

HEMOFİLİ

Doç. Dr. Ali ATAŞ

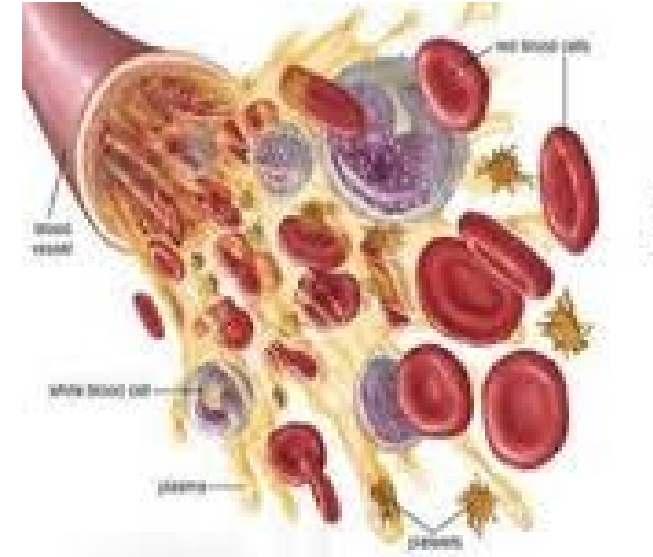


Table 475-1 Coagulation Factors

CLOTTING FACTOR	SYNONYM	DISORDER
I	Fibrinogen	Congenital deficiency (afibrinogenemia) or dysfunction (dysfibrinogenemia)
II	Prothrombin	Congenital deficiency or dysfunction
V	Labile factor, proaccelerin	Congenital deficiency (parahemophilia)
VII	Stable factor or proconvertin	Congenital deficiency
VIII	Antihemophilic factor	Congenital deficiency is hemophilia A (classic hemophilia)
IX	Christmas factor	Congenital deficiency is hemophilia B (sometimes referred to as Christmas disease)
X	Stuart-Prower factor	Congenital deficiency
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Congenital deficiency (sometimes referred to as hemophilia C)
XII	Hageman factor	Congenital deficiency is not associated with clinical symptoms
XIII	Fibrin-stabilizing factor	Congenital deficiency

HEMOFİLİ

- Hemofili A (faktör VIII eksikliği) ve hemofili B (faktör IX eksikliği) **en sık** ve **cidde** pıhtılaşma faktör eksiklikleridir.
- Klinik bulgular nerdeyse tamamen aynıdır.

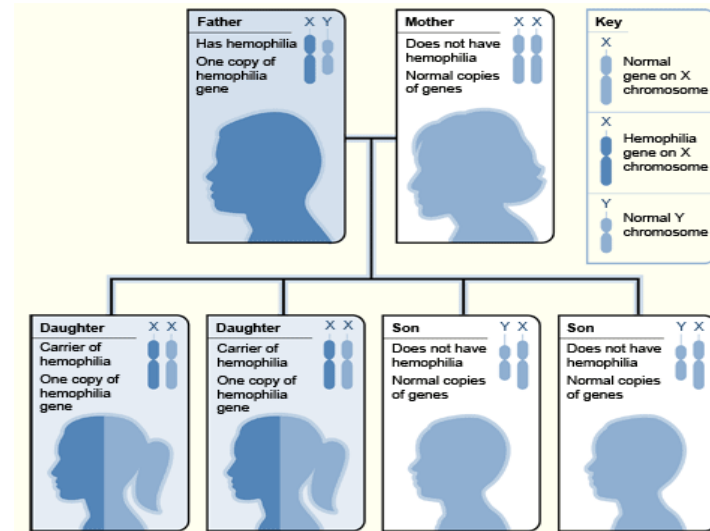
HEMOFİLİ

- Kanın pıhtılaşma sisteminde rol alan **Faktör 8 (Hemofili A) ve 9 (Hemofili B)**'un kalıtsal olarak eksikliği, yokluğu veya işlevinin bozuk olması sonucu ortaya çıkan, genetik geçiş gösteren ve ömür boyu süren komplike bir pıhtılaşma bozukluğudur.
- Hemofili sıklığı; ülkeler arasında tipleri değişiklik göstermekle beraber 5.000 erkek doğumda 1'dir.
- **Ayırıcı tanıda:**
 - von Willebrand hastalığı ve
 - K Vitamini eksikliği düşünülmelidir.

