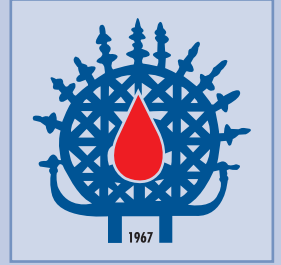


ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017

HEMOFİLİ TANISI

I. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMOFİLİ TANISI

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 (FVIII) eksikliği hemofili A, faktör IX eksikliği ise hemofili B olarak adlandırılır.

İNSİDANS

Hemofili A yaklaşık 5,000 erkek doğumunda 1 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 kromozomunun 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 “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 non-sense mutasyonlar daha yaygın görülmektedir. Missense tipi mutasyonu olan ağır hemofili A hastaları ise nispeten daha ılımlı bir kanama kliniği tablosuna sahip olabilirler.

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.



Tablo 1. Hemofilide görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar

KANAMA BULGULARI

Ciddi kanama-Sıklık

Yaşamı tehdit eden
kanamalar-Sıklık

Hemartroz - %70-80

Merkezi sinir sistemi - <%5

- Eklemlerdeki kanama sıklığı
- Diz - %45
- Dirsek - %30
- Ayak bileği - %15
- Omuz - %3
- El bileği - %3
- Kalça - %2
- Diğer - %2

Sindirim sistemi
Boyun/boğaz
Ciddi travma

Kas/yumuşak doku - %10-20

Ağız/dişeti/burun

Hematüri

Diğer kanamalar - %5-10

KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Kas-iskelet

İnhibitör
gelişimiTransfüzyonla ilişkili
enfeksiyöz hastalıklar

Kronik hemofilik artropati
Kronik sinovit
Kalıcı sakatlıklar kontraktür
Psödötümör
Kırıklar

Alloantikör
özellğinde
Zamana ve
sıcaklığa
duyarlı
inhibitör
Tip 1
inhibisyon
kinetiği
gösterir

HIV
Hepatit B virüsü
Hepatit C virüsü
Hepatit A virüsü
Parvovirüs B19
Diğerleri

HIV: İnsan immün yetersizlik virüsü

KANAMA YERLERİNE GÖRE KLİNİK ÖZELLİKLER**a. Eklem Kanamaları (Tablo 1)**

Hemofilide en sık kanayan eklem diz, dirsek ve ayak bileği eklemleridir. Ancak her eklem kanayabilir. Kanayan eklemden ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı olabilir. Ancak "ağrı ve



hareket kısıtlılığı” eklem kanamalarının en önemli bulgularıdır. Eklem boşluğuna kanamalar sinoviyal membranda enflamasyona yol açar (sinovit). Tekrarlayan kanamalar sonucu gelişen kronik sinovit ile sinoviyal membran kalınlaşır. Kan içindeki proteolitik enzimler eklem kıkırdığında 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 sakatlıkları önleyecek veya en aza indirecektir.

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 kısıtlılığı 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 ultrasonografi



olmak ile birlikte bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans 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. Kompartman Sendromu

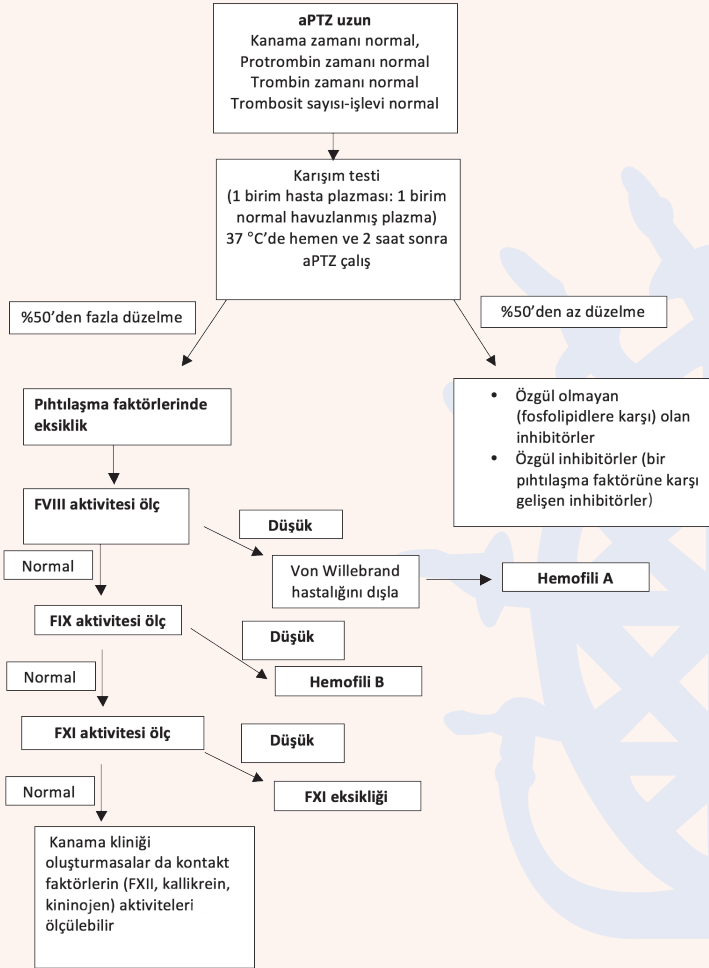
El, el bileği, ön-kol, anterior veya posterior tibial kompartmanlar gibi kapalı boşluğa olan kanamalarda sinir ve kan damarları baskıya uğrayabilir. Ağrı ve ödem gibi başlangıç belirtileri sonrasında uyuşma, güç kaybı ve distal nabızların kaybolması görülebilir. Acil yerine koyma tedavisi ile etkin sonuç alınamaz 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 aktive parsiyel tromboplastin zamanı (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



Şekil 1. Hemofililerin laboratuvar tanısına yönelik basitleştirilmiş basamaklı tanı şeması

FVIII: Faktör VIII, aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, FIX : Faktör IX, FXI: Faktör XI



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.

KAYNAKLAR

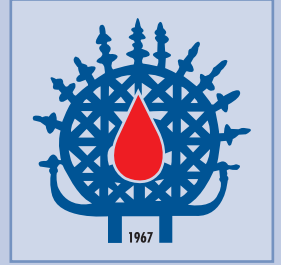
1. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. 3rd. 2008.
2. Wong T, Recht M. Current options and new developments in the treatment of haemophilia. Drugs 2011;71:305-320.
3. Guidelines for management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005.
4. Peake I, Selighsohn U, Gitel S, Kitchen S, Zivelin A. The laboratory diagnosis of haemophilia: Recommendations by the Laboratory Activities Committee of the World Federation of Hemophilia. Haemophilia 1995;1:159-164.
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(Suppl 6):43-47.
7. Manco-Johnson MJ. Advances in the care and treatment of children with hemophilia. Adv Pediatr 2010;57:287-294.
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):74-78.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017

HEMOFİLİDE KANAMA TEDAVİSİ

II. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMOFİLİDE KANAMA TEDAVİSİ

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 (bakınız; “hemofili tanısı” bölümü). Eklem kanamaları öncelikli olurken diğer sistemlerle ilişkili kanamalar morbiditeyi ve mortaliteyi artırabilmektedir. 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, immünoloji ve diş hekimliği ile yakın iş birliği içinde çalışmalıdır.

HEMOFİLİ BAKIMINDA GENEL İLKELER

- 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.
- Herhangi bir girişimsel işlem öncesinde uygun faktör düzeyi sağlanmalıdır.



Tablo 1. 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 **3-5 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 gün %30 gün	1-7 gün 8-21 gün
Boğaz/Boyun *Başlangıç *Devam	%80-100 %50	1-7 gün 8-14 gün	%60-80 gün %30 gün	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



- 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.
- Hemofili hastalarının eklem muayeneleri düzenli olarak yapılmalı ve hastanın poliklinik kontrolü sadece faktör reçete etmekten ibaret olmamalıdır. Eklem skortlama sistemi olarak ağır hemofili hastalarında yılda 1 kez HJHS (Hemophilia Joint Health Score, version 2.1) skortlama sistemi ile takip önerilir. Radyolojik skor olarak ise X-ray ile Pettersson skoru yaklaşık 3 yılda bir kez tavsiye edilir. Hedef eklem gelişen veya Hemofili Konseyi'ne çıkartılacak hastalarda ise mutlaka sorunlu eklemın manyetik rezonansı (MR) çekilmelidir. Bunun dışında rutin eklem MR kullanılmasına gerek yoktur. Ultrason ise hemofilide son yıllarda parlamaya başlayan bir radyolojik metottur. US ile HEAD-US skortlama sistemi ile periyodik takip konusunda olumlu görüşler vardır. Ancak bu yöntem ile birkaç yıl daha tecrübe edinilmesi sonrası tarafımızdan gerekli tavsiyeler yapılacaktır. Bu aşamada HJHS eklem skortlaması ile ultrason skortlaması bulgularının paralel seyrettiği konusunda görüşler vardır.



FAKTÖR KONSANTRELERİ

- Hemofili hastaları için plazma kaynaklı ve rekombinant ürünler mevcuttur. Türkiye piyasasında bulunan plazma kaynaklı ve rekombinant faktör konsantreleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Türkiye piyasasında bulunan faktör konsantreleri (2017 yılı itibarıyla)

Ticari ürün ismi	Firma/Üretim yeri
Plazma kaynaklı faktör VIII konsantreleri	
Octanate	OctaPharma/Berk ilaç
Beriate P	CSL Behring
Haemate P	CSL Behring
Factane	LFB/Erkim ilaç
Fanhdi	Grifols/Dem ilaç
Emoclot DI	Kedrion/Onko
Haemoctin SDH	Biotest/Kanzuk
İmmunate	Shire/Eczacıbaşı
Koate DVI	Grifols/Dem ilaç
Factor 8Y	BPL/Vitalis ilaç
Rekombinant faktör FVIII konsantreleri	
Recombinate (1. kuşak)	Shire/Eczacıbaşı
Kogenate FS (2. kuşak)	Bayer
Advate (3. kuşak)	Shire/Eczacıbaşı
ReFacto AF (3. kuşak)	Pfizer
Plazma kaynaklı faktör IX konsantreleri	
Octanine	OctaPharma/Berk ilaç
Immunine	Shire/Eczacıbaşı
Betafact	LFB/Erkim ilaç
Nanofact	Centurion
Aimafix	Kedrion/Onko
Berinine	CSL Behring
Rekombinant faktör FIX konsantreleri	
Benefix	Pfizer



- Faktör VIII (FVIII) 1 IU/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 IU/kg olacağı, takip eden dozların, 25 IU/kg/doz olarak, 8-12 saat arayla verileceği hesaplanır. Bireysel farmakokinetik farklılıklar nedeniyle, doz araları özellikle çocuk hastalarda farklılık gösterebileceğinden, majör kanamalarda ve cerrahi girişimlerden önce gerekli olgularda *in vivo* faktör toparlanma testi [*in vivo* recovery-(IVR)] ve/veya farmakokinetik çalışmalar mutlaka yapılmalıdır. *In vivo* toparlanma testi, 50 IU/kg faktör uygulamasını takiben 15 dakika sonra plazma faktör düzeyi ölçülerek yapılır. İnfüzyon öncesi faktör düzeyinin infüzyon sonrası faktör düzeyinden çıkarılmasıyla hesaplanır. Çıkan farkın IU/kg cinsinden uygulanan faktör miktarına bölünmesiyle elde edilen oran testin sonucu olarak bildirilir. İnhibitör varlığı *in vivo* toparlanma testinde bozukluğa yol açar. Toparlanma testi sonuçları inhibitör düzeyi hakkında bilgi verici değildir. Düşük titreli inhibitör varlığında yanıltıcı sonuç verebilir. 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'e bölünerek, verilecek ünite/saat bulunur.



- Plazma kaynaklı FIX 1 IU/kg verildiğinde, plazma FIX düzeyini %1 arttırır, 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 IU/dakikayı aşmamalıdır).
- Genel olarak; orta şiddetteki kanama ataklarında (hemartroz, ilerlemiş yumuşak doku kanaması) FVIII 20-25 IU/kg uygulanır, 12-24 saat içinde bulgular devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir.
- Ağır kanamalarda [merkezi sinir sistemi (MSS), cerrahi, ciddi travma]:

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

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

Tedavi süresi ortalama 10-21 gündür.

FAKTÖR KONSANTRELERİ DIŞINDAKİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

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 IU FVIII var olduğu kabul edilmektedir. Başlangıç dozu 15-20 mL/kg'dır.

b. Desmopressin (DDAVP)

Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) antidiüretik hormon sentetik analogudur. Desmopressin testine cevaplı, hafif hemofililerde ve tip 1 vWH'de 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. 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.

