIIa	Aktive PCC kompleksi
Ticari ismi	NovoSeven® (Novo Nordisk)	FEIBA® (Baxter)
Geri ödemesi (2011)	Hastane şartlarında/günübirlik	Ayaktan ve hastanede
Kaynağı	Rekombinant	Plazma kaynaklı
Etki mekanizması	rFVIIa ile DF veya aktive trombositte	FXa ve Protrombin ile
Hazırlanması	1mg flakon 1.1 ml ile 2 mg flakon 2.1 ml ile sulandırılmalı	500 İÜ=20 ml.
Uygulama süresi	Damar içi bolus enjeksiyon ve 2-5 dakikada uygulanmalıdır	Uygulanana doz bağlı olarak 25-50 dakika yavaş infüzyon
Doz ve günlük üst sınır dozları	90 $\mu\text{g/kg}$, iki-üç saatte bir hemostaz sağlayıncaya kadar	50-100 İÜ/kg 6-12 saat aralarla (maksimum tek doz 100 İÜ/kg, en yüksek günlük doz 200 İÜ/kg)
Yaşamsal önemi olan kanamalarda	Her 2 saatte bir 90 $\mu\text{g/kg}$ hemostaz sağlanana kadar	8-12 saatlik aralarla 50-100 İÜ/kg, en yüksek doz 200 İÜ/kg, hemostaz sağlanana kadar
Tromboz riski	Olası	Olası (en üst sınır dozlar aşırsa risk çok yüksek)
Başarı şansı	%79-92	%64-91
Anamnestik yanıt	Yoktur	%30 risk vardır.
Laboratuvar izlemi	TEG ve Trombin ölçümü ile deneyimli merkezlerde	TEG ve Trombin ölçümü ile deneyimli merkezlerde
Traneksamik asitle birlikte kullanım	Gereğinde birlikte kullanılması önerilir.	Birlikte kullanılması önerilmez.





İnhibitörlü Hastalarda Kanamalarda Profilaktik Yaklaşım

Literatürde her iki baypas edici ilaç ile de başarılı profilaksi uygulamaları mevcuttur. Sık kanayan olgularda kanama sayısının azaltılması ve hasta ile ailesinin yaşam kalitesinin artırılması açısından yararlı olabilir. Ülkemizdeki geri ödeme sistemi aPCC için kullanıma izin vermektedir. Haftada 4.500 İÜ'lik dozun aşılmasıyla kaydıyla hastalarda haftada 2 veya 3 kez 50-75 İÜ/kg dozlarda kullanılabilir. Hastada yeni kanama olmasını beklemeden en az 6 ay süreyle kullanılması önerilir. Ülkemizde henüz profilaksi için endikasyonu ve geri ödemesi olmayan rFVIIa için Avrupa ülkelerinde uygulanan doz 90-270 µg/kg/gün'dür. Ülkemizde rFVIIa için ise endikasyon dışı kullanım onayı ile kullanılabilir. ~~Rekombinant FVIIa'nın bu endikasyonda kullanılabilirliği randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiştir.~~

İnhibitörlü Hastada Cerrahi Girişimlerde Hemostazın Sağlanması (Şekil 8)

HR inhibitörlü hastaların acil veya elektif operasyonlarında her iki baypas edici ilaçtan biri (rFVIIa veya aPCC) tercih edilebilir. Hemostaz sağlama oranı her iki ilaçla yaklaşık aynıdır (%80). Bu nedenle her iki baypas edici ilacın da hastanelerde erişilebilir durumda olması gerekir. Elektif cerrahi girişimlerin deneyimli merkezlerde yapılması gerekir. Büyük cerrahi uygulamaları gibi majör kanamalarda da aynı basamaklı tedavi yöntemi kullanılmalıdır (Şekil 8).

İnhibitörü Yok Etme Çabaları "İmmun Tolerans Tedavisi"

İTT' nin temel mantığı belli aralarla ve düzenli olarak FVIII uygulayarak hastanın immün açıdan "toleranslı" hale getirilme çabasıdır. HR tipte inhibitörü olan hastalarda immün tolerans tedavisinin (İTT) öncelikle denenmesi kuvvetle önerilir.

LR tipte inhibitörlerin kendiliğinden veya FVIII tedavisine devam edilmesine karşın yok olması mümkündür. 6 aylık izlem süresi sonrası dikkatle değerlendirilmelidir. Uygulanan FVIII tedavisiyle hemostaz sağlanamıyorsa ve 6 aylık izlemde inhibitör kaybolmamışsa İTT uygulanması önerilir. Başarı şansını arttırmak için bazı koşulları yerine getirmek gerekir. İnhibitör geliştiğinde hastada kullanılan FVIII preparatının İTT uygulaması sırasında da



kullanılması önerilir. Hastanın İTT tedavisine hemen başlanmamalı ancak rastgele ve düzensiz FVIII uygulanmasından kaçınılmalıdır. İnhibitör titresi <10 BÜ olduğunda İTT başlanan olgularda İTT başarı oranı daha yüksek olduğundan İTT başlamak için titrenin <10 BÜ olana kadar beklenmesi önerilir. Bu titreye genellikle ilk 12 ay içinde ulaşılır. Bu dönemde kanama ataklarının tedavisi baypas edici ilaçlarla yapılmalıdır. Başarı sağlanamayan olgularda vWF içeriği yüksek olan plazma kaynaklı FVIII uygulanması önerilir.