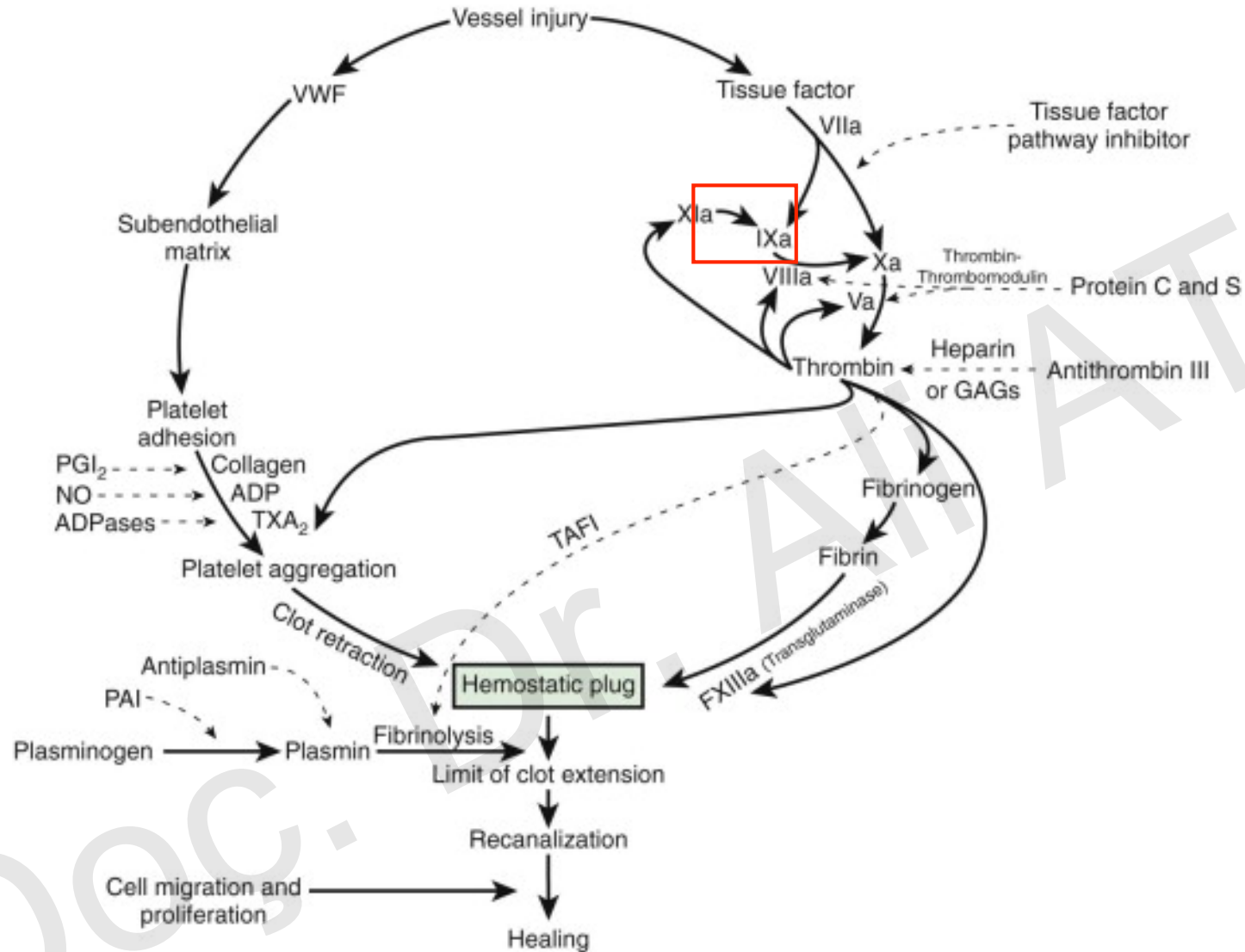


HEMOFİLİ ETYOPATOGENEZ

- Hemofili hastalarının % 80'i hemofili A'dır.
- X'e bağlı kalıtılır. Her ikisi de Xq28'de kodlanır. Spontan mutasyon oranı da yüksektir.
- Resesif mutasyon söz konusu olduğu için, kadınlarda hastalık çok daha az görülür.
- Aile hikayesi olmayan vakalarda tanı bebeklik döneminde genelde gözden kaçar.



Hemostasis