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 menorrajide destek tedavisinde kullanılır.

YARDIMCI TEDAVİLER

Eklem kanamalarına yönelik genel uygulamaların tanımlanması yapılan işlemlerin baş harfleri ile RICE (Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-yukarıda tutma) olarak tanımlanır. 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. Son yayınlarda özellikle "uzun süreli buz uygulamasının" koagülasyon ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle soğuk veya buz uygulamasının özellikle ilk 6 saatte yapılması ve daha uzun süre devam edilmemesi önerilmektedir.

KANAMA YERİNE GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE KOMPLİKASYONLAR

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 IU/kg'dir. İlk 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.

b. Eklem aspirasyonu

- Rutinde eklem aspirasyonu önerilmez. Ancak faktör yerine koyma tedavisine 24 saat içinde yanıt alınamıyorsa, kanamayla orantısız olacak şekilde eklem çok ağrılı, şiş ve gerginse (septik artrit şüphesinde) ve hastanın inhibitörü yoksa 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.

c. Radyolojik değerlendirme

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



ç. Fizik tedavi yöntemleri

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

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.

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.

f. Sinoviyektomi

• Kronik sinovit, sık tekrarlayan kanamalar kontrol altına alınamayıp devam ettiğinde düşünülmelidir. Radyoizotopik (Rhenium 186 veya Yttrium 90), artroskopik ya da cerrahi sinovektomi 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 ektemi için önerilir. Sinoviyektomi işlemlerinde faktör tüketimi en az olan radyosinoviyektomi olduğu için en maliyet-yarar olan yöntem radyosinoviyektomidir.

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. Altı hafta süre ile faktör düzeyini %30-50 arasında tutacak şekilde faktör replasmanını takiben rezorpsiyon görülüyor ise hedef faktör düzeyi azaltılarak tedaviye devam edilebilir. Bası yapması, kütlenin gerilememesi



durumunda eksizyonu gerekebilir. Ancak günümüzde düzenli faktör kullanımı arttığından görülme sıklığı oldukça azalmıştır.

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 takdirde bildirilen süre ve doz yeterlidir. Bazı hastalarda yarı dozda 10-14 gün idame faktör replasmanı gerekebilir. Özellikle yumuşak doku hasarı varlığında doku içine kanamaların kontrolü açısından uzun süreli faktör replasmanı gerekebilir. Kırık stabil olduktan sonra fizik tedavi uygulaması gerekebilir. Şiddetli rehabilitasyon gerektiren ortopedik cerrahi girişimlerden sonra fizik tedavi yapıldığında FVIII 20-30 IU/kg, FIX 40-60 IU/kg uygulanmalıdır.

Kas-Doku İçi Kanamaları

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

İLİOPSOAS KANAMASI

- İliopsoas kas içi kanamalarının yeri diğer kas-doku içi kanamalarından 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 [ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi (BT)/MR] kullanılmalıdır. Ağrı kaybolana kadar hastanın fiziksel aktivitesi azaltılır. Fizik tedavi çok önemlidir. Akut dönem sonrası sekonder profilaksi yapılmalıdır.



KAFA TRAVMASI/MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ KANAMASI

- 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. FVIII 50 IU/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 IU/kg, gün aşırı, FIX 20-50 IU/kg, haftada 2 kez uygulanmalıdır.

BOĞAZ VE BOYUN KANAMASI

• 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.

AĞIZ İÇİ KANAMA VE BURUN KANAMASI

• 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 pozisyonunda, 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.

AKUT SİNDİRİM SİSTEMİ KANAMASI

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

ÜRİNER SİSTEM KANAMASI

- 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.

YÜZEYEL KANAMALAR

- Hasta, kanamanın ciddiyeti ve nörovasküler tutulum açısından değerlendirilmelidir. Yüzeysel kanamalarda faktör tedavisi gerekmez. Bası ve buz uygulaması yararlıdır. Periton arkasında, skrotum, gluteal bölge ve uyluk kanamalarında kan kaybı fazla olabilir, acil tedavi yapılmalıdır. Yüzeysel 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.

HEMOFİLİDE DİŞ SORUNLARI

- 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 hemofilide 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. Sütdişleri 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 reyonel lokal anestezi 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.

Hasta İzlemi ve Değerlendirilmesi

Hastalar 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Kas-iskelet sistemi klinik skorlarla yıllık, radyolojik skorlar ise endike olduğunda ölçülmelidir. Hastaların eklem sağlığı durumu en az yılda bir kez olacak şekilde yapılmalıdır. Bu amaçla geliştirilmiş olan HJHS özellikle 4-18 yaş arası bireylerde başta diz, dirsek ve ayak bileği olmak üzere eklem sağlığını değerlendirmek için geliştirilmiş olan bir skorum sistemidir. Bu skorum yöntemiyle hem ortopedik operasyonlar öncesinde hastaların değerlendirmesi yapılabilir hem de uygulanan FTR programlarına hastaların verdiği yanıt ölçülebilir. Radyolojik olarak ise Pettersson X-ray Skorum yöntemi yanı sıra, özellikle kırık ve yumuşak doku bakımından çok ayrıntılı bir inceleme gerektiren olgularda MR görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Özellikle son yıllarda hem pratik hem de yaygın oluşu nedeniyle eklemlerin ultrasonografi ile



değerlendirilmesi yaklaşımı da günlük pratiğe girmeye başlamıştır. Faktör kullanımı ve inhibitör gelişimi yanında transfüzyona bağlı enfeksiyonlar (HIV, HCV, HBV, diğer) ile karaciğer işlev testleri kontrol edilmelidir. Plazma kaynaklı faktör konsantresi kullananlarda yılda bir kez, rekombinant faktör kullananlarda ise 3-4 yılda bir kez serolojik testlerin yapılması uygun olacaktır. Hemofiliklerde en iyi sporun yüzme ve yürüyüş olduğu kabul edilmektedir. Özellikle son yıllarda hemofilik bireylerde giderek önem kazanan sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi de değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Guidelines for the management of hemophilia, 2nd ed. 2012.
2. Protocols for the treatment of hemophilia and vonWillebrand disease. 3rd ed. 2008.
3. Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. 5th ed. 2008.
4. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, Lavigne-Lissalde G, Perez R, Richards M, Dolan G; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2011;17:383-392.
5. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2009;15:639-658.
6. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? Haemophilia 2012;18:843-850.
7. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, Engelbert R, Petrini P, van den Berg HM, Manco-Johnson MJ, Rivard GE, Abad A, Blanchette VS. Validation of a new pediatric joint



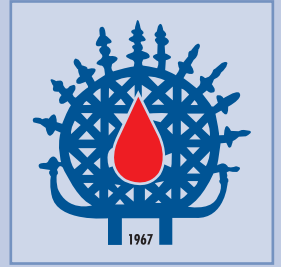
- scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63:223-230.
8. Poonnoose PM, Hilliard P, Doria AS, Keshava SN, Gibikote S, Kavitha ML, Feldman BM, Blanchette V, Srivastava A. Correlating clinical and radiological assessment of joints in haemophilia: results of a cross sectional study. Haemophilia 2016;22:925-933.
 9. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, Graziano E, Molinari AC, Pasta G, Russo G, Santagostino E, Tagliaferri A, Tagliafico A, Morfini M. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). Thromb Haemost 2013;109:1170-1179.
 10. Hong W, Raunig D, Lundin B. SPINART study: validation of the extended magnetic resonance imaging scale for evaluation of joint status in adult patients with severe haemophilia A using baseline data. Haemophilia 2016;22:519-526.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017

ÇOCUKTA PROFİLAKSİ

III. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ÇOCUKTA PROFİLAKSİ

GİRİŞ

Ağır hemofili olgularında (faktör aktivitesi $<1\%$) sık tekrarlayan eklem içi kanamalar nedeniyle kalıcı eklem sakatlıkları görülmesi kaçınılmaz olmaktadır. Söz konusu eklem problemleri, faktör konsantresi kullanma imkanı olan hastalarda bile tamamen önlenememektedir. Bunun nedeni klasik tedavi protokollerinde klinik olarak kanama bulguları ortaya çıktıktan sonra faktör tedavisi uygulanmasıdır (kanadıkça, epizodik veya on-demand tedavi). Kanama oluştuğundan sonra uygulanan tedavi ne kadar etkin ve yüksek dozda kullanılsa bile ardı sıra gelen kanama atakları eklemde sinoviyal zedelenme oluşturarak kalıcı eklem sekellerine (hemofilik artropati) zemin hazırlamaktadır.

Bilindiği üzere hafif hemofili hastalarında eklem problemleri hemen hiç görülmemekte, orta derecede klinikle seyreden hastalarda ($1\leq$) ciddi problemler oluşmamaktadır. İşte bu gerçekten yola çıkılarak 1950'li yılların sonlarında hemofilide kanamaların önlenmesi yani "Profilaksi" kavramı Nillsson ve ark. tarafından ortaya atılmıştır. İsveç'te başlayan profilaksi uygulaması başarıya ulaştıkça 1990'lı yıllarda tüm batı ülkelerinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Faktör düzeyleri her zaman 1% 'in üzerinde tutulmasa dahi faktör konsantreleri ile profilaktik replasman tedavilerinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık yarım asıra dayanan deneyimlerden sonra hem Dünya Hemofili Federasyonu (WFH) hem de Dünya Sağlık Örgütü tarafından ağır hemofili hastalarındaki hemofilik artropatinin önlenmesi konusunda "birinci seçenek" tedavi olarak önerilmektedir.

Batı ülkelerinde profilaktik faktör kullanımının kısıtlanması ekonomik kaygılardan çok kan yoluyla bulaşan viral enfeksiyon hastalıklarından korku nedeniyle olmuştur. Kuru ısıtma, pastörizasyon, buharda ısıtma, solvent-deterjan ve nano-filtrasyon yöntemleriyle oldukça güvenli faktör konsantrelerinin piyasaya çıkması sonrasında



profilaksi uygulaması hızla yaygınlaşmaya başlamıştır. Son 20 yılda ABD ve Avrupa'da rekombinant teknolojiyle üretilen FVIII ve FIX preparatlarının kullanıma girmesiyle viral bulaş açısından mutlak emniyetli çizgiye ulaşılmıştır.

Güncel Profilaksi Tanımları

Bugüne kadar yapılmış olan pek çok klinik çalışma profilaktik tedavinin kanadıkça tedaviye üstünlüğünü göstermiştir. Bu çalışmalarda, özellikle erken dönemde ve olabildiğince az sayıda eklem kanamasından sonra başlanan profilaksi uygulamaları ile daha iyi sonuçlar elde edilmesi nedeniyle profilaksi tanımının güncellenmesi gereği ortaya çıkmıştır. Günümüzde profilaksi tanımı yaşa ve/veya ilk kanama atağına göre yapılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Uygulanan tedavi modeline göre profilaksi tanımları	
Tedavi modeli	Tanım
Kanadıkça tedavi (epizodik veya on-demand)	Klinik olarak kanama bulgusu varlığında uygulanan tedavi
Primer profilaksi	İkinci büyük eklem** kanamasından ve 3 yaşından önce, fizik muayene ve/veya görüntüleme yöntemleri ile eklem hasarının oluşumuna ait bulgular ortaya çıkmadan önce başlanan düzenli ve devamlı* tedavi
Sekonder profilaksi	İki ya da daha fazla sayıda gerçekleşen büyük eklem** kanamasından sonra, ancak fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile "eklem hasarının" oluşmasından önce başlanan düzenli ve devamlı* tedavi
Tersiyer profilaksi	Fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile etkilenen eklemlerde eklem hasarının başladığının gösterilmesinden sonra uygulanan düzenli ve devamlı* tedavi
İntermittant (periyodik) profilaksi	Kanamaların önlenmesi amacıyla bir yıllık sürede toplam 45 haftayı aşmayan kısa süreli tedavi uygulanması

*Bir yıllık sürede (52 hafta) en az 45 hafta boyunca (%85) düzenli tedavi uygulanması

**Büyük eklemler=diz, dirsek, ayak bileği, kalça ve omuz eklemleri

Kaynak: World Federation of Hemophilia-2012



Profilaktik Tedavinin Amacı

- Ağır hemofili hastasında en önemli morbidite nedeni olan "hemofilik artropati" olarak adlandırılan kalıcı eklem sakatlıklarını önlemek,
- Yaşamı tehdit eden kanamaları önlemek,
- Olası kanamaların sayısını azaltmak,
- Hemofili hastası ve ailesinin hayat kalitesinde artış sağlamak,
- Normal hayata uyum ve psiko-sosyal entegrasyonu sağlamak,
- Kalıcı sakatlıkların engellenmesi ile hemofili hastalarının gerçek potansiyellerini sonuna kadar kullanmalarını sağlayarak uzun süreli toplumsal maliyetlerin azalmasını gerçekleştirmektir.