Literatürde tanımlanan başlıca 2 farklı İTT yaklaşımı mevcuttur. Her 2 yaklaşım arasındaki temel fark uygulama zamanlaması ve dozudur.

- a) **Bonn protokolü:** 100 İÜ/kg FVIII dozu 12 saat aralarla kullanılır. İnhibitörün 1-6 ay sürede kaybolması beklenir. Ancak uygulanan dozların mega dozlarda olması nedeniyle maliyeti yüksek bir tedavi protokolüdür. Başarı oranı %50-80 civarındadır.
- b) **Düşük doz yaklaşımı:** 20-50 İÜ/kg dozlarda haftada 2-3 gün FVIII kullanılır. Literatürde %20-70 oranında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan geriye dönük bir çalışmada %24 oranında yok edilme oranı bildirilmiştir. Ancak yapılan yeni bir randomize kontrollü çalışmada yüksek ve düşük dozda İTT arasında başarı oranı farklı olarak bulunmamıştır. Bu nedenle ülkemizde söz konusu İTT protokolünün ülkemizdeki hastalara uygulanması kuvvetle önerilir.



Inhibitörden Korunma Yolları

Inhibitör gelişmesi günümüzde en sık rastlanan ve en ciddi tedavi komplikasyonu olduğundan tüm dünyada **inhibitör gelişiminin daha başlamadan engellenmesi** konusunda duyarlılık giderek artmaktadır. İnhibitörlü hastalarda tedavi masrafının yaklaşık 5 kat artması nedeniyle elden gelen tüm olanakların kullanılması gerekmektedir.

- a) Öncelikle erken bebeklik döneminde (<2 yaş) gereksiz FVIII tedavisinden sakınılmalıdır. Rutin bebeklik aşılamaları sırasında veya akut enfeksiyonlar sırasında rutin olarak FVIII kullanılması önerilmez. Ancak aşılama ve enfeksiyonlar



sırasında inhibitör gelişebildiği düşüncesi konusunda görüş birliği yoktur.

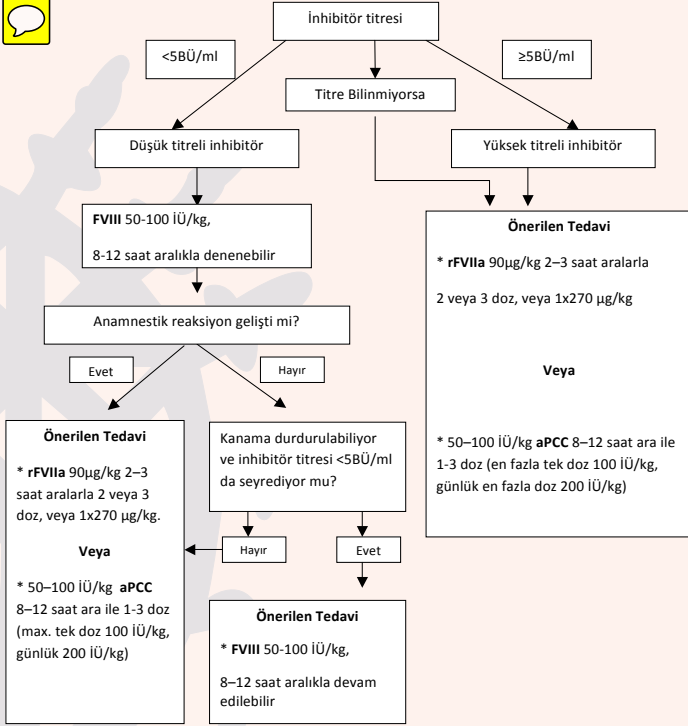
- b) Eğer kaçınılmaz olarak FVIII kullanılması gerekirse, hastada eklem kanaması veya diğer ciddi kanamaların gelişmesini beklemeden “primer profilaksi” programına tedavi sonrası vakit geçirmeden başlanmalıdır. Erken bebeklik dönemindeki özel konum nedeniyle haftada bir profilaksi ile başlanması önerilir. Dozun 250-500 İÜ gibi düşük tutulması önerilir.
- c) Yeni tanı alan bebeklerde kullanılacak FVIII tedavisinde plazma kaynaklı veya rekombinant seçeneklerin tercih edilmesinin inhibitör riskini farklı olarak etkilediği konusunda tartışmalı veriler mevcuttur. Bu konuda düzenlenen ilk randomize kontrollü çalışma olan SIPPET çalışması henüz devam etmektedir.
- d) İnhibitör gelişimi için hastanın kullandığı faktör tipi tek risk etmeni değildir. Genetik ve diğer çevresel etmenler nedeniyle inhibitör gelişme riski artabilmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. İnhibitör gelişmesi riskini arttıran genetik ve çevresel etmenler