Hemofili A veya B 'de pıhtı oluşumu gecikir ve güçlü bir pıhtı oluşmaz.

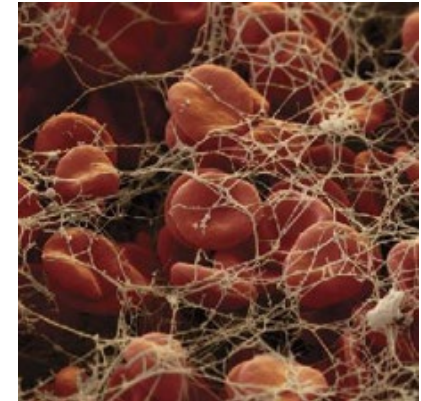
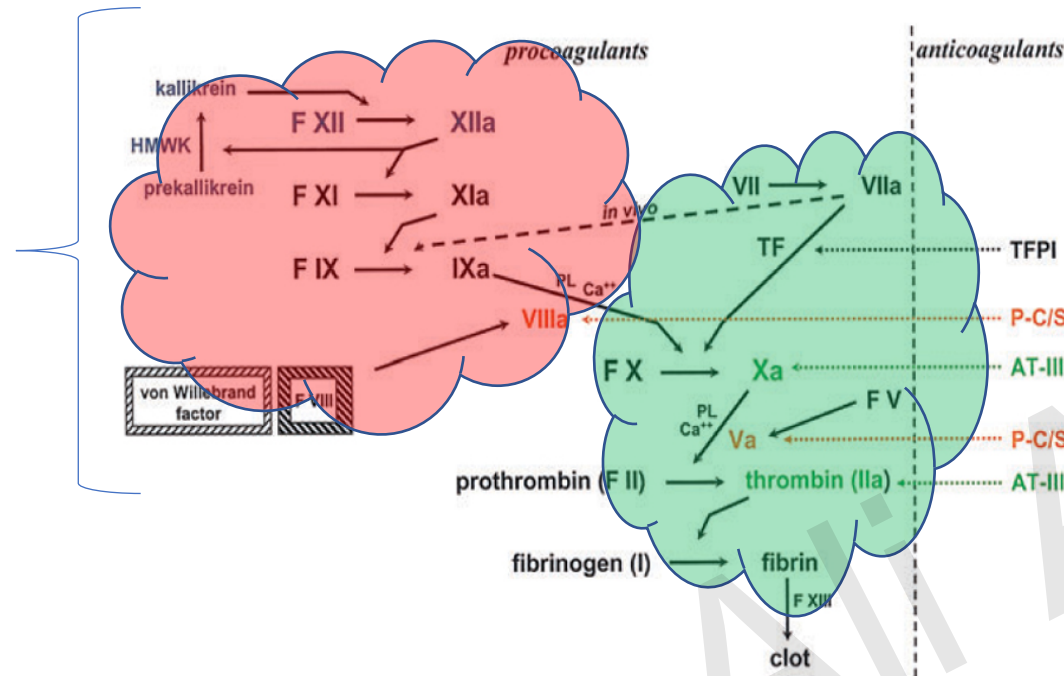


Figure 469-2 The hemostatic mechanism. ADP, adenosine diphosphate; GAGs, glycosaminoglycans; NO, nitric oxide; PGI₂, prostacyclin; PAI, plasminogen activator inhibitor; TAFI, thrombin-activated fibrinolytic inhibitor; TXA₂, thromboxane A₂; VWF, von Willebrand factor.