Proflaksi tedavisi almakta olan hemofili hastaları ve onların aileleri ile kanadıkça tedavi almakta olanlar kıyaslandığında profilaksi grubunun daha iyi bir yaşam kalitesine [quality of life: (QoL)] sahip olduğu görülmüştür.

Bazı hastalarda ise, özellikle hedef eklem gelişmiş olanlarda, kanama sıklığını azaltabilmek amacıyla 3-6 ay gibi "kısa süreli" periyodik (intermittant) profilaksi uygulamalarının da yararlı olduğu gösterilmiştir.

Profilaksi Modelleri

Hemofili gibi doğumsal/kronik hastalıklarda kesin ve kalıcı tedavi henüz geliştirilememiş olması nedeniyle günümüzde bu hastalar için "primer profilaksi" en etkin ve güvenilir tedavi modeli olarak görülmektedir. Optimal profilaktik tedavi rejiminin hangisi olduğu konusunda yüksek derecede güvenilir klinik kanıtlar bulunmasa da pek çok klinik çalışmada elde edilen sonuçlar erken yaşlarda başlayan profilaksiyi önermektedir. Ayrıca son yıllarda hastanın klinik kanama özellikleri doğrultusunda "profilaksinin bireyselleştirilebileceği" yönünde de yayınlar bulunmaktadır. Konuyla yakından ilgili olan değişik ülkelerde farklı dozlardaki profilaksi rejimleri uygulanmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2. Hemofilik çocuklarda uygulanan profilaksi rejimleri**

Yüksek-doz rejimler (İsveç ve Kuzey Amerika)		
Hemofili A	25-40 IU/kg	Haftada 3 kez veya güneşirı
Hemofili B	25-40 IU/kg	Haftada 2 kez
Orta-doz rejimler (Hollanda)		
Hemofili A	15-25 IU/kg	Haftada 2-3 kez
Hemofili B	30-50 IU/kg	Haftada 1-2 kez
İtalyan Hemofili Merkezleri Birliği Modeli (AICE)		
Hemofili A	25-30 IU/kg	Haftada 3 kez
Hemofili B	30-40 IU/kg	Haftada 2 kez
Kanada Modeli		
Hemofili A/B	50 IU/kg	Haftada 1 kez

İsveç modelinde, profilaktik tedaviye 1-2 yaşı arasında haftada tek doz şeklinde ve ilgili hemofili merkezlerinde başlanır. Zaman içinde hastanın kanamalarına, çocuğun periferik venlerinin durumuna ve ailenin ev tedavisini gerçekleştirmesindeki becerisine göre infüzyon sıklığı önce haftada 2, daha sonra haftada 3'e artırılır. Bu yaklaşım ile 16-18 aylık süre sonunda güneşirı faktör tedavisinin uygulanabildiği "Ev Tedavisi" modeli yerleştirilmektedir. Bu uygulama ile faktör aktivitesinin %1'in üzerinde tutulabildiği ve klinik olarak etkilenmenin olmadığı gösterilmiştir.

Kanada modelinde, hemofilik çocuk 1-2 yaşları arasındayken tedaviye haftada bir kez maksimum 50 IU/kg dozuyla başlanmaktadır. Üçer aylık periyotlar ile hastanın kanama sıklığı klinik olarak izlenmektedir. Üç aylık süre içinde aynı ekleme 3 kanama veya toplamda 4 kanama geçiren hastaların tedavi dozu önce haftada 2 kez 30 IU/kg'ye ve daha sonra gerekirse haftada 3 kez 25 IU/kg'ye arttırılmaktadır. Yakın zamanda yayınlanmış olan bir çalışma sonuçlarına göre ortalama 4,1 yıllık izlem süresince profilaksiye alınan çocukların %40'ı haftada tek dozda kalırken, hastaların sadece %16'sında full-doz profilaksi rejimine (haftada 3 kez) geçilmek zorunda kalmıştır. Ayrıca, hem İsveç



hem de Kanada yaklaşımları santral venöz yol gereksiniminde önemli bir azalma sağlamıştır (sırasıyla %24 ve %40). Ancak Kanada modeli ile hedef eklem gelişim sıklığı arttığından infüzyon sıklığını daha kısa sürede arttırmak gerektiği yönünde revizyon yapılmıştır.

Bireyselleştirilmiş Profilaksi

Daha uzun yarı ömürlü yeni faktör konsantrelerinin geliştirilmesiyle daha az infüzyon sayısı ile birlikte hastalar ve ailelerin tedaviye uyumu kolaylaşacak ve daha az miktarda faktör konsantresi tüketimi sağlanmış olacaktır.

Son yıllarda hemofilide yaş ve kilo esaslı klasik tedavi yaklaşımının yerini "*Bireyselleştirilmiş Profilaksi*" anlayışı almaya başlamıştır. Bu yaklaşımda hastanın yaşı ve vücut ağırlığı yanında yaşam tarzı/fiziksel aktivite düzeyi, kas-iskelet sisteminin durumu, kanama kliniği özellikleri, hastanın tedaviye uyumu, hedef eklem varlığı, cerrahi gereksinimi ve ilave başka hastalıkların varlığı önem kazanmaktadır. Özellikle kullanılmakta olan faktör konsantrelerinin organizmaya girdikten sonra geçirmiş olduğu tüm süreçleri ifade eden "*bireysel farmakokinetik* özelliklerin" de göz önünde bulundurulması her geçen gün önem kazanmaktadır. Bireye ait farmakokinetik özelliklerin bilinmesi sonucunda hastanın yaşam tarzına en uygun olan optimal faktör dozu hesapları yapılabilmekte ve bu sayede hastalar için "en güvenli dip faktör düzeyleri" elde edilebilmektedir.

Hangi Hastalar Profilaksi Almalıdır?

- Gelişmiş ülkelerde profilaksi programları hemofili hastalarında daha yaygın olarak kullanılabilirken ülkemiz gibi ekonomik açıdan gelişmekte olan bölgelerde profilaktik tedaviye alınması düşünülen hastalarda bazı kriterlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bunları özetleyecek olursak;

- Hasta klinik ve laboratuvar olarak "ağır hemofili" grubunda olmalıdır.



- “Çocuk hastalar” prensip olarak kalıcı sakatlık oluşmadan önce uzun süreli profilaksiye alınmalıdır.

- Hasta ve ailesinin “tedaviye uyumu” tam olmalıdır.

- Profilaksi öncesinde ve uygulama sürecinde mutlaka önerilen zamanlarda “inhibitör taraması” yapılmalıdır.

- Profilaksi programına izin veren “sosyal güvenceye” sahip olmalıdır. Profilaksi verilecek hasta seçiminde günümüzde geçerli olan sağlık uygulama tebliği geri ödeme yaklaşımına uyulması önerilir. Böylece faktör düzeyi %1 ve altında olan hastalar yanı sıra faktör düzeyi >%1 olmasına karşın sık kanayan (ayda 3 ve daha fazla kanaması olan) çocukların da profilaksiden yararlanması sağlanabilir.

- Kaç yaşında başlanabilirse başlansın profilaksinin mümkünse 18 yaşına kadar sürdürülmesine çalışılmalıdır.

Ülkemizde; haftada 2 veya 3 kez 20-40 IU/kg dozlarda uygulanacak olan “sekonder/tersiyer profilaksi” yanı sıra uygun olan çocuklarda “Primer profilaksi”nin de başlanmasını önermekteyiz.

Primer profilaksiye haftada bir infüzyon ile başlanıp, kanama halinde zaman kaybetmeden haftada 2 ve gerektiğinde 3’e çıkarılması önerilir. Hemofili B hastalarında ise haftada 1 veya 2 uygulama yapılması yeterlidir.

Uygulama sıklığına göre doz da değişecektir. Primer profilaksiye haftada bir başlanacaksa 30-50 U/kg/doz uygulanması ve profilaksi amacıyla bir defada verilecek dozun 50 IU/kg’yi aşmaması önerilir. Haftada 2 veya 3 kez kullanan hastada ise 20-40 U/kg doz önerilir.

YENİ TANI ALAN AĞIR HEMOFİLİ HASTASI ÇOCUKLAR İÇİN KULLANILACAK FAKTÖR SEÇİMİNE YÖNELİK ÖNERİLER

Inhibitör gelişimi ağır hemofili A (sHA) hastalarında en sık gelişen, en ciddi ve en pahalı tedavi komplikasyonudur.

Hemofili-B hastalarında ve FVIII düzeyi >%1 olan orta-ılımlı hemofili-A hastalarında faktör preparatı seçilirken rekombinant ürünlerin (rek-FVIII) seçilmesi tavsiye edilir.



sHA tanısıyla izlenen ve FVIII için 50 uygulama gününü (ED) tamamlamış (PTP grubu) hastalarda da rek-FVIII ürünler önerilir.

Ancak yeni tanı PUP grubu sHA hastaları özel bir gruptur. Henüz 50 ED'yi tamamlamamış PUP hastaların taşıdığı inhibitör risk faktörlerinin dikkate alınıp "kişiselleştirilmiş" bir yaklaşım yapılarak, kullanılacak FVIII ürününün seçilmesi önerilir.

Inhibitör gelişim süreci sadece hastanın kullandığı faktör konsantresi ile ilgili olmayıp bazı edinsel ve genetik risk faktörlerinden etkilenmektedir. Yeni tanı hastanın klinik tablosu ve laboratuvar şartları uygunsa öncelikle FVIII geni mutasyon analizi yapılmaya çalışılmalıdır. Ancak kanama ile tanı alan ve FVIII gen incelemesine zaman kalmadan FVIII tedavisi gerektiren hastalarda ise diğer inhibitör risk faktörlerinin dikkate alınması önerilir. Tablo 3'te sıralanan bu risk faktörlerinden herhangi birisi mevcutsa plazma kaynaklı faktör (pd-FVIII), herhangi bir risk faktörü mevcut değil ise rek-FVIII veya plazma kaynaklı FVIII tercih edilmesi tavsiye edilir.

Seçim yapılırken hasta ailesine onların anlayabileceği bir dille bilgi verildikten ve soruları yanıtlandıktan sonra, anne ve babanın iki nüsha olarak sorumlu hematolog ile birlikte imzaladığı bilgilendirilmiş onam formunun bir nüshası aileye verilmeli, diğeri ise hasta dosyasına konulmalıdır (Ek-1: Onay formu örneği).

Tablo 3. Hemofili hastalarında inhibitör gelişimindeki temel risk faktörleri

Genetik riskler

1. Ailede inhibitör gelişme öyküsü (ağabeyinde veya dayısında inhibitör öyküsü)
2. FVIII geninde delesyon veya non-sense tipte mutasyon saptanması

Edinsel riskler

1. Tanı anındaki ilk 10 ED sürecinde >5 gün FVIII tedavisi gerektiren ciddi kanama atağı olması (beyin kanaması, iliopsoas kanaması vb.)
2. Aynı süreç içinde >3 gün FVIII kullanımını gerektirecek bir cerrahi operasyonun gerekli olması
3. Altı aydan önce profilaksiye başlamanın gerekli olması (travmatik veya travmatik olmayan kanamalar nedeniyle)

FVIII: Faktör VIII



Ek-1:

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-HEMOFİLİ ALT KOMİTESİ

(Versiyon-1; 17 Ekim 2016-Antalya)

Hemofili Hastası Çocukta Tedavi için Uygun Faktör İlacı Seçimi ile İlgili Olarak Sorumlu Hekimin Hasta Ailesini Bilgilendirmesine Dair Form

Sayın Anne ve Baba;

Bildiğiniz gibi çocuğunuz hastanemizde ağır Hemofili-A (doğumsal faktör 8 eksikliği) tanısı almıştır. Kanındaki ölçülen faktör 8 seviyesi ise %1 düzeyinin altındadır.

Hemofili hastalığı hayat boyu süren genetik bir kan hastalığı olup kanın pıhtılaşmasının yeterli olmaması ile yani kanamaya eğilim ile seyreder. En sık kanamalar kas ve eklemler bölgesinde olur. Hastalık erkek çocuklarda görülür. Tedavide kullanılan faktör 8 nedeniyle hemofili A'yı tedavisi olmayan bir hastalık olarak değerlendirmiyoruz. Çocuğunuz yürümeye ve koşmaya başladıkça çarptığı yerlerde deride morarmalar, diz, dirsek ve ayak bileği eklemlerinde ağrılı şişlikler (eklem içi kanamaları) başlayacaktır. Ancak söz konusu kanamalar tedavide kullanacağınız faktör 8 tedavisiyle rahatlıkla durdurulabilir. Ayrıca "profilaksi" adı verilen koruma programı uygulandığı takdirde çocuğunuzun kanamaları belirgin olarak önlenir. Haftada 1-3 kez damar yoluyla kullanılacak olan bu faktör 8 ilaçları hemofili kanamalarından korunmanın temelini oluşturmaktadır. Çocuğunuzun kullanacağı faktör ilaçlarının temin edilebilmesi için öncelikle "hemofili karnesi" çıkaracak ve daha sonra da doktorunuzun yazacağı bu ilaçları eczanelerden temin edecek ve çocuğunuzda kullanacaksınız.