Genetik Risk Etmenleri	Çevresel Etmenler
Faktör VIII geni mutasyonu (İntron-22 en yüksek riski getirir)	Bebeklik döneminde FVIII ile erken dönemde tanışma ve kısa süreli yoğun FVIII kullanımı
İmmün yanıt ve enflamasyon genlerinde polimorfizmler (IL-10, TNF genlerinde)	Yakın dönemde aşılama veya akut enfeksiyonların riski arttırdığı tartışmalıdır
Henüz saptanamayan genetik riskler (aynı ailede kardeşte inhibitör varsa diğer kardeşte risk yüksek)	Kanadıkça tedavi alanlarda
İmmün modülatör genlerde (CTLA-4) polimorfizm riski azaltır	Rekombinant FVIII kullanımı ile plazma kaynaklı FVIII kullanımı arasındaki risk farkı tartışmalıdır
Bazı HLA tiplerinde risk yüksektir	

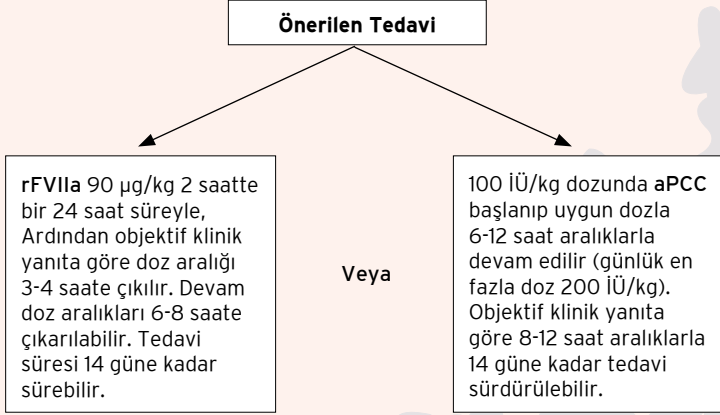


Şekil 7. İnhibitörlü hastalarda hafif ve orta dereceli (hematom, hemartroz vb) kanama ve minör cerrahi tedavisinde basamaklı tedavi yöntemi





Şekil 8. Majör kanama ve majör cerrahi uygulamalarında tedavi için basamaklı tedavi yöntemi



*Tedaviye yanıt yoksa ardışık veya birlikte kullanımı düşünülebilir.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, Serban MA. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1904-13.
2. Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. *Haemophilia* 2006;12 (Suppl 6):8-13.
3. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, Escuriola C, Hay CR, Hoots WK, Leissinger CA, Negrier C, Oldenburg J, Peerlinck K, Reding MT, Hart C. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 6):1-7.
4. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133(6):591-605.
5. Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999; 77 (Suppl 1):49-54.
6. Unuvar A, Kavakli K, Baytan B, Kazanci E, Sayli T, Oren H, Celkan T, Gursel T. Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2008;14(2):315-22.
7. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, Williams M, Collins PW. The incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood* 2011 Apr 6 [Epub ahead of print].
8. Leissinger C, Cooper DL, Solem CT; on behalf of the HTRS Investigators. Assessing the impact of age, race, ethnicity and inhibitor status on functional limitations of patients with severe and moderately severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Mar 30. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02509.x. [Epub ahead of print].

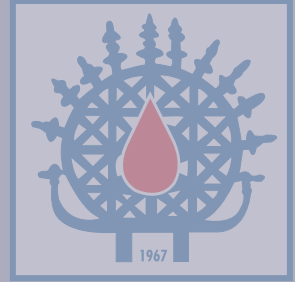
ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

HEMOFİLİDE CERRAHİYE HAZIRLIK

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

V. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMOFİLİDE CERRAHİYE HAZIRLIK

**Hale Ören, Vahap Okan, Muzafer Demir ve
THD Hemofili Çalışma Grubu**

GENEL İLKELER

A. Hemofili hastalarında yeterli düzeyde faktör düzeyi sağlanması ile cerrahi veya tıbbi girişimler güvenli bir şekilde yapılabilir. Faktör verilmesi için gerekli doz ve süre, hemofilinin şiddeti ve cerrahi işlem veya girişimin tipine bağlıdır (Tablo 9).

B. Hemofili hastalarının planlı cerrahi işlemleri (sünnet dahil), izlem ve tedavisini uygun olarak yapabilecek “Hemofili Tedavi Merkezi” niteliğinde olan hastanelerde yapılmalıdır. “Hemofili Tedavi Merkezleri’nde” pediatrik ya da erişkin hematoloji uzmanı, cerrahi uzmanı, fizyoterapist ve eğitimli hemşire bulunmalıdır. Faktör ve inhibitör tayini olanaklarının bulunduğu hemostaz laboratuvarı olmalı veya bu hizmeti bir başka laboratuvardan sağlamalıdır.