İntirinsik Yol



Ekstrinsik Yol

Fibrinojenin hemostatik alt seviyesi 60 mg/dL (N: 150-300 mg/dL)

Copyright © 2007 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

Figure 475-1 The clotting cascade, with sequential activation and amplification of clot formation. Many of the factors are activated by the clotting factor shown above them in the cascade. The activated factors (F) are designated by the addition of an a. On the right side, the major anticoagulants and the sites that they regulate are shown (tissue factor pathway inhibitor [TFPI] regulates tissue factor [TF] and factor VIIa, protein C and protein S (P-C/S) regulate factors VIII and V, and antithrombin III (AT-III) regulates factor Xa and thrombin [factor IIa]). The dotted line shows that, in vivo, TF and factor VIIa activate both factors IX and X, but in vitro, only the activation of factor X is measured. Unactivated factor VIII, when bound to its carrier protein, von Willebrand factor, is protected from protein C inactivation. When thrombin, or factor Xa, activates factor VIII, it becomes unbound to von Willebrand factor, where it can participate with factor IXa in the activation of factor X in the presence of phospholipid (PL) and calcium (Ca^{2+}). Factor XIIIa cross links the fibrin clot and thereby makes it more stable. Prekallikrein, high molecular weight kinogen (HMWK), and factor XII are shown in blue because, although they contribute to the clotting time in partial thromboplastin time (PTT), they do not have a physiologic role in coagulation.

Protrombin Zamanı (Time) (PT)	12-16 sn,	I, II, V, VII, X'u ölçer.
International Normalized Ratio (INR)	1	I, II, V, VII, X' u ölçer
Aktiflenmiş Protrombin Zamanı (aPTT)	27-37 sn	<u>VIII, IX, XI, XII</u> i ölçer (<u>intrinsik yol</u>)
Kanama Zamanı	2-9 dk	<u>Trombosit ve damar fonksiyonlarını gösterir</u>
Trombin Zamanı (TT)	12-16 sn	Fibrinojen
Platelet fonksiyon anilizörü (PFA 100)	CEPI <164 s CADP <116 s	Trombosit fonk. ve vWF hakkında bilgi verir
D-Dimer	0.16-0.5	Fibrin yıkım ürünü

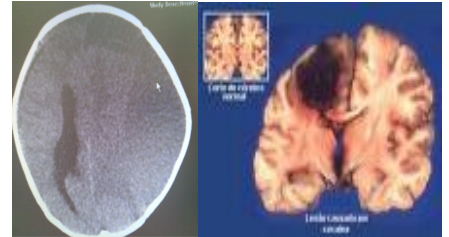
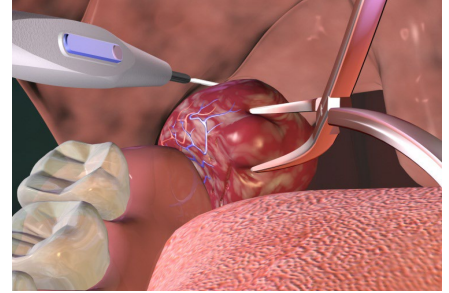
HEMOFİLİ KLİNİK



- Faktör 8 ya da 9 proteini kanda bulunması gereken miktarın yarısının altına düştüğünde hemofili ortaya çıkar. Ne kadar azalır ise hastalık o kadar şiddetlidir.
- **Ne faktör VIII ne de Faktör IX plesentadan geçemez** dolayısı kanama semptomları doğumda hatta intrauterin dönemde gözlenebilir.
- Bazen bebek emekleme/yürümeye başlayana dek her şey normal görünebilir.
- Ama bu dönemden sonra hafif darbeler bile hematom ya da ekimozlar ortaya çıkarabilir.
- Bu yaşta kanamalar genellikle ağız ya da burun yaralanmalarına bağlıdır.