Tamamı yurt dışından ithal edilen söz konusu faktör ilaçları iki ayrı grupta değerlendirilebilir:



a. Plazma (kan) ürünü olan faktör 8 ilaçları (ülkemizde farklı seçenekler mevcuttur),

b. Sentetik olarak üretilen (rekombinant) faktör 8 ilaçları (ülkemizde farklı seçenekler mevcuttur).

Her iki grup faktör 8 ilacı da piyasada bulunmakta ve SGK tarafından aynı fiyatlardan geri ödemesi yapılmaktadır. Çocuğunuzun takip ve tedavisini düzenleyecek hematolog sizin için hangi faktör 8 ilacını kullanmayı uygun görürse onu kullanmanızı tavsiye ederiz. Ancak doktorunuz bu seçimi yaparken sizi aydınlatacak ve tercih ettiği ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgiler verecektir. Lütfen aklınıza takılan konuları sormaktan çekinmeyiniz.

Piyasada bulunan faktör 8 ilaçları ister kan ürünü olsun isterse sentetik olsun, Avrupa veya Amerikan standartlarında üretilen ithal biyolojik ilaçlardır. Tüm faktör 8 ilaçlarının etkinlik (kanamaları durdurma gücü) ve fiyatları aynıdır. Kan ürünü olan faktör 8 ilaçlarında hepatit (HBV-HCV) ve HIV virüsü bulaşma riski son 10 yılda yok denecek kadar azalmıştır. Ancak yine de kan ürünü oldukları için yeni ortaya çıkan bazı virüslerin bulaşma riski az da olsa mümkün olabilir. Rekombinant ilaçlarda ise virüs bulaşma riski yoktur.

İnhibitör gelişimi ise hemofili tedavisinin en sık karşılaşılan ve en çok sorun yaratan yan etkisidir. Burada ortaya çıkan ve sorun yaratan tedavide kullanılan faktör 8 proteinine karşı hastanın kanında anti-faktör 8 antikor oluşmasıdır. Bu antikor tedavide kullanacağımız faktör 8 ilacını etkisiz hale getireceği için hemofili hastaları açısından istenmeyen ve tehlikeli bir komplikasyondur. Bu nedenle inhibitör gelişmemesi için elden gelen her türlü önlem alınmalıdır.

Özellikle yeni tanı ağır tip hemofili A hastalarında (faktör 8 düzeyi %1'den küçük olanlar) inhibitör riskini azaltacak her türlü girişim yapılmalı ve inhibitör riski yüksek görünen bebeklerde plazma ürünü olan faktör 8 ilaçları (günümüzde yapılan çalışmalara dayanarak) ön planda tercih edilmelidir. İnhibitör riskini arttıracak hasta özellikleri aşağıda sıralanmıştır. Sayılan 5 maddeden biri veya



daha fazlası mevcutsa çocuğunuzda inhibitör gelişme riski yüksek olup hastanızda plazma kaynaklı faktör 8 kullanılması tavsiye edilir. Burada sayılan risk faktörleri mevcut olmayan ağır tip hemofili A hastalarında rekombinant faktör 8 ilaçları veya plazma kaynaklı faktör 8 ilaçları önerilir.

1. Ailede inhibitör öyküsü olması (ağabeyinde veya dayısında evvelce inhibitor saptanmış olması),
2. Faktör 8 gen testi yapılan hastalarda riski arttıran mutasyonların saptanması,
3. İlk 6 aydan önce koruma tedavisi (profilaksi) başlanacak olması,
4. Beş günden fazla faktör 8 kullanımını gerektirecek ciddi kanamayla teşhis konması,
5. Üç günden fazla faktör 8 kullanımı gerektirecek cerrahi operasyon gerekmesi.

Söz konusu değerlendirmeye plazma kaynaklı faktör 8 ilacı seçimi yapılan bebeklerde inhibitör gelişme riski azalacaktır. Ancak yine de yaklaşık %20 oranında inhibitör gelişme riski olabileceğini aklınızdan çıkartmayınız. Çocuğunuzda kan ürünü yerine rekombinant faktör seçilmesi de mümkün olmakla birlikte söz konusu riskli grupta inhibitör gelişme riski %45 oranına kadar yüksek olabilir. Kan ürünü faktör 8 başlanan çocuklarda ilk 50 kez faktör 8 ilacı kullanılması sonrası (yani yaklaşık 6 ay-1 yıl sonra) uygun bir dönemde doktorunuz uygun görürse çocuğunuzun tedavisine rekombinant faktör ilaçlarıyla devam edilebilir veya plazma kaynaklı faktör 8 ilaçlarıyla da tedavi sürdürülebilir.

Açıklamaları dinledim, okudum ve bilgi sahibi oldum. Sorularım yanıtlandı ve aydınlandım.

(Adı Soyadı ve tarih el yazısı ile yazılıp imzalanacak)

Hasta annesi :

Hasta babası :

Sorumlu Hekim :



İnhibitör gelişmesinin ciddi, morbiditeye neden olan ve tedavi maliyetini yüksek oranda arttıran komplikasyon olması nedeniyle, hastanın tedavisini üstlenen hematolog tarafından mümkün olan her türlü önlem alınarak "inhibitör gelişme riski" azaltılmalıdır. sHA tanılı PUP hastalarında rekombinant FVIII ilaçlarıyla inhibitör gelişme riski %46 düzeyine kadar yüksek olabilir. Ancak hastada pd-FVIII seçiminin yapılması ile inhibitör gelişme riskinin sıfırlanamayacağı ve yaklaşık olarak %20 civarında inhibitör gelişebileceği unutulmamalı ve aile bu yönde bilgilendirilmelidir.

Profilaktik Tedavinin Uygulanması

Profilaksiye alınması planlanan hastaların faktör uygulamaları öncelikle hemofili merkezlerinde veya ilgili kliniklerde uzmanların gözetiminde yapılmalıdır. Öncelikle "periferik venöz yol" tercih edilmelidir. Aile deneyim kazandığında aileye yakın bir sağlık kuruluşunda ve deneyim kazandıkça evde tedavi verilmelidir. Ancak daha önceki faktör uygulamalarında allerjik reaksiyon öyküsü olan hastalarda öncelikle hastane şartlarında tedavi uygulanması önerilir.

Özellikle bebeklik döneminde ve küçük yaştaki hemofili olgularında damar yolu problemleri yaşanabilir. Böyle olgular için deneyimli olan merkezlerde deri altına yerleştirilen "santral venöz kateter" (Port-kateter) aracılığıyla profilaksi uygulamaları daha kolay ve hasta açısından daha az acılı hale getirilebilir. Kateter kullanılan hastaların ailelerine özellikle enfeksiyonlar ve kateterin tıkanmalarına karşı gerekli önlemler anlatılmalıdır. Damar yollarının kolay bulunabildiği daha büyük yaştaki hasta ailelerine damar yolu açma konusunda ilgili uzmanlar tarafından eğitim verilerek "Ev Tedavisi"ne (Home Therapy) geçiş sağlanmalıdır. Bir süre aile tarafından evde gerçekleştirilen bu dönemi mutlaka "self infüzyon" dediğimiz hastanın kendi kendine damar yolundan faktör konsantresini vermeyi öğrendiği dönem izlemelidir. Ülkemiz ve batı ülkelerinde sık uygulanan şekliyle 12 yaşından büyük hemofilik çocuklarda self-infüzyon eğitimi ve bunun hayata geçirilmesi başarıyla uygulanmaktadır.



Profilaksi ve Eklem Sakatlıklarının Önlenmesi

Farklı profilaksi uygulamalarının uzun dönem sonuçları karşılaştırıldığında eklem kanamalarının sıklığı, ortopedik ve radyolojik skorlar İsveç modelinin uygulandığı hastalarda Hollanda modeline göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak, kanadıkça tedavi almakta olan Fransız hastalar ile kıyaslandığında Hollanda modelinde profilaksi alan hastaların daha iyi ortopedik skorlara sahip oldukları görülmüştür. Üstelik bu son iki grupta tüketilen faktör konsantrelerinin yaklaşık aynı miktarlarda olduğu da görülmektedir.

Profilaksi Tek Başına Yeterli mi?

Profilaktik tedavi ile amaçlanan durum ağır hemofili hastalarının faktör düzeylerini orta veya hafif hemofili seviyelerinde tutarak kanamaların sıklığını ve/veya şiddetini azaltmaktır. Bu nedenle profilaktik tedavi alan hemofili hastalarında da aynen hafif ve orta hemofilide olduğu gibi kanamaya eğilim bulunmaktadır. Profilaksiye rağmen olan kanamalarda öncelikle hastanın profilaksi dozları öne çekilerek kanamaya hakim olunmaya çalışılmalıdır. Ancak devam eden kanamalarda kanamanın yerine ve şiddetine göre uygun doz ve sürede ek faktör tedavisi yapılmalıdır.

Profilaksi ve İnhibitör Gelişimi

Son yapılan araştırmalar hemofilik çocuklarda erken başlangıçlı profilaksi uygulamasının yeni potansiyel yararları olduğunu göstermektedir. Olgu kontrollü bir İtalyan çalışmasında erken başlayan profilaktik tedavinin inhibitör gelişimine karşı koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ortalama profilaksi başlangıç yaşı 35 ay olan çocuklarda inhibitör gelişiminde %70 oranında bir azalma olduğu bulunmuştur. Benzer sonuçlar çok uluslu olarak yapılan daha geniş çaplı bir çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre erken başlangıçlı ve düzenli profilaksi, kanadıkça yapılan tedaviyle karşılaştırıldığında inhibitör gelişimini %60 oranında azaltan bağımsız bir belirleyici rol



üstlenmektedir. Bu bulgular profilaktik tedavinin tüm dünyada daha yaygın hale gelmesinde önündeki engelleri aşmasına yardımcı olacaktır.

Profilaksi Hastalarının İzlemi

FVIII'e karşı inhibitör gelişiminin büyük oranda ilk 50 ED'de olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle WFH'nin önerileri doğrultusunda; ilk 20 ED boyunca her 5 ED'de bir, sonrasında 50 ED tamamlanıncaya dek her 10 ED'de bir kez inhibitör testi yapılmalıdır. Elli ile 150. ED'ler arasında en az 2 kez ve 150. ED sonrasında 6-12 ayda bir olacak şekilde inhibitör kontrolleri yapılmalıdır.

Profilaktik tedavi alan hemofili hastaları da diğer ağır HA hastaları gibi en az 3 aylık aralıklarla görölerek klinik olarak değerlendirilmeli, kanama sayıları ve tüketilen ekstra faktör miktarları bakımından izlenmelidirler. Özellikle profilaksiye rağmen hedef eklem gelişimi yönünden izlenmelidirler. Hedef eklem tanımı hem aileye hem de hastanın kendisine iyice anlatılmalı ve önemi vurgulanmalıdır. Olası kanamalarda faktör tedavisine olabildiğince erken başlanması profilaksi hastalarında da faktör tüketim miktarını önemli ölçüde azaltacaktır.

Özellikle eklemlerin durumu en az 12 ayda bir ortopedik skrolama sistemleri ile (HJHS veya Gilbert) değerlendirilmeli ve skorları kötüye giden hastalarda erkenden önlem alınmalıdır.