C. Merkez gerektiğinde kullanılacak kan ve kan bileşenlerinin acil olarak sağlanabileceği kan merkezi organizasyonunu sağlamış olmalıdır. Acil cerrahi işlemler bu kapsamın dışında değerlendirilmelidir.

D. Elektif cerrahi girişim öncesi hazırlık döneminde sırası ile yapılması gerekenler:

- Bazal faktör düzeyi ölçümü (izlemi yapılan hastalarda gerekli değildir)
- İnhibitör taranması ve gerektiğinde titre saptanması
- Gerektiğinde “Desmopressin testi”ne yanıt (Majör cerrahi hariç)
- Tam kan sayımı
- Karaciğer işlev testleri
- HBV, HCV, HIV serolojisi
- Kan grubu testleri istenmelidir.



E. Operasyon sırası ve sonrasında kullanılacak faktörlerin miktarı hesaplanmalı ve önceden temin edilmelidir.

F. Eritrosit süspansiyonu ve diğer kan bileşenlerinin acil durumda kullanımı için hazırlık yapılmalıdır.

G. Cerrahi öncesi kanama olasılığını artıracak ilaçların (trombosit işlevlerini bozan ilaçlar gibi) kullanılmadığından emin olunmalıdır.

H. İlgili cerrahi birimden (tercihen bir hafta önce) konsültasyon istenmelidir.

I. Cerrahi girişimlerin mümkünse haftanın ilk günlerinde ve sabah yapılması önerilir.

İ. Operasyon gününden bir gün önce hemostaz laboratuvarı ve ilgili cerrahi birim tekrar uyarılmalıdır.

J. Operasyon sabahında, operasyon sırasında istenen düzeyi sağlayacak faktör uygulandıktan sonra faktör düzeyinin ölçülmesi önerilir, böylece istenen düzeye ulaşıldığından emin olunur. Yeterli yanıt yoksa inhibitör varlığı tekrar kontrol edilmelidir.

K. Hemofilik hastalarda kas içi enjeksiyon ve arteriyel girişimlerden kaçınılmalıdır. Derin blok anestezi, spinal-epidural anestezi yapılması tercih edilmez. Genel anestezi uygulanması önerilir.

L. Girişimlerde analjezik olarak ASA ve nonsteroidal analjezikler kullanılmamalıdır. Asetaminofen (parasetamol) erişkinlerde 500 mg-1 g/doz, çocuklarda 10-15mg/kg/doz 4-6 saate bir verilebilir. Ağrı devam ediyorsa veya şiddetli bir ağrı varsa zayıf veya kuvvetli opioidler eklenebilir.

M. Ağır hemofilik erişkinlerde osteoporoz riski göz önünde bulundurulmalıdır.

GİRİŞİMLERİN SINIFLAMASI VE YAKLAŞIM

A. İNHİBİTÖR SAPTANMAYAN OLGULAR

1. Cerrahi girişimler kanama risklerine göre majör ve minör olmak üzere 2 gruba ayrılır. Majör ve minör cerrahi girişimler Tablo 9'da tanımlanmıştır.

**Tablo 9. Hemofilik hastada büyük ve küçük cerrahi girişimler**

Büyük Cerrahi Girişimler	Küçük Cerrahi Girişimler
Ortopedik işlemler	Santral venöz kateter takılması
Gastrointestinal girişimler	Yüzeysel dikiş işlemleri, dikiş alma
Kardiyovasküler girişimler	Lomber ponksiyon
Santral sinir sistemi girişimleri	Endoskopi
Göze yönelik işlemler	Bronkoskopi
Genitoüriner işlemler	Radyoaktif sinoviyektomi
Diş kökü kırıklarının geliştiği çekimler, çoklu diş çekimleri, molar diş çekimleri	Arteriyel kan gazı alma
Tonsillektomi	Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
Karaciğer biyopsisi	Litotripsi
Sünnet	Diş çekimi
	Artroskopi
	Trakeostomi

2. Operasyon öncesi faktör düzeyi, hemostaz için istenen düzeylere getirilmelidir. Faktörün operasyondan hemen önce yavaş intravenöz bolus şeklinde (en az 5 dakikada) uygulanması önerilir. Verilme hızı erişkinde 3 ml/dk, çocuklarda 100 İÜ/dk'yı aşmamalıdır.

3. Majör operasyonlardan 10-14 gün sonrasına kadar hemostaz için yeterli faktör düzeyi sağlanmalıdır. Ancak, bazı ortopedik girişimlerde ve fizik tedavi rehabilitasyon egzersizlerinin eklendiği durumlarda bu süre 6 haftaya kadar uzayabilir.