HEMOFİLİ KLİNİK

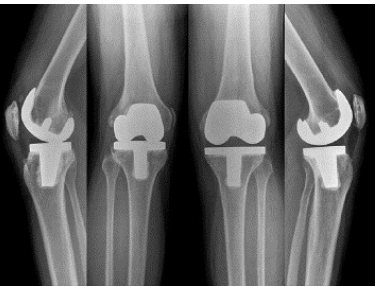
- Daha büyük çocuklarda diş çekimi, tonsillektomi ya da sünnet ameliyatından sonra büyük ölçüde kan kaybı görülür.
- Bunlar hemofilinin ilk belirtisi olabilir ve bazen fatal sonuçlanabilir.
- Ağır hemofili olgular, ilk çocukluk çağında intrakranial kanamalar ya da açılan yaralardan aşırı kan kaybı nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilir



HEMOFİLİ KLİNİK



- Küçük bir travma ile olan ağız içi kanamalar saatler-günler sürebilir.
- Boyun bölgesine rastlayan küçük darbelerin başlattığı doku içine aşırı kanamalar, üst solunum yollarına baskı yapacak ölçüde kan toplanmasına ve sonuçta **asfiksi'ye bağlı ölüme yol açabilir.**
- Vücuttan herhangi bir yerine kanayabilmekle birlikte ayırt edici kanama, **eklem içine kanamadır (hemartroz)**
- **İlk kanama yeri büyük olasılıkla ayak bileğidir.**
- **Büyük çocuk ve ergenlerde diz ve dirsekler daha sık kanar**
- Eğer eklem boşluğu gibi dar bir aralık varsa kanamaya bağlı artan basınç ile kanama durabilir.
- Açık yaralar saatlerce, günlerce kanayabilir.
- **Kanam dursa bile fizyolojik pıhtı erimesi ile tekrar kanayabilir ve en küçük travma da kanama artabilir.**



HEMOFİLİ KLİNİK

- Aynı eklem tekrarlayan kanamalar sonucu “Hedef eklem” gelişir.
 - Eklemdeki patolojik deęişiklikler sonucu kendiliğinden kanamalar olur.



HEMOFİLİ KLİNİK

- Kas içi kanamaların çoğu o bölgede ağrı ve şişme ile kendini belli eder.
 - Ancak İliopsoas kası kanamalarında durum farklıdır.
 - İleri derecede fazla miktarda kanayarak hastayı hipovolemik şoka sokabilir.
 - Kalça eklemi fleksiyon ve internal rotasyonda tutar.
 - Hasta bacağını uzatamaz.
 - Usg veya BT ile tanı doğrulanmalıdır.