Ayrıca, bulaşıcı viral hastalıklar yönünden gerekli serolojik incelemeler plazma kaynaklı faktör konsantreleri kullanan hastalarda yılda bir, rekombinant ürün kullananlarda 3-4 yılda bir yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 1992;232:25-32.
2. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesner R, Petrini P, Platokouki H, Altisent C, Oldenburg J, Nolan B, Garrido RP, Mancuso ME, Rafowicz A, Williams M, Clausen N, Middelburg RA, Ljung R, van der Bom JG; PedNet and Research of Determinants of INhibitor development



- (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013;121:4046-4055.
3. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mäkipernaa A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A, van den Berg HM; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368:231-239.
 4. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavadi S, Varadarajan R, Karimi M, Manghani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Sandoval Gonzalez AC, Mahlangu JN, Bonanad Boix S, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Soto Arellano V, Kobrinsky NL, Majumdar S, Perez Garrido R, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanon E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Palomo Bravo A, Paredes Aguilera R, Prezotti A, Schmitt K, Wicklund BM, Zulfikar B, Rosendaal FR. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374:2054-2064.
 5. Kavakli K, Nişli G, Aydinok Y, Oztop S, Çetingül N, Aydoğdu S, Yalman O. Prophylactic therapy for hemophilia in a developing country, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14:151-159.
 6. Kavakli K, Unuvar A, et al. Turkish PUP study. *Haemophilia* 2014;20(suppl.3): 33. WFH Congress, Melbourne 2014.
 7. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl* 1965;(Suppl 77):3-132.
 8. Ramgren O. Haemophilia in Sweden. Haemophilia in Sweden. III. Symptomatology, with special reference to differences between haemophilia A and B. *Acta Med Scand* 1962;171:237-242.
 9. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL, Gringeri A, Ljung RC, Manco-Johnson MJ, Morfini M, Kilcoyne RF, Petrini P, Rodriguez-Merchan EC, Schramm W, Shapiro A, van den Berg HM, Hart C. Consensus perspectives on prophylaxis therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003;9(Suppl 1):1-4.



10. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994;236:391-399.
11. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, Lusher J, Mannucci P, Peak I, Rickard K, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995;73:691-701.
12. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia* 1998;4:413-417.
13. van der Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, Nieuwenhuis HK. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001;112:561-565.
14. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-1113.
15. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg M. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-2341.
16. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7:99-102.
17. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke KH, Wu JK, Gill K, Lillicrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe haemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1228-1236.
18. Cappola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus* 2008;6(Suppl 2):4-11.
19. Panicker J, Warrier I, Thomas R, Lusher JM. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia* 2003;9:272-278.



20. Yee TT, Beeton K, Griffioen A, Harrington C, Miners A, Lee CA, Brown SA. Experiences of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002;8:76-82.
21. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissinger C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
22. Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach. *Haemophilia* 2003;9(Suppl 1):38-43.
23. Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, van den Berg HM. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002;8:753-760.
24. Van den Berg HM, Fischer K, van der Born JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. *Haemophilia* 2003;9:27-31.
25. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, Messina M, Mannucci PM. Environmental risk factors for inhibitor development in children with hemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005;130:422-427.
26. Gouw SC, van der Born JG, van der Berg H. Treatment related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648-4654.
27. Bohn RL, Schramm W, Bullinger M, van den Berg M, Blanchette V. Outcome measures in haemophilia: more than just factor levels. *Haemophilia* 2004;10:2-8.
28. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011;17:2-10.
29. Björkman S, Oh M, Spotts G, Schroth P, Fritsch S, Ewenstein BM, Casey K, Fischer K, Blanchette VS, Collins PW. Population pharmacokinetics



of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. Blood 2012;119:612-618.

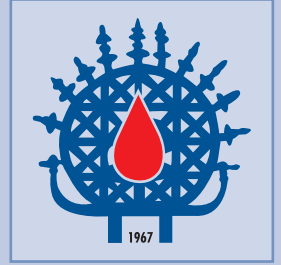
30. "Hemofilide Profilaksi Çalıştayı" Uzlaşısı Raporu. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Hemostaz-Tromboz-Hemofili alt Çalışma Grubu, 8 Temmuz 2010.
31. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, Hoffman M, Kavakli K, Kenet G, Kobelt R, Kurnik K, Liesner R, Makiperna A, Manco-Johnson MJ, Mancuso ME, Molinari AC, Nolan B, Perez Garrido R, Petrini P, Platokouki HE, Shapiro AD, Wu R, Ljung R. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe hemophilia A or B – Impact of prophylactic treatment. Brit J Haematol 2017 Jul 12, doi:10.1111 /bjh 14844 [E-publication].

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017

ERİŞKİNDE PROFİLAKSİ

IV. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ERİŞKİN HEMOFİLİKLERDE KANAMADAN KORUMA

**Muhlis Cem Ar, Ahmet Muzaffer Demir ve Türk Hematoloji Derneği
Hemofili Çalışma Grubu**

GİRİŞ

Kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinde temel tedavi yaklaşımı, eksik olan faktörün yerine konmasıdır. Yerine koyma ya hastalar kanayınca (kanadıkça tedavi) ya da kanama ataklarının oluşmasını önlemek amaçlı (koruma tedavisi) olarak yapılır.

Koruma tedavisinin (profilaksi) önemi hemofilik çocuklarda randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiş ve artık standart bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Erişkin hasta grubunda ise, koruyucu tedavinin yeri tartışmalıdır. Tüm olgulara mı yoksa sadece belli koşulları taşıyan olgulara mı yapılmalı konusunda görüş birliği yoktur. Erişkin grupta yapılmış geniş örneklem hacimli ve randomize çalışmalar olmadığından daha çok uzman görüşü içeren kılavuzlar vardır.

AMAÇ

Koruma tedavisinde temel amaç, düzenli, aralıklı veya devamlı yerine koyma yöntemi ile faktör düzeyine göre ağır hemofilili olguların orta-hafif hemofili düzeyine getirmektir. Kronik hemofilik artropati, hemofiliklerde beklenen ve önlenebilen en önemli komplikasyondur. İlerleyen onluk yaş dilimlerinde fiziksel ve psikolojik sorunlara neden olmakta, yaşam kalitesini bozmakta ve iş-işgücü kayıplarına yol açmaktadır. Koruma tedavisinin amacı, düzenli olarak eksik faktörün yerine konması ile yaşamın en erken dönemlerinde başlayarak yukarıda betimlenen durumların gelişmesini engellemektir.

Bu kılavuz inhibitörü olmayan erişkin hemofili hastalarında koruma tedavisine yönelik farmakolojik önerileri içermekte olup kanamanın uzun süreli önlenmesini sağlayan ilaç dışı yöntemlerle (radyoaktif sinovektomi, cerrahi sinovektomi, vb.) ilişkili uygulamalar kılavuz kapsamı dışındadır.



TANIMLAR

Birincil Koruma Tedavisi (Primer Profilaksi): Kanama ve kanamaya bağlı komplikasyonların gelişmesini önleyecek şekilde iki yaşından önce ve/veya ilk eklem kanamasını takiben başlayan ve en az bir yıl sürdürülen (yılda en az 45 hafta) düzenli faktör yerine koyma tedavisidir.

İkincil Koruma Tedavisi (Sekonder Profilaksi): Birden fazla eklemde veya aynı eklemde birden fazla kanaması (hedef eklem) olan ya da yaşamı tehdit eden bir kanama atağı geçiren olgularda yaştan bağımsız olarak başlanan ve genellikle uzun süreli (ömür boyu?) uygulanan faktör yerine koyma tedavisidir.

İkincil koruma kanadıkça tedavi edilen hastalarda kanama riskinin arttığı durumlarda (ortopedik operasyon sonrası fizik tedavi, girişimsel tanı yöntemleri, vb.) aralıklı veya kısa süreli olarak da uygulanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Uygulanan süreye göre koruma tedavisi tanımları	
Koruma tedavisi	Tanım
Düzenli-devamlı	Birincil veya ikincil koruma; en az 1 yıl ve yılda en az 45 hafta olmak üzere kanamayı önlemeye yönelik uygulanan düzenli faktör yerine koyma tedavisi
Düzenli-aralıklı	Yaşam tarzının, çalışma düzeninin gereklerine göre kanamaya yol açacak düzenli aktivitelerden önce (spor, ilaç kullanma veya ayakta çalışma gereği, vb.) kanamayı engellemeye yönelik uygulanan faktör yerine koyma tedavisi
Düzensiz	Bir kanama veya cerrahi işlem sonrası (ortopedik ameliyat sonrası rehabilitasyon, vb.) tam iyileşme sağlanana dek veya kanama yaratacak geçici kısa süreli durumlarda (antikoagülasyon kullanımı, vb.) kanamayı engellemek amaçlı faktör yerine koyma tedavisi



Bu tanımlar gereği erişkin olgularda birincil koruma ancak çocukluk döneminde başlamış ve erişkinlikte devam eden bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önce kanadıkça tedavi edilen erişkinlerde koruyucu tedavi denildiğinde ikincil koruma kavramı anlaşılmalıdır.

Hedef Eklem: Aynı eklemde altı aylık süre içinde üç kez veya daha fazla kanama olması hedef eklem olarak tanımlanır.

Çukur Faktör Düzeyi veya Aktivitesi: Faktör yerine koyma tedavisi alan bir hastada bir sonraki faktör dozu uygulanmadan hemen önce alınan kan örneğinde bakılan faktör düzeyi (aktivitesi). Bu değer iki doz uygulaması arasında plazma faktör aktivitesinin en düşük olduğu noktayı gösterir.

Koruma tedavisinde kullanılan kanama tanımları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Kanama tanımları	
Kanama	Tanım
Yaşamı tehdit eden kanama • Yerleşim yerine göre	Boşluklara (kafa içine, göğüs kafesi içine, karın içine/ periton arkasına, mide-barsak içine) kanama, solunum sistemi kanamaları (hipofarenjeal intrapulmoner/trakeal/ bronşiyal)
• Kan kaybı miktarına göre	Masif kanama (aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı): • 3 saat içinde dolaşımdaki kan miktarının %50'sinin kaybedilmesi • 24 saat içinde 4 ünite veya daha fazla kan transfüzyonuna gereksinim duyulması • 24 saatte başlangıç hemoglobin değerinde 3 g/dL'den fazla düşüş olması • Kanama ile beraber hastanın hemodinamisinde bozulma olması [sistolik kan basıncının <90 mmHg, nabız >100/dk ve/veya tilt testi (+)]
Majör kanama	Hemodinamide belirgin bozulma yaratmayan ancak 24 saat içinde ≥ 2 ünite kan takılmasını gerektiren kanamalar
Günlük aktiviteyi engelleyen kanama	Okula/işe gitmeyi engelleyen (bir yılda >20 gün), günlük ihtiyaçları (tuvalete gitmek, giyinmek, vb.) karşılamayı zorlaştıran/engelleyen eklem/kas içi kanamalar
Araya giren kanama	Koruma tedavisi almakta iken görülen kanama (genellikle eklem kanamaları)



ERİŞKİNDE KORUYUCU TEDAVİ UYGULAMALARI

Çocukluk döneminde önerilen koruyucu tedavi başlama koşulları erişkin dönemdekine göre belirgin farklılıklar göstermektedir. Toplumdaki sosyal durumuna bağlı olarak fiziksel aktivitenin değişmesi ve özellikle ileri yaşlarda görülme sıklığı artan yaşlanmaya bağlı ek hastalıklar (osteoartroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus, vb.) nedeniyle koruyucu tedavi planlaması çeşitli özellikler gerektirmektedir. Erişkinde koruma tedavisi uygulamaları genellikle aşağıda belirtilen durumlarda yapılır:

- a) Çocukluk döneminde koruyucu tedavi almış hastalarda erişkin yaşta tedaviye ara vermeden devam edilmesi,
- b) Daha önce kanadıkça tedavi alan erişkinlerde hedef eklem veya yaşamsal kanama gelişmesini izleyen dönemde düzenli/uzun süreli yerine koyma tedavisi,
- c) Tıbbi veya sosyal nedenlerle kanama riskinin, dolayısıyla faktör gereksiniminin arttığı durumlarda düzenli-aralıklı olarak uygulanması.

KİME KORUYUCU TEDAVİ ÖNERİLMELİ

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin Uzlaşçı Çalıştayı Raporu'na göre, faktör düzeyi %1'in altında olan veya faktör düzeyi >1 olmasına karşın sık kanayan (ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan) çocuk ve ergenlere koruyucu tedavi önerilmektedir.

Çocuklardakinin aksine erişkinlerde tek başına faktör düzeyi koruma tedavisine başlamak için mutlak endikasyon olarak kabul edilmemektedir. Kanama sıklığı fazla olmayan ağır hemofiliklerde koruma tedavisinin gerekliliği tartışmalıdır; ancak sık kanayan (ayda ≥ 3 eklem ve/veya eklem dışı kanaması olan) ya da hedef eklem gelişen hastalarda faktör düzeyine bakılmaksızın ikincil koruma önerilir.

Ek olarak erişkinlerde aşağıdaki durumlarda da ikincil koruma uygulanmalıdır.



- Fiziksel/sosyal aktiviteye bağlı olarak kanama riskinin arttığı dönemler (seyahatler, iş, okul, spor aktiviteleri gibi travmayla karşılaşma olasılığının arttığı durumlar),
- Kanama riskini arttıran geçici tıbbi bir durum varlığı (cerrahi/girişimsel işlemlerde; kanama riskini artıran ilaç kullanımında, vb. kısa süreli-düzenli koruyucu tedavi),
- Düzeltilebilir bir nedene bağlı olmayan yaşamı tehlikeye sokan (kafa içi, hipofarigeal, intrapulmoner kanamalar vb.) veya majör kanama öyküsü varlığı.