4. Operasyon öncesi, operasyon süreci ve sonrasında Hemofili A ve B hastaları için hedef faktör düzeyleri Tablo 10 ve Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 10. Hemofili A/B hastaları için majör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef Düzey (%)	Süre (Gün)	Veriliş sıklığı (saat)	Hedef Düzey (%)	Süre (Gün)	Veriliş sıklığı (saat)
Operasyondan Hemen Önce	80-100			60-80		
Operasyon Sonrası	60-80	1-3	8-12	40-60	1-3	12
	40-60	4-6	8-12	30 - 50	4-6	12
	30 - 50	7-14	12	20 - 40	7-14	24

5. Minör cerrahi işlemlerde genellikle aralıklı faktör tedavisi ile faktör düzeyinin %50'ye çıkarılması hedeflenir (Tablo 11).

Tablo 11. Hemofili A/B hastaları için minör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı

	Hemofili A			Hemofili B		
	Hedef Düzey (%)	Süre (Gün)	Veriliş sıklığı (saat)	Hedef Düzey (%)	Süre (Gün)	Veriliş sıklığı (saat)
Operasyondan Hemen Önce	50			50		
Operasyon Sonrası	40-50	1-3	12	40-50	1-3	24
	20-30	>4	12-24	20-30	4-6	24

6. Sadece eklem protez operasyonları öncesinde hemofili A hastalarına 60 İÜ/kg (%120 faktör düzeyi) faktör bolus infüzyon verdikten sonra, operasyon süreci 4 saatten uzun sürecekse, 20 İÜ/kg'dan (%40 faktör düzeyi) ek doz faktör replasmanı yapılmalıdır. Operasyondan sonraki ilk 3 gün faktör düzeyi %60-80; 14. güne kadar %50, 3. haftadan sonra %30-40 olmalıdır.

7. Karaciğer biyopsisinde en az 3 gün, tonsillektomide 7-10 gün faktör verilmesi gerekir.

8. Sünnet operasyonunda 24 saat öncesinden başlanarak, 7-10 gün sonrasına kadar, oral traneksamik asit kullanımı önerilir.



9. Sünnet işlemi hemen, üstte verilen faktör düzeylerini sağlayabilecek bolus faktör infüzyonu yapıldıktan sonra, takiben 48 saat süresince 8-12 saat arayla bolus faktör önerilir (traneksamik asit +fibrin yapıştırıcı kullanılan hastalar için). Bu olgularda 48 saat sonunda yara iyileşmesine göre tedavinin kesilip oral traneksamik asit ile yakın izlem ya da faktör tedavisine devam kararını, hastayı izleyen hematolog belirler.

10. Sünnet sırasında kullanılan faktör miktarını azaltma avantajı nedeni ile lokal hemostatik ajanlardan fibrin yapıştırıcı kullanımı önerilir. Diyatermik bıçak kullanımı gibi diğer yöntemler ile de sünnet yapılabilir. Uygulamayı yapacak cerrahın bu konuda eğitim almış ya da deneyimli olması gereklidir.

11. İleri yaşlarda sünnet yapılan hastalarda penis ereksiyonu durumunda kanama olabileceğinden, sedasyon sağlayıcı uygun bir ilaç tedaviye bir gün önceden tedaviye eklenmeli ve yara iyileşmesi sağlanana kadar devam edilmelidir.

12. Küçük diş uygulamalarında faktör verilmesi gerekmez, bir gün önce traneksamik asit başlamak yeterlidir (20-25 mg/kg/doz, veya 1-1,5 g/doz 8 saatte bir ağız yolu ile, en az 7 gün kullanılmalıdır). Diş çekimlerinde traneksamik asitle 5 dakika gargara yapıp sonra içeriğin yutulması önerilebilir. Spongostan gibi lokal hemostatik ajanlar kanamayı azaltabilir. Diş taşları veya plakların temizlenmesinde, blok anestezi uygulamalarında faktör verilebilir. Lokal anesteziye önce faktör düzeyi %50'ye çıkarılmalıdır.

Cerrahi çekim, periodontal operasyon ve kemikle ilgili girişimlerde faktör aktivitesini %50-80'e yükseltmek gerekir. Orta/ağır hemofilide geç kanama olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif hemofilide küçük diş çekimlerinde faktör verilmesi yerine Desmopressin ilk tercih edilecek ilaç olmalıdır.

13. Daha önceden Desmopressinin etkin olduğu gösterilmiş hafif hemofilisi olan olgularda minör girişimler Desmopressin ile yapılabilir. Girişimden bir saat önce 0,3 µg/kg (en fazla 20 µg) deri altı veya damar yolu ile Desmopressin (damar yolu ile verilecekse 30-50 cc serum fizyolojik içinde >30 dakika yavaş infüzyon) uygulanır. On iki -24 saatte bir doz tekrar edilebilir. Tekrarlarda etkisi %30 dolayında azalır. Tedavi süresi ardışık 3 günden fazla



olmamalıdır. Üçüncü dozdan sonra takiflaksi riski çok yüksektir. Ayrıca hiponatremi riski nedeniyle su kısıtlaması yapılmalıdır. Desmopressin ile yanıt alınamıyor veya yara iyileşmesinin 3 günden uzun sürmesi bekleniyorsa faktör verilmelidir. İki yaşın altındaki çocuklarda Desmopressin kullanılmamalıdır. Desmopressin hemofili B’de etkili değildir. Küçük dış çekimlerinde, nazal veya oral mukozal kanamalarda burun içi Desmopressin verilebilir (<50 kg 150 µg, >50 kg 300 µg). Erişkin yaş grubunda desmopressin kullanımında kardiyovasküler risk açısından dikkat edilmelidir.