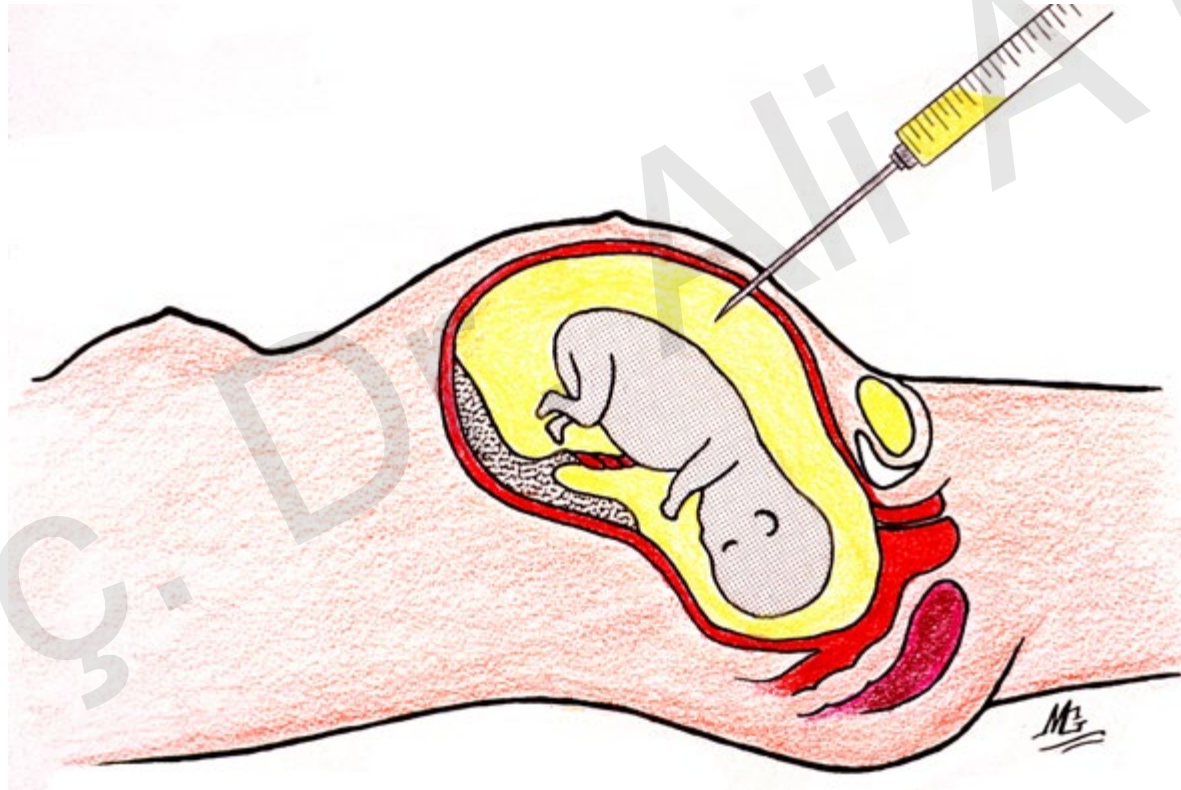
Figure 470-1 Massive hematoma into the iliopsoas muscle in a patient with hemophilia B. A 38-yr-old man with severe deficiency of factor IX (hemophilia B) was admitted for right lower abdominal pain of progressively increasing severity and tenderness. He had had a common cold with severe cough and loss of appetite for approximately 1 wk. *A*, Abdominal radiograph shows presence of the psoas sign on the right side and left-shifted colon gas. *B*, CT scan shows massive hematoma in the right iliopsoas muscle, resulting in anterior translocation of the right kidney. *C*, Reconstructed 3-dimensional image shows more clearly the kidney translocation and the extended, but intact large vessels. These are useful findings for the diagnostic procedures, because progressive right lower abdominal pain may closely simulate acute appendicitis. The hemorrhage was successfully managed by replacement of factor IX for 1 wk without any recurrence. The patient did not have any inhibitors to factor IX. (From Miyazaki K, Higashihara M: Massive hemorrhage into the iliopsoas muscle, *Intern Med* 44:158, 2005.)

HEMOFİLİ LABORATUVAR&TANI

- Faktör VIII ve IX eksikliğinde **aPTT** genellikle normalin 2-3 katı uzar.
- Faktör düzeyleri düşük saptanır.
-
- **Trombosit sayısı, kanama zamanı, PT, TT→ N**
- İnhibitör yoksa “karışım testi” ile aPTT normaldir.
- Tedavi alanların %25-30 faktör spesifik antikor (+)
- “inhibitör” kantitatif **Bethesda** testleri ile ölçümü yapılır.

HEMOFİLİ LABORATUVAR & TANI

- Amniyon sıvısında tanı konabilir.



HEMOFİLİ TEDAVİ

- Zamanında ve yeterli tedavi, acil bir durumdur.
- **Faktör seviyesi:**
 - <%1: **Ağır** hemofili
 - %1-5: **Orta** hemofili
 - >%5: **Hafif** hemofili
 - Hafif hemofilide genellikle kendiliğinden kanama olmaz

HEMOFİLİ TEDAVİ

- Kafa travmalarında radyolojik incelemeyi gerektirecek bir durum var ise
 - Önce faktör verilir, sonra görüntülemeye gönderilir!
- Hayatı tehdit eden kanamalarda hedef faktör düzeyi %100 olmalıdır.



Kafa içi kanama

HEMOFİLİ TEDAVİ

• Erken ve yeterli tedavi önemlidir.