ERİŞKİNDE KORUMA TEDAVİSİ İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR

İkincil korumayı kanadıkça tedavi ile karşılaştıran erişkinde yapılmış randomize çalışma yoktur. İkincil korumanın erişkinde kanama sıklığını, iş/işgücü kaybını azalttığı ve dolayısıyla yaşam kalitesini arttırdığı longitudinal ve çapraz geçişli kohort çalışmaları ile gösterilmiştir. Ayrıca, az sayıda çalışmada ikincil koruma ile ortopedik skorlarda düzelme, eklem hasarının ilerlemesinde gecikme sağlanabileceği ortaya konmuştur; ancak düzenli faktör yerine koyma tedavisi kanamayı azaltmasına karşın oluşmuş harabiyetin ilerlemesini durduramamaktadır. Bu nedenle, erişkinde ikincil korumanın akılcı olup olmadığı tartışılmaktadır. Erişkinlerin çocuklara nazaran daha az aktif olması ve dolayısıyla eklemlerinin daha az travmaya maruz kalması daha az eklem kanaması ile karşılaşmalarına neden olabilir. İleri sürülen bir başka görüş de çocukluk döneminde koruma tedavisi almayan hastalarda erişkin yaşlara gelmeden eklemlerin fonksiyonunu yitirmesine ve kıkırdığın tamamen ortadan kalmasına bağlı olarak kanama sıklığının ve koruma tedavisi gereksiniminin azalmasıdır. Ancak artrozlu eklemlerin hareket yeteneklerini ve esnekliklerini kaybetmiş olmaları nedeniyle kanamaya daha yatkın olabileceği de unutulmamalıdır.

Birincil koruma tedavisinin yaygınlaşması sonrasında günümüzde artan sayıda eklem hasarı olmayan aktif, üretken erişkin hemofili hastası ile karşılaşmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar birincil koruma



alan hastaların %30-40'ının erişkin yaşlara geldiğinde koruma tedavisini bıraktıklarını göstermektedir. Bırakan hastaların 1/3'ünün ilerleyen dönemde düzenli veya hedefe yönelik (örneğin; spor aktivitesi öncesi) aralıklı koruma tedavisine geri döndükleri bildirilmiştir. Birincil koruma tedavisinin en önemli bırakılma nedeni sık faktör yerine koymanın yaşam tarzı ve kalitesini etkilemesi olarak gösterilmiştir.

İkincil koruma tedavisinin yaygınlaşmasını engelleyen en büyük etken tedavinin maliyeti olarak görülmektedir. Birçok ülkede sosyal güvenlik kurumları maliyet etkin olmayan bir tedavinin geri ödemesini kabul etmemektedir. Kanadıkça tedavi ile karşılaştırıldığında birincil ve ikincil koruma tedavilerinde maliyetin yaklaşık 3-4 kat arttığı bildirilmiştir.

Düzenli yerine koyma tedavisi sayesinde yaşanan hemofilili kişi sayısında da belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu durum hemofili hastalarında ileri yaşlarda ortaya çıkan hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi hastalıklara rastlanmasına neden olmaktadır. Kimi durumlarda, eşlik eden hastalıkların tedavisi (örneğin; antiagregan kullanım gerekliliği) ikincil profilaksi yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Koruma tedavisinde hangi faktör dozu ve uygulama sıklığının en iyi uygulama olduğu konusunda bir görüş birliği yoktur. Çocuklarda yapılmış çalışmalarda Malmö protokolü adı verilen yüksek doz (hemofili A için 25-40 U/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; hemofili B için 25-40 U/kg haftada 2 gün) ve Hollanda protokolü adı verilen orta doz (hemofili A için 15-25 U/kg haftada 2-3 gün; hemofili B için 30-50 U/kg haftada 1-2 gün) profilaksi uygulamaları vardır. Koruma tedavisine başlama yaşı ve zamanı konusunda da ülkeler arasında farklı uygulamalar bulunmaktadır. Kanada protokolünde erken yaşlarda damar yolu sorunu olduğundan faktör uygulaması haftada bir başlatılmakta daha sonra kanama sıklığı artan çocuklarda damar yapısı gelişip intravenöz uygulama rahat yapılabilir duruma gelince klinik kanama sıklığı ve farmakokinetik çalışma sonuçlarına göre doz sıklığı hastaya uygun olarak kişiselleştirilmektedir. Çocuklarda birincil korumanın kanadıkça tedaviden anlamlı olarak daha iyi klinik sonuç sağladığı 2 adet prospektif



randomize çalışma ile gösterilmiştir. Ancak hangi koruma tedavisi protokolünün artropati gelişmesini daha etkin olarak engellediğini gösteren sonuçlanmış prospektif bir çalışma yoktur. Mevcut retrospektif karşılaştırmalar çelişkili sonuçlar vermektedir.

Erişkinlerde ise koruma tedavisi ile ilgili çalışmalar az sayıda hastayı içeren retrospektif çalışmalardır. Erişkinde koruma tedavisinin dozu ve uygulama sıklığının ne olması gerektiğine dair yeterli veri yoktur. Mevcut uygulamalar çocuk çalışmalarından elde edilen sonuçlara dayanarak yapılan öneriler doğrultusunda oluşmuştur. Ancak yapılan çalışmalar çocuk çalışmalarında ortaya çıkan verilerin erişkin hastalara birebir aktarılmasının doğru olmadığını ortaya koymaktadır. Farmakokinetik analizler, erişkinlerde FVIII ve FIX yarı ömrünün küçük çocuklarla karşılaştırıldığında daha uzun olduğunu ve bu nedenle daha düşük dozda faktör uygulamaları ile çocuklarla benzer çukur değerlere ulaşılabilirdiğini göstermiştir. Bu durum faktör klirensinin erişkinlerde daha yavaş olmasına bağlanmıştır.

Birincil Koruma Tedavisi Alarak Erişkin Çağa Gelen Hastalarda Tedaviye Nasıl Devam Edilmelidir?

Birincil koruma tedavisi ile erişkin yaşa gelen hastalarda eklem sağlığının, yaşam kalitesinin, ruhsal sağlığın, sosyal yaşama uyumun ve ekonomik üretkenliğin devamlılığının sağlanabilmesi için koruma tedavisinin ileri yaşlarda da (ömür boyu?) sürdürülmesi önerilmektedir. Bu konuda erişkinde yapılmış prospektif randomize kontrollü çalışma yoktur. Kanıtlar uzun süreli geriye dönük kohort çalışmalarına dayanmaktadır.

Yapılan çalışmalar özellikle ergenlik dönemine giren gençlerin yaşadıkları ruhsal/sosyal değişim, tedaviye bağımlı yaşamayı reddetme gibi nedenlerle %40'lara varan oranlarda birincil korumayı kendi istekleri ile bıraktıklarını göstermektedir. Tek bir kanamanın geri dönüşümsüz eklem hasarını tetiklediği düşünülürse birincil koruma tedavisi ile elde edilen başarının korunabilmesi açısından birincil tedaviyi bırakma talebi olan hastalar dikkatle değerlendirilmelidir. Kanama kliniği hafif olan



hemofiliklerde koruma tedavisi yoğunluğu hasta ile ortak karar olarak azaltılıp tedavinin kesilmesi denenebilir. İlk hedef kanama sıklığını artırmayan en düşük doza inilmesi olmalıdır. Ancak koruma tedavisinin kesilmesi takiben kanama sıklığında belirgin artış olması durumunda koruma tedavisine yeniden başlanmalıdır.

Düzenli koruma tedavisinin yaşam kalitesi ve günlük aktivite düzenine etkisi azalmak amacıyla kanama kliniği hafif olan hastalarda tedavi kişiselleştirilerek hedefe yönelik stratejiler uygulanabilir. Doz ve uygulama sıklığı hastanın aktivitelerine göre ayarlanabilir.

Birincil koruma tedavisine devam edilmesi halinde yaş ilerledikçe uzayan faktöryarı ömrü dikkate alınarak, uygulama sıklığı değiştirilmeden faktör dozları düşürülmelidir. Doz değişikliğinde kanama kliniği ve yapılabilirse farmakokinetik çalışmalar esas alınmalıdır.

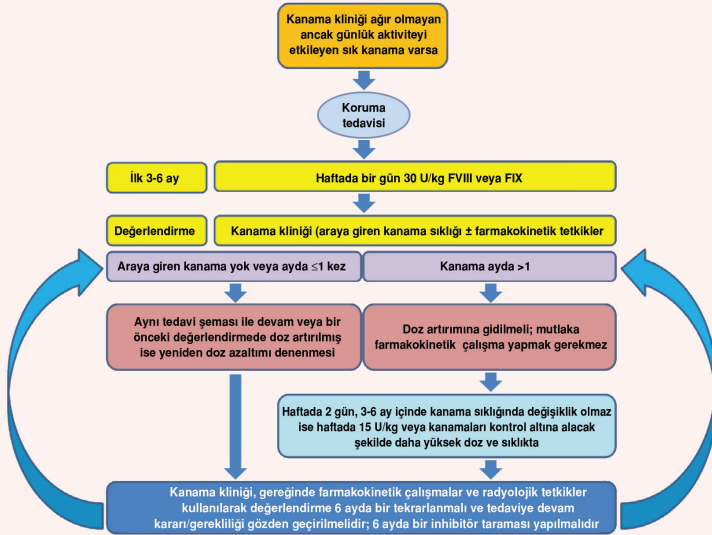
Eklem Kanamalarının Önlenmesine Yönelik İkincil Koruma Tedavisinde Doz ve Uygulama Sıklığı Ne Olmalıdır?

İkincil koruma tedavisinde faktör doz miktarı ve uygulama sıklığı kanama kliniği ve yapılabilirse hastaya özgü farmakokinetik çalışmalarla belirlenmelidir. Özellikle, farmakokinetik analizler doz ayarlamaları ve tedavinin maliyet etkin bir şekilde kişiselleştirebilmesine olanak sağlar. Faktör çukur düzeyleri (bir sonraki dozdan hemen önce bakılan plazma faktör düzeyi) tedavinin takibi açısından yardımcı olabilir ancak doz ve sıklık ayarlamalarında klinik kanama sıklığı ve 48-72 saatlik yarı ömür çalışmaları daha bilgi vericidir.

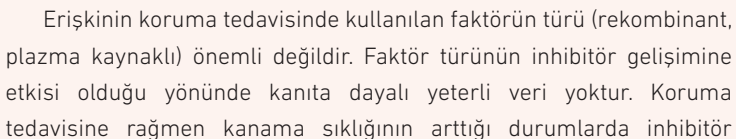
Farmakokinetik analizler düzenli koruma tedavisi alanlarda yaşla birlikte kanamayı engellemek için gereken faktör miktarında azalma olduğunu ortaya koymuştur. Faktör VIII ile yapılan çalışmalar ≥ 1 faktör çukur düzeyine ulaşmak için küçük çocuklarda gün aşırı 60 U/kg uygulanması gerekirken orta yaşlı hastalarda 10 U/kg veya altındaki dozların yeterli olduğunu göstermiştir. Ancak kişisel değişkenlikler nedeniyle koruma tedavisi için uygun faktör dozunun sadece yaş ve vücut ağırlığına dayanarak hesaplanması her zaman güvenilir sonuç vermemektedir. Bu nedenle, yaşamı tehdit eden veya majör kanaması olan,



hedef eklem geliştiren hemofili A tanılı ergen ve genç erişkinlerde koruma tedavisine haftada üç gün veya iki günde bir 1000 U (yaklaşık 15 U/kg); orta yaş ve üzeri (≥ 45) hemofili hastalarında ise haftada üç gün veya gün aşırı 500 U - 1000 U (10-15 U/kg) FVIII ile başlanması, daha sonra kanama kliniği (ve gerekirse yarı ömür ve/veya faktör çukur düzey ölçümleri) ile 3-6 ayda bir doz ayarı yapılması önerilmektedir. Kanama kliniği ağır olmayan ancak sık kanama nedeniyle (ayda ≥ 3) günlük aktivitesi etkilenen hastalarda ise koruma tedavisine haftada bir 2000 U (30 U/kg) FVIII ile başlanarak takip eden aylarda kanama sıklığı temelinde gerekirse haftada 2 veya 3 gün 1000-1500 U çıkılması denenebilir. Hemofili B hastalarında benzer şekilde ağır kanama kliniği varsa haftada 2 kez olmak üzere 15-30 U/kg, hafif kanama kliniği olanlarda ise 30 U/kg haftada bir FIX uygulanması izleyen dönemde kanama sıklığı (ve gerekirse farmakokinetik çalışmalar) esas alınarak doz ayarlaması yapılması önerilir (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Kanama kliniği ağır olmayan ancak sık kanaması (≥ 3 ay) olan hastalarda koruma tedavisi





taraması yapılmalıdır. Özellikle cerrahi uygulamalar ve/veya araya giren kanamalar nedeniyle yüksek doz faktör kullanımını takip eden dönemlerde inhibitör açısından dikkatli olunmalıdır.