14. Majör girişimlerde sürekli faktör infüzyonu öncelikte tercih edilmemektedir.

15. Cerrahi girişimlerde özellikle mukozal kanamalarda hafif/orta/ağır hemofilide antifibrinolitik tedavi önerilir. Ancak hematüri, YDP ve tromboembolik olay varlığında kontrendikedir. Aktive protrombin kompleks konsantreleri kullanan hastalarda ve rFVIIa kullanan santral venöz kateteri olan hastalarda kullanımı önerilmez. Traneksamik asit ile birlikte fibrin yapıştırıcı gibi lokal hemostatik ajanların kullanımı da önerilir.

B. İNHİBİTÖR SAPTANAN OLGULAR

1. İnhibitörlü hastalarda genel yaklaşımlar dışında protrombin zamanı, aPTZ, fibrinojen düzeyleri, D-dimer düzeylerine başlangıçta bakılmalı ve 24-72 saatte bir tekrarlanmalıdır.

2. İnhibitör düzeyinin düşük (<5BÜ) veya yüksek (>5BÜ) düzeyde olması kanama durdurucu tedavi seçeneklerini etkilemesi açısından önemlidir (bkz. Hemofilide İnhibitör Sorunu).

3. Düşük düzeyli inhibitörü olan hastaların küçük cerrahi girişimlerinde yüksek dozlarda faktör konsantreleri verilmesi ile hemostaz sağlanabilir. Bu grup hastadan verilen faktör konsantresinin elde edilme kaynağı önem taşımamaktadır.

4. Yüksek düzeyli inhibitörü olan hastalarda yapılacak olan cerrahi veya tıbbi girişimlerde by-pass edici ilaçlar: Rekombinant FVIIa (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) kullanılır. Genel olarak her iki ajan küçük cerrahide 1-5 gün ve büyük cerrahilerde 10-14 gün kullanılır.



- aPCC: 50-100 İÜ/kg 8-12 saatte bir infüzyon şeklinde verilir. Trombotik komplikasyon yan etkisi olduğundan günlük maksimum doz 200 İÜ/kg olarak önerilir.
- rFVIIa: 90 µg/kg verilmesi uygundur. Yüksek dozlarda verilmesini önerenler olmakla birlikte standart ve yüksek dozlar arasında farklılık bulunmamaktadır.

5. Yüksek titrede inhibitörü olan hastalarda aPCC ve rFVIIa ile yapılan tedavilerde tromboemboli, yaygın damar içi pıhtılaşma ve akut miyokard infarktüsü gibi trombotik komplikasyonlar görülebilir. Bunlar özellikle altta yatan aterosklerotik hastalığı veya uzun süre hareketsiz kalan hastalarda görülür. Daha önce karaciğer hastalığı olanlarda ve prematüre bebeklerde YDP gelişebilir.

6. Nadir durumlarda bir ilaçla başlayıp kanama kontrolü yapılamadığında, deneyimli merkezlerde ardışık uygulama kurallarına dikkat edilerek rFVIIa ve aPCC birbiri ardına kullanılabilir.

ÖZEL DURUMLAR

A. Koroner anjiyografi ve diğer kardiyak girişimler

Bu tür girişimler hemofili tedavi merkezleri yanında mutlak gelişmiş kardiyojoloji merkezleri olan hastanelerde yapılmalıdır. Femoral arter yerine radyal arter tercih edilmelidir. Tanı amaçlı koroner anjiyografi ve perkütan koroner müdahale ile stent koyma işlemlerinde faktör düzeyi olarak en az %80'e ulaşılmalı ve bu faktör düzeyleri sürdürüldükçe terapötik düzeylerde heparin verilmelidir.

Perkütan koroner müdahale ve stent işlemi sonrası ikili anti-trombosit tedavi (asetil salisilik asit ve klopidoğrel) endike oldukça plazma faktör düzeyleri %30'un üzerinde tutulmalıdır. Bunun için bir aylık süre ile gün aşırı FVIII için 50 İÜ/kg, FIX için 60-70 İÜ/kg faktör konsantreleri infüzyonları kullanılmalıdır.

Tek başına ASA ile anti-trombosit tedavi yapılacaksa, faktör düzeyleri %5'in üzerinde tutulmalı ve bu amaçla FVIII gün aşırı 25-40 İÜ/kg dozunda, FIX ise 2-3/hafta 25-50 İÜ/kg dozunda bir yıl veya daha fazla süre ile kullanılmalıdır.