- Hafif-orta düzeyde kanamalarda faktör VIII ve IX %35-50
- Ağır, hayatı tehdit edende düzey %100 olmalıdır.
- **FVIII (IU)=İstenen%*vücut ağırlığı (kg)*0.5**
 - *10 kg çocuk için: %50*10*0.5=250 IU FVIII*
- **FIX (IU)=İstenen%*vücut ağırlığı (kg)*1.4**
- **Kanamadan koruma**
 - FVIII 20-40 IU/kg 2-3/hf
 - FIX 30-50 IU/kg haftada 2
 - Her ikisinde hedef \geq %1

Kanama	Hemofili A	Hemofili B
Hemartroz	İlk gün 50 IU/kg 2,3,5.gün 20 IU/kg/gün	İlk gün 80-100 IU/kg 2,4. gün 40 IU/kg/gün
Kas içi, önemli cilt altı kana	İlk gün 50 IU/kg Sonra gün aşırı 20 IU/kg/gün	İlk gün 80-100 IU/kg, sonra 2-3 günde bir 80 IU/kg/gün
Ağız içi kanama, diş çekimi, diş düşmesi	20 IU/kg + antifibrinolitik (traneksamikasit)	40 IU/kg + antifibrinolitik (traneksamikasit)
Büyük cerrahi, hayatı tehdit eden kanama	50-75 IU/kg, hemen 2-4 IU/kg/saat infüzyon, 2. günden itibaren 2- 3 IU/kg/sa 5-7 gün, 5-7 gün >30 IU/dL	İlk gün 120 IU/kg; 5-7. gün 50 IU/kg, 5-7 gün 25 IU/kg

HEMOFİLİ TEDAVİ

- İdrar yolu kanamalarında istirahat ve sıvı desteği tedavinin esasını oluşturur.
 - Pıhtı riski nedeniyle faktör tedavisi son çare olarak düşünölmelidir.
- Asıl hedef kanamadan koruma (birincil koruma)
- Hedef eklem gelişmiş ise (ikincil koruma)
- Hafif hemofili'de dezmopressin denenebilir.

HEMOFİLİ TEDAVİ

• DESTEK TEDAVİLERİ

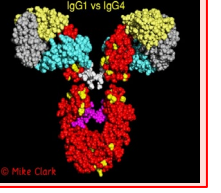
- “Çocuk bir yere çarpmasın” demek kolay!
- Bebek koltuğu, emniyet kemeri, bisiklet sürerken kask önemli
- Daha büyüklerde yarışmalı sporlara sınırlama
- Çoğu kanamada darbe, çarpma yok.
- Aşırı koruma ↔ tam serbestlik dengesi sağlanmalı
- Aspirin ve diğer NSAİ'dan uzak durulmalı
- Hepatit B aşısı mutlaka yapılmalı
- Plazma kaynaklı ürün almış ise
 - Hepatit B ve C, HIV ve karaciğer enzimleri takip edilmeli.



HEMOFİLİ KOMPLİKASYONLAR

- Hem hemofili A'da hem B'de İnhibitör gelişimi,
- Transfüzyon kaynaklı enfeksiyonlar,
- Kronik artropati:
 - Küçük çocuklarda kitle etkisi oluşana kadar fazla miktarda kanama olur.
 - Proteolitik enzimle, beyaz küreler aralığa geçer.
 - Hem demiri makrofaj çoğalmasına ve sinoviyada yangı oluşumuna neden olur.
 - Eklem yüzeyi kalınlaşır, damarlanması artar, tomurcuklar oluşur.
 - Daha kolay kanar hale gelir (HEDEF EKLEM)
 - Kıkırdak yüzeyi hasarlanır ve yapışıklıklar oluşur
 - Ağrılı, kontrakte, tam düzelmeyen “**artropatik eklem**” halini alır.
- Kanama sonrası egzersize en kısa zamanda başlanmalıdır.