Koruma tedavisinde faktör uygulamalarının günlük aktiviteye başlamadan sabah saatlerinde ve eğer uygulanıyor ise rehabilitasyon öncesinde yapılması önerilmektedir.

Uzun süreli koruma tedavisi altında izlenen hastalarda 6 ay veya yılda bir doz ve uygulama sıklığının uygunluğu yeniden değerlendirilmelidir. Koruma tedavisi altında araya giren kanamaların görülmediği olgularda özellikle faktör çukur düzeyinin >1 olması halinde dozlarda değişiklik (doz miktarı veya sıklığının azaltılması) düşünülebilir. Koruma tedavisi altında araya giren kanama gelişmesi durumunda kanamalar, Türk Hematoloji Derneği Hemofilide Kanama Tedavisi Kılavuzu'ndaki öneriler doğrultusunda kontrol altına alındıktan sonra koruma tedavisine kaldığı yerden devam edilir.

Koruma tedavisinin başarılı olmasında hastanın tedaviye uyumu son derece önemlidir. Tedaviye uyumlu en üst düzeyde tutmak için hastanın tedavisinde yer alan hekim, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personelinin hastayı olumlu bir etkileşim içinde tedaviye özendirmesi gerekir.

Düzenli koruma tedavisi alan hastaların her 6 ayda bir inhibitör gelişimi ve viral bulaş (özellikle plazma kaynaklı faktör kullanan hastalar için) açısından taranması önerilir. Ayrıca ön planda eklem kanamaları nedeni ile uzun süreli koruma tedavisi alan hastalarda indeks eklemlerin ve indeks eklem dışında tutulan eklemleri yılda bir kez MR ile görüntülenmesi artroz gelişiminin takibi açısından önemlidir.

Cerrahi/Girişimsel İşlem Dışı Kanamanın Önlenmesine Yönelik Kısa/Uzun Süreli İkincil Koruma Tedavisi Nasıl Yapılmalıdır?

Uzun süreli ve kısa süreli/aralıklı ikincil koruma tedavisinde önerilen faktör uygulama doz ve sıklıkları Tablo 3'te özetlenmiştir. Tüm öneriler olgu bildirimi ve uzman görüşü kanıt düzeyindedir.



Tablo 3. Cerrahi/girişimsel işlem dışı durumlarda erişkinler için kanamanın önlenmesinde ikincil koruma tedavisi önerileri

Klinik durum	Önerilen faktör dozu, sıklığı ve tedavi süresi
Sık eklem kanaması (ayda ≥ 3)	Hemofili A/B: 30 U/kg haftada bir başlayıp kanama kliniğine göre doz ve sıklık ayarlanır
Hedef eklem	Hemofili A: FVIII 10-15 U/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30 U/kg haftada 2 gün (tedavi başarısı 6 ayda bir değerlendirilmeli) klinik kanama sıklığı ve yapılabilirse yarı ömür/çukur faktör düzeyi tayini ile doz ayarlaması yapılmalıdır
Ciddi eklem/kas içi (iliopsoas gibi) kanaması veya ortopedik cerrahi sonrası ya da kontraktür düzeltilmesi amaçlı rehabilitasyon	Hemofili A: FVIII 10-15 U/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30 U/kg haftada 2 gün (tedavi tüm rehabilitasyon süresince gereğinde) rehabilitasyon şemasına uygun olarak doz ve sıklık ayarı yapılmak suretiyle uygulanır; faktör dozlarının rehabilitasyon günü işlemin hemen öncesinde yapılması önerilir
İlaç kullanımı veya kronik hastalık (karaciğer/ böbrek yetersizliği gibi) sonucu oluşan ek pıhtılaşma ve/ veya agregasyon kusuruna bağlı kanama riskinin arttığı durumlarda	Hemofili A: FVIII 10-15 U/kg haftada 3 gün veya gün aşırı; Hemofili B: 20-30 U/kg haftada 2 gün (kanama riski devam ettiği sürece gereğinde antifibrinolitik ilaç desteğinde)
İkili antiagregan ilaç (örneğin; asetilsalisilik asit ve klopidoğrel) kullanımı esansında (perkütan koroner girişim sonrası)	50 U/kg FVIII; 60-70 U/kg FIX gün aşırı (çukur faktör aktivitesi >30 olacak şekilde) 1 ay
Asetilsalisilik asit kullanımı	25-40 U/kg FVIII gün aşırı, 25-50 U/kg FIX haftada 2-3 kez (çukur faktör aktivitesi >5 olacak şekilde) en az 1 yıl süre ile
Varfarin/koruma tedavisi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin	50 U/kg FVIII; 60-70 U/kg FIX gün aşırı (çukur faktör aktivitesi >30 olacak şekilde) antikoagülan ilaç kullanımı devam ettiği sürece (örneğin; atriyal fibrilasyon)



Tablo 3. Devamı

Klinik durum	Önerilen faktör dozu, sıklığı ve tedavi süresi
Tedavi dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin	Çukur faktör aktivitesi %80
Fibrinolitik tedavi	Tedavi öncesi FVIII 40 U/kg; FIX: 80 U/kg; daha sonra 48 saate kadar her 12 saatte bir FVIII 20 U/kg; FIX: 30 U/kg (hedef çukur faktör aktivitesinin %50 üzerinde olacak şekilde) veya 3 U/kg/saat FVIII/FIX sürekli infüzyon
Geç kardiyoversiyon (atriyal fibrilasyon başladıktan 48 saat sonra)	Kardiyoversiyon öncesi ve takip eden 5 gün boyunca terapötik dozda heparin/düşük molekül ağırlıklı heparinle eş zamanlı çukur faktör aktivitesi >%80 olacak şekilde faktör yerine koyma tedavisi; takiben 4 hafta varfarin (INR 2-3 arasında olacak şekilde) beraberinde çukur faktör aktivitesi >%30 olacak şekilde faktör yerine koyma tedavisi
Kanser tedavisi, immün/immün dışı veya ilaca bağlı trombositopeni durumunda (trombosit <30000/mm ³)	Hemofili A: FVIII 10/kg her gün; Hemofili B: 20 U/kg gün aşırı (trombosit sayısı >30000/mm ³ olana dek) kanama varlığında, kanama yerine göre günde en az FVIII 25 U/kg, FIX 50 U/kg olacak şekilde tedaviye geçilmelidir

Cerrahi/Girişimsel İşlemlerde Kanamanın Önlenmesine Yönelik Kısa Süreli Koruma Tedavisi Nasıl Yapılmalıdır?

Cerrahi işlemler öncesi kısa süreli/aralıklı ikincil koruma tedavisinde önerilen faktör uygulama doz ve sıklıkları Tablo 4'te özetlenmiştir. Tüm öneriler olgu bildirimleri ve uzman görüşü kanıt düzeyindedir.



Tablo 4. Erişkin hemofilik hastalarda cerrahi girişimlerde kanama kontrolü sağlamak için ikincil koruma tedavisi önerileri

Klinik durum	Önerilen faktör dozu, sıklığı ve tedavi süresi
Majör ortopedik cerrahi	Ameliyat öncesi FVIII 40-50 U/kg; FIX: 80-100 U/kg; takip eden ilk hafta hedef çukur faktör aktivitesi >%50; cerrahi işlem sonrası. 2. hafta hedef çukur faktör aktivitesi >%30 olacak şekilde
Kalp cerrahisi	Ameliyat öncesi FVIII 40-50 U/kg; FIX: 80-100 U/kg bolus; takip eden dönemde yara iyileşmesi sağlanana dek çukur faktör aktivitesi hedef >%60 olacak şekilde (kalp ameliyatlarında bolus sonrası ilk 48 saat için 3 U/kg/saat FVIII/FIX sürekli infüzyon tercih edilmektedir)
Tanısal koroner anjiyografi	İşlem öncesi FVIII 40 U/kg; FIX: 80 U/kg; 12 saat sonra FVIII 20 U/kg; FIX: 30 U/kg
Perkütan kalp kateterizasyonu	İşlem öncesi FVIII 40 U/kg; FIX: 80 U/kg; 12 saat sonra FVIII 20 U/kg; FIX: 30 U/kg
Karaciğer biyopsisi	İşlem öncesi FVIII 40-50 U/kg; FIX: 80-100 U/kg; takip eden 2-4 gün hedef çukur faktör aktivitesi >%50 olacak şekilde antifibrinolitik ilaç desteğinde
Kolonoskopi/endoskopi	İşlem öncesi FVIII 40-50 U/kg; FIX: 80-100 U/kg; takip eden 3-4 gün hedef çukur faktör aktivitesi >%50 olacak şekilde antifibrinolitik ilaç desteğinde
Prostat biyopsisi	İşlem öncesi FVIII 40-50 U/kg; FIX: 80-100 U/kg; takip eden 2-4 gün hedef çukur faktör aktivitesi >%50 olacak şekilde antifibrinolitik ilaç desteğinde
Doku biyopsisi	İşlem öncesi FVIII 40-50 U/kg; FIX: 80-100 U/kg; takip eden 2-4 gün hedef çukur faktör aktivitesi >%50 olacak şekilde antifibrinolitik ilaç desteğinde
Diğer işlemler	Sünnet, diş çekimi, radyoaktif sinoviektomi, transjuguler biyopsi gibi diğer minör cerrahi işlemleri için Türk Hematoloji Derneği Hemofilide Cerrahiye Hazırlık Kılavuzu'na bakınız.



KAYNAKLAR

1. Aledort LM, Haschmeyer RH, Petterson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236: 391-399.
2. Björkman S, Folkesson A, Berntorp E. In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and intrindividual variance in a clinical setting. *Haemophilia* 2007; 13: 2-8.
3. Björkman S, Folkesson A, Jönsson. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 989-998.
4. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl.1): 101-110.
5. Björkman S. Limited blood sampling for pharmacokinetic dose tailoring of FVIII in the prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 2010; 16: 597-605.
6. Björkman S. Evaluation of the TCIWorks Bayesian computer program for estimation of individual pharmacokinetics of FVIII. *Haemophilia* 2011; 17: e239-e240.
7. Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, et al. Improved costeffectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 1997; 3: 96-101.
8. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 413-420.
9. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe haemophilia A interim results from the first 5 years of the Canadian Haemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;4: 1228-1236.
10. Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediatedose t a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002; 8(6): 753-760.
11. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with haemophilia A (the ESPRIT study) *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-710.



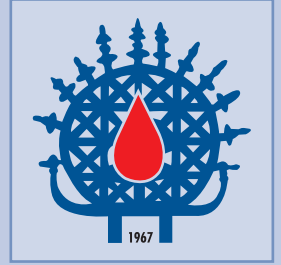
12. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, et al. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and b start?-- The German Experience. *Haemophilia* 1998; 4(4): 413-417.
13. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, et al. Results of secondary prophylaxis in children with severe haemophilia. *Am J Hematol* 1994; 47: 113-117.
14. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-544.
15. Mannucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, et al. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia *Blood* 2009; 114:5256-5263.
16. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 129-135.
17. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001; 7(1): 99-102.
18. Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. A controlled study of treating haemophilia A on an out-patient basis. *Dtsch Med Wochenschr* 1976; 101(5): 141-148
19. van den Berg HM, Fisher K, Mauser-Bunschoten EP, et al. Longterm outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112(3): 561-565.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017

HEMOFİLİDE CERRAHİYE HAZIRLIK

V. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMOFİLİDE CERRAHİYE HAZIRLIK

GENEL İLKELER

a. Hemofili hastalarında yeterli düzeyde faktör düzeyi sağlanması ile her türlü cerrahi veya tıbbi girişimler güvenli bir şekilde yapılabilir. Faktör verilmesi için gerekli doz ve süre, hemofilinin şiddeti ve cerrahi işlem veya girişimin tipine bağlıdır.

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" pediyatrik ya da erişkin hematoloji uzmanı, cerrahi uzmanı, fizyoterapist ve eğitimli hemşire bulunmalıdır. Faktör ve inhibitör tayini olanaklarının bulunduğu hemostaz laboratuvarı olmalı veya bu hizmeti kısa sürede bir başka laboratuvarından hizmet alımı yoluyla 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 (düzenli izlemi yapılan hastalarda gerekli değildir. Ancak başka merkezlerden cerrahi amacıyla sevk edilen hastalarda faktör düzeyi ve inhibitör testi bakılması tavsiye edilir)

- 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. Hastane eczanesinde yeterli



faktör olup olmadığının hasta operasyon için hastaneye yatış yapmadan önce kontrol edilmelidir.

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

g. Cerrahi öncesi kanama olasılığını arttıracak ilaçların (trombosit işlevlerini bozan ilaçlar gibi) kullanılmadığından emin olunmalıdır. Aspirin uzun süreden beri tercih edilmeyen bir ilaç olmakla birlikte non-steroidal grubu ilaçlara ve son yıllarda pediatri pratiğinde sık olarak tercih edilen ibuprofen grubu ağrı kesici/ateş düşürücü ilaçların operasyon öncesi günlerde kullanımı yönünden dikkatli olunmalıdır.

h. İlgili cerrahi birimden (tercihen en az bir hafta önce) konsültasyon istenmelidir.

i. Cerrahi girişimlerin mümkünse haftanın ilk günlerinde ve sabah yapılması önerilir. Hastanın kanama izleminin ve tedavi değişikliğindeki zorluklar nedeniyle hafta sonu günlerine yakın günlerde operasyon randevusu verilmesinden kaçınılmalıdır.

i. Operasyon gününden birkaç gün önce hemostaz laboratuvarı ve ilgili cerrahi birim tekrar uyarılmalıdır.

j. Operasyon sabahında, operasyon sırasında istenen düzeyi sağlayacak faktör uygulandıktan 15-30 dakika sonra kan örneği alınarak operasyon öncesi 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 non-steroidal analjezikler kullanılmamalıdır. Asetaminofen (parasetamol) erişkinlerde 500 mg-1 g/doz, çocuklarda 10-15 mg/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. İnhibitör Saptanmayan Olgular

1. Cerrahi girişimler kanama risklerine göre majör ve minör olmak üzere 2 gruba ayrılır. Majör ve minör cerrahi girişimler Tablo 1’de tanımlanmıştır.

Tablo 1. 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,	Arteriyel kan gazı alma
çoklu diş çekimleri, molar diş çekimleri	Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
Tonsillektomi	Litotripsi
Karaciğer biyopsisi	Diş çekimi
Sünnet	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 hızının erişkinde 3 mL/dk, çocuklarda 100 IU/dk’yi aşmaması tavsiye edilir.

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 2 ve Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 2. Hemofili A/B hastaları için majör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve verilış 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

Tablo 3. Hemofili A/B hastaları için minör cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve verilış 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

5. Minör cerrahi işlemlerde genellikle aralıklı faktör tedavisi ile faktör düzeyinin %50'ye çıkarılması hedeflenir (Tablo 3).

6. Sadece eklem protez operasyonları öncesinde hemofili A hastalarına 60 IU/kg (%120 faktör düzeyi) faktör bolus infüzyon verdikten sonra, operasyon süreci 4 saatten uzun sürecekse, 20 IU/kg'den (%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 güne kadar faktör verilmesi gerekir. Tonsillektomilerde traneksamik asidin de IV olarak faktör tedavisine eklenmesi tavsiye edilir.

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. Uygun görülen olgularda faktör tedavisi 3 veya 4 güne tamamlanır. Fibrin yapıştırıcı kullanılmayan ağır hemofili hastası çocuklarda ve erişkinlerde faktör kullanımının 7 güne kadar sürebileceği unutulmamalıdır.

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 yanında hastanın da yazılı olarak bilgilendirilmesi 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 çekimi uygulamalarında faktör verilmesi gerekmez veya tek doz uygulama yapılabilir. Ancak 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 işlem öncesi tek doz faktör verilebilir. Lokal anesteziden önce faktör düzeyi %50'ye çıkarılmalıdır.

Cerrahi çekim, akıl dişlerinde yapılan çekimler, periodontal operasyon ve kemikle ilgili girişimlerde faktör aktivitesini %50-80'e yükseltmek gerekir. Bu durumlarda tek doz faktör uygulaması yeterli olmayacağı için 1-3 gün kullanıma göre hazırlık yapmak 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 (ilaç etkisinin azalması) 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 ve epileptik hastalarda desmopressin kullanılmamalıdır. Desmopressin hemofili B'de etkili değildir. Küçük diş 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 anti-fibrinolitik tedavi önerilir. Ancak hematüri, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ve tromboembolik olay varlığında kontrendikedir. Aktive protrombin kompleks konsantreleri kullanan



hastalarda ve rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) kullanan santral venöz kateteri olan hastalarda kullanımı önerilmez. Traneksamik asit ile birlikte fibrin yapıştırıcı gibi lokal hemostatik ajanların kullanımı da önerilir.

b. İnhibitör Saptanan Olgular

1. İnhibitörlü hastalarda genel yaklaşımlar dışında protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen düzeyleri, D-dimer düzeylerine başlangıçta bakılmalı ve 24-72 saatte bir tekrarlanmalıdır. İmkani olan merkezlerde trombo-elastografi kullanılması takip açısından kolaylık sağlayabilir.

2. İnhibitör düzeyinin Düşük titreli (<5 BU/mL) veya Yüksek titreli (>5 BU/mL) olması kanama durdurucu tedavi seçeneklerini etkilemesi açısından önemlidir (bakınız; "Hemofili de İnhibitör Sorunu Tanı ve Tedavi" bölümü).

3. Düşük düzeyli inhibitörü olan hastaların küçük cerrahi girişimlerinde yüksek dozlarda faktör konsantreleri verilmesi ile hemostaz sağlanabilir. Bu grup hastadan verilen faktör konsantrisinin elde edilme kaynağı önem taşımamaktadır. Ancak bu hastalarda düzenli FVIII seviyesi ölçümü yapılması gerekir.

4. Yüksek düzeyli inhibitörü olan hastalarda yapılacak olan cerrahi veya tıbbi girişimlerde bypass 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 IU/kg 8-12 saatte bir infüzyon şeklinde verilir. Trombotik komplikasyon yan etkisi olduğundan günlük maksimum doz 200 IU/kg olarak önerilir.

- rFVIIa: 90 µg/kg verilmesi uygundur. Yüksek dozlarda verilmesini önerenler olmakla birlikte etkinlik açısından standart ve yüksek dozlar arasında farklılık bulunmamaktadır.

5. Yüksek titrede inhibitörü olan erişkin hastalarda aPCC ve rFVIIa ile yapılan tedavilerde tromboemboli, YDP 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 kardiyoloji 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 IU/kg, FIX için 60-70 IU/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 IU/kg dozunda, FIX ise 2-3/hafta 25-50 IU/kg dozunda bir yıl veya daha fazla süre ile kullanılmalıdır.

Kardiyoversiyon öncesi transözofajiyal eko-kardiyografi 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 Uluslararası Düzeltme Oranı=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 düşük molekül ağırlıklı heparin (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.

Artroplasti yapılan inhibitörsüz hastalarda DMAH ile trombofilaksi önerilirken inhibitörlü ve bypass edici ilaçlar ile tedavi edilenlerde ve ortopedik artroskopik cerrahi uygulananlarda trombofilaksiste 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 konsantresi bolus olarak verilir. Burada amaç lokal anesteziye dolaylı oluşacak kanamaları önlemektir.

d. Karaciğer Biyopsisi

İşlem öncesi faktör düzeyi %80'in üstünde olmalıdır. En azından 3 gün idame faktör desteği gerekli olacaktır. Biyopsi metodu lokal deneyime göre seçilmelidir. Trans-juguler yöntem ile kanama daha az sıklıkla izlenir. Ancak kanama riski nedeniyle karaciğer biyopsisi mutlak gerekli olduğu durumlarda yapılmalı ve bu konu mutlaka hepatolog ile yüz yüze konsülte edilmelidir. İnhibitörlü hastada ise mümkünse hiç tercih edilmemelidir.

İnhibitör negatif hastalarda; bir gecelik açlık sonrasında sabah işlemden 1 saat önce FVIII 50 U/kg, FIX 100 U/kg dozunda verilir.



Karaciğer biyopsisi yapılır. Altı-8 saat sonra FVIII 25 U/kg, FIX ise 50 U/kg dozunda tekrar yapılır. Sekiz saat sonra FVIII 15 U/kg, dozunda tekrar edilir. Daha sonra 2 gün boyunca FVIII 15 U/kg dozunda 12 saatte bir 4 doz, FIX ise 50 U/kg/gün dozunda ek 2 doz daha yapılır. FVIII eksikliğinde total 7 doz, FIX eksikliğinde total 4 doz yapılır. Hemostazın tam olarak sağlanamadığı klinik olarak düşünülüyorsa idame tedavisi süresi uzatılabilir.

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 ve ilk 24 saatte 12 doza tamamlanır. Sorun yoksa önce 4 saatte bir daha sonra 6 ve 8 saatte birlik dozlar birer gün kullanılır. rFVIIa dozu 90 mcg/kg altına azaltılmadan tamamlanmalıdır. Toplam kullanım süresi 7-10 günü bulabilir.

aPCC uygulanması ile de başarılı bir şekilde hem karaciğer biyopsisi hem de majör karaciğer operasyonu yapılabilmiştir. aPCC, 50-100 IU/kg bir veya iki kez/gün dozunda uygulama ile başarılı cerrahi işlemler yapılabilir. Kullanım süresi ise olguya göre değişmekle birlikte 3 günün altında olmamalıdır.

İnhibitörlü hastalarda hastane laboratuvar izlemleri sırasında hemogram ve pıhtılaşma zamanı-APTZ-D-Dimer testlerinin günlük olarak yapılması tavsiye edilir. Merkezde trombo-elastografi testi yapma imkanı varsa mutlaka kullanılmalıdır. Doz ayarlamaları için destek olacaktır.

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

Gebelik yönetimi; FVIII taşıyıcısı olan kadınlarda gebelik süresince plazma FVIII düzeyleri artar ve üçüncü üç aylık zaman diliminde en yüksek



düzeğe ulaşır. Sonuçta hemofili A taşıyıcı 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.

Doğum yönetimi; doğumun mutlaka hemofili merkezi olan bir hastanede yapılması gerekmesi de, eğer bebeğin cinsiyeti erkek ise, bebeğin faktör düzeylerinin ölçülmesi ve diğer laboratuvar testlerinin yapılması, bebekte oluşacak kanama komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavi amacı ile mutlaka hematoloğu olan hemofili konusunda deneyimli bir hastanede doğum yapması önerilir. İdeal olanı ise hemofili merkezi olan bir hastanede yapılmasıdır.

Mümkünse normal doğum yaptırılmalıdır. Yardımcı alet kullanımından kaçınılmalıdır. Doğum uzayacak ise elektif sezaryen 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 bölgesel blok anestezi kullanılır. Düzenli nörolojik muayene yapılır ve en küçük şüphede manyetik rezonans ile görüntüleme yapılmalıdır.

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 konsantrasi verilmelidir. FVIII düzeyi doğum sonrası 2. haftanın sonunda gebelik öncesi düzeyine düşeceği için kanama açısından dikkatli olunmalıdır.

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 oluştuğu için risk artmıştır. Cerrahi-anestezi birlikteliği ve kullanılan ilaçlar, ilaçların vücuttan atılımı, değişimi ve kanama kontrolündeki özellikleri nedeni ile dikkatle kullanılmalıdır.

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;15:639-658.
3. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. Haemophilia 2010;16 (Supl 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;114:5256-5263.



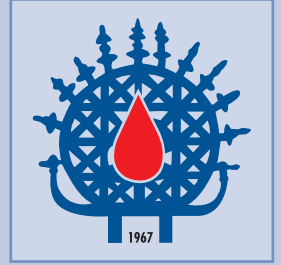
5. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;191-196.
6. Balkan C, Karapinar D, Aydogdu S, Ozcan C, Ay Y, Akin M, Kavakli K. Surgery in patients with haemophilia and high responding inhibitors: Izmir experience. Haemophilia 2010;16:902-909.
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;15:1197-1209.
10. Peerlinck K, Jacquemin M. Mild hemophilia: a disease with many faces and many unexpected pitfalls. Hemophilia 2010;16(Suppl 5):100-106.
11. Dunn AL, Cox Gill J. Adenotonsillectomy in patients with desmopressin responsive mild bleeding disorders: a review of the literature. Hemophilia 2010;16:711-716.
12. Lee C, Berntorp E, Hoots K. Textbook of Hemophilia. 2nd ed. Wiley Blackwell Publishing Ltd, UK, 2010.
13. Aznar JA, Abad-Franch L, Cortina VR, Marco P; inherited bleeding disorders group from the spanish