Kardiyoversiyon öncesi transözofajiyal ekokardiyografi ile sol atriyal trombüs varlığı dışlanmalıdır. İşlem süresince ve 5 gün sonrasına kadar FVIII/FIX düzeyleri %80 düzeylerinde tutulmalı ve terapötik düzeyde heparin (klasik veya düşük molekül ağırlıklı heparin) kullanılmalıdır. Kardiyoversiyon sonrası Vitamin K antagonistleri ile hedef İNR=2.5 olacak şekilde tedavi verilmeli ve 4 hafta sonrasına kadar FVIII/FIX düzeyleri %30 düzeylerinde tutulmalıdır.

B. Tromboprofilaksi

Erişkin hemofiliklerde faktör düzeyi yerine konulduğunda majör ortopedik operasyonlarda gelişen venöz tromboembolizm sıklığı hemofilik olmayan bireylerle aynı oranda görülmektedir. Bu nedenle faktörün yerine konulduğundan emin olunduğunda DMAH ile antikoagülan profilaksi gerekir. Tromboprofilaksi doz ve süresi hemofilik olmayan bireylere uygulananlarla aynıdır. Ancak inhibitörlü olgularda yapılan operasyonlarda farmakolojik tromboprofilaksi yerine mekanik tromboprofilaksi uygulanması önerilir.

Artroplastiyapılaninhibitörsüz hastalarda DMAH ile trombofilaksi önerilirken inhibitörlü ve baypas edici ilaçlar ile tedavi edilenlerde ve ortopedik artroskopik cerrahi uygulananlarda trombofilakside mekanik yollar uygulanmalıdır. Pre-operatif trombofilaksi yapılmaz. Kanama riskini azaltmak için operasyon sonrası tercihan 6-12 saat sonra DMAH 4 haftadan az olmamak şartı ile başlanabilir.

C. Katarakt cerrahisi

Katarakt operasyonlarında lens çıkarılmasından 1 saat önce tek doz faktör konsantreleri bolus olarak verilir. Burada amaç lokal anesteziyenin dolayısıyla oluşacak kanamaları önlemektir.

D. Karaciğer biyopsisi

İşlem öncesi faktör düzeyi %80'in üstünde olmalıdır. Biyopsi metodu lokal deneyime göre seçilmelidir. Trans-juguler yöntem ile kanama daha az sıklıkla izlenir.

İnhibitör negatif hastalarda; bir gecelik açlık sonrasında sabah işlemiden 1 saat önce FVIII 50 İÜ/kg, FIX 100 İÜ/kg dozunda verilir. Karaciğer biyopsisi yapılır. Altı-8 saat sonra FVIII 25 İÜ/kg, FIX ise



50 İÜ/kg dozunda tekrar yapılır. Sekiz saat sonra FVIII 15 İÜ/kg, dozunda tekrar edilir. Daha sonra 2 gün boyunca FVIII 15 İÜ/kg dozunda 12 saatte bir 4 doz, FIX ise 50 İÜ/kg/ gün dozunda ek 2 doz daha yapılır. FVIII eksikliğinde total 7 doz, FIX eksikliğinde total 4 doz yapılır.

İnhibitör pozitif olgularda; Eğer rFVIIa kullanılacaksa, işlem öncesi 90 µg/kg dozunda rFVIIa yapılır. İşlem sonrası her iki saatte bir aynı dozda 3 doz daha yapılır (toplam 4 doz). Son dozdan 4 saat sonra 30 µg/kg dozunda yapılır aynı dozda 2 gün boyunca 8 saatte bir tekrarlanır. aPCC uygulanması ile de başarılı bir şekilde hem karaciğer biyopsisi hem de majör karaciğer operasyonu yapılabilmiştir. aPCC, 50-100 İÜ/kg bir veya iki kez/gün dozunda uygulama ile başarı cerrahi işlemler yapıla bilinmektedir.

E. Santral venöz kateter takılması

Girişim öncesi faktör düzeyi %80'lerin üstünde tutulmalı ve girişim sonrası 1-3 gün faktör infüzyonu yapılmalıdır. İnhibitörlü hastalarda küçük cerrahi girişim önerileri geçerlidir.

F. Hemofili taşıyıcısı olan kadınlardaki sorunlar

a. Gebelik yönetimi; FVIII taşıyıcısı olan kadınlarda gebelik süresince plazma FVIII düzeyleri artar ve üçüncü üç aylık zaman diliminde en yüksek düzeye ulaşır. Sonuçta Hemofili A taşıyıcısı olan kadınların birçoğunun FVIII düzeyleri doğum esnasında >%50'dedir.

FIX taşıyıcısı kadınlarda FIX plazma düzeyleri gebelik süresince önemli bir değişiklik göstermez.

Faktör düzeyleri <%50 olanlarda doğum öncesi profilaksi tartışmalıdır. Fakat cerrahi ve tıbbi girişimlerde tedavi önerilir.