HEMOFİLİ KOMPLİKASYONLAR



Hemofili Tedavisinde Faktörlere Karşı İnhibitör Gelişmesi

- İnhibitör insidansı:
 - Hemofili A: %30,
 - Hemofili B: %3
- Genetik ve çevresel faktörler söz konusudur.
- IgG4 subtip'teki antikorlar sorumludur.

HEMOFİLİ KOMPLİKASYONLAR



Hemofili Tedavisinde Faktörlere Karşı İnhibitör Gelişmesi

- Faktör uygulamasından sonraki ilk 50 günde ortaya çıkar.
- Düşük <5 BU, ya da yüksek >50 BU titrede olabilir.
(**BU = Bethesda Ünitesi**)
- Aynı faktörde aynı tip mutasyonla hemofili'ye yakalanan kardeşlerde inhibitör gelişme konkordansı % 40

HEMOFİLİ KOMPLİKASYONLAR



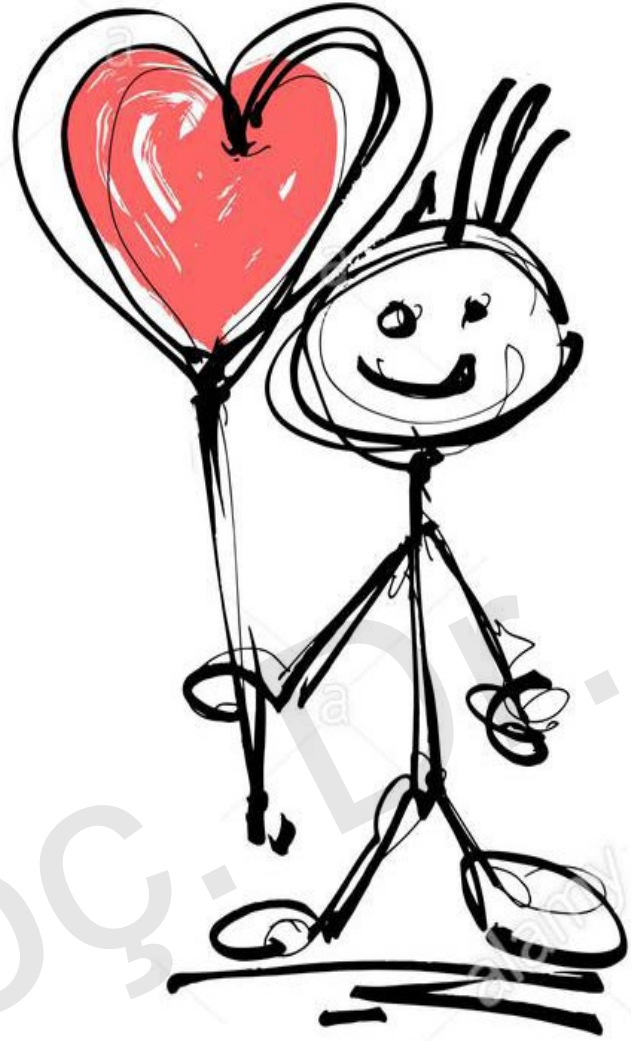
Hemofili Tedavisinde Faktörlere Karşı İnhibitör Gelişmesi Sorununun Aşılması

- Eğer inhibitör titresi düşükse
 - => Daha yüksek Faktör 8 veya Faktör 9 kullanılmalıdır.
 - => İnsan yerine diğer memelilerden (ör. Domuz) elde edilmiş faktörlerin de yarar sağladığı gösterilmiştir.
- Eğer inhibitör titresi yüksek ise bypass ajanları kullanılmalıdır :
 - => Faktör 7a veya Aktive Protrombin Kompleks Konsantreleri

HEMOFİLİDE TAKİP

■ Hem tedavi hem de takip ekip işidir:

- ✓ Hasta (yakını)
- ✓ Hekim +
- ✓ Hemşire +
- ✓ Ortopedist +
- ✓ Fizik tedavi +
- ✓ Sosyal hizmet uzmanı +
- ✓ SGK+
- ✓ Ve diğerleri



Doç. Dr. Ali A. Aş