Acil durumlarda hemen bakılamayacağından gebeliğin 24. ve 34. haftalarında faktör düzeylerine bakılmalı ve yaklaşım ona göre değerlendirilmelidir.

b. Doğum yönetimi; doğumun mutlaka hemofili merkezi olan bir hastanede yapılması gerekmesede, eğer bebeğin cinsiyeti erkek ise, bebeğin faktör düzeylerinin ölçülmesi ve diğer laboratuvar testlerinin yapılması, bebekte oluşacak kanama komplikasyonlarının



önlenmesi ve tedavisi amacı ile hemofili merkezi olan bir hastanede doğum yapması önerilir.

Mümkünse normal doğum yaptırılmalıdır. Yardımcı alet kullanımından kaçınılmalıdır. Doğum uzayacak ise elektif sezeryan yapılmalıdır. Doğum esnasında amaç özellikle FIX taşıyıcı olan gebelerde plazma faktör düzeyleri %50'nin üstünde tutmaktır.

Desmopressin hafif hemofili A hastalarında kullanılabilir. Ancak gebelerde kullanım kategorisinin B olduğu unutulmamalıdır. Hemofili B hastaları bu ilaca yanıt vermezler. Traneksamik asit normal dozlarda kullanılır. Sezaryende hemofili taşıyıcısı kadınlarda yeterli faktör verilmesi ile reyonel blok anestezi kullanılır. Düzenli nörolojik muayene yapılır ve en küçük şüphede MR ile görüntüleme yapılmalıdır.

c. Doğum sonrası izlem; doğum sonrası kanama riski hemofili taşıyıcısı olan kadınlarda yüksektir. Plazma faktör düzeyleri %50'nin altında olan hemofili taşıyıcısı olan kadınlarda vajinal doğumda doğum sonrası en az 3 gün, sezaryen ile yapılacak doğumda en az 5 gün faktör düzeyleri %50'nin üzerinde olacak şekilde faktör konsantreleri verilmelidir. FVIII düzeyi doğum sonrası 2. haftanın sonunda gebelik öncesi düzeyine düşeceği için kanama açısından dikkatli olunmalıdır.

7. HCV ve HIV enfeksiyonlu olgularda cerrahi

İnsan immün yetersizlik virüsü ile enfekte olan hastaların immün sistemleri baskılandığından cerrahi sonrası enfeksiyon riski yüksektir. Hastanın izleminde kullanılan anti viral ilaçların çeşitli yan etkileri oluşabilir. İlaç düzeylerinin izlemi ile dozaj düzeltmeleri gerekebilir.

Cerrahi müdahaleler, HCV ile enfekte olan hastalarda karaciğer işlevlerinin tümü veya birkaçı bozulduğu için ek riskler oluşturur. Cerrahi girişimlerin orta derecede hepatitli hastalarda güvenle yapıldığı bildirilmiştir. Fakat şiddetli kronik hepatitli hastalarda karaciğerde kan akımı ve dolaşımda çeşitli değişiklikler olduğu için risk artmıştır. Cerrahi-anestezi birlikteliği ve kullanılan ilaçlar, ilaçların vücuttan atılımı, değişimi ve kanama kontrolündeki özellikleri nedeni ile dikkatle kullanılmalıdır.



Yararlanılan Kaynaklar

1. TPHD-Tromboz, Hemostaz, Hemofili Alt Komitesi "Hemofilide Cerrahi Uzlaş Raporu" 2010.
2. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G; European Haemophilia Therapy Standardization Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2009;15(3):639-58.
3. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. Haemophilia 2010;16 (Suppl 3):58-66.
4. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood 2009;114(26):5256-63.
5. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:191-6.
6. Balkan C, Karapinar D, Aydogdu S, Ozcan C, Ay Y, Akin M, Kavakli K. Surgery in patients with haemophilia and high responding inhibitors: Izmir experience. Haemophilia 2010;16(6):902-9.
7. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005. Treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2010.
8. Protocols for the treatment of hemophilia and vWD. Hemophilia of Georgia.
9. Konkle BA, Kessler C, Aledort L, Andersen J, Fogarty P, Kouides P, Quon D, Ragni M, Zakarija A, Ewenstein B. Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. Haemophilia 2009;15(6):1197-209.
10. Peerlinck K, Jacquemin M. Mild hemophilia: a disease with many faces and many unexpected pitfalls. Hemophilia 2010;16 (Suppl 5): 100-6.



11. Dunn AL, Cox Gill J. Adenotonsillectomy in patients with desmopressin responsive mild bleeding disorders: a review of the literature. Hemophilia 2010; 16:711-6.
12. Textbook of Hemophilia, second edition. Eds: Lee C, Berntorp E, Hoots K. Wiley Blackwell Publishing Ltd, UK, 2010.
13. Jones AE, Roy A, Armstrong T, Rees M, Welsh FR. Successful liver surgery in a hemophilia patient with high titer FVIII inhibitor. Haemophilia 2009; 15:1327-1353.
14. Akçay A, Ünüvar A, Devocioğlu Ö. Hemofili Hastalarının Minör ve Majör Operasyonlara Hazırlanması. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences 2006; 2: 15-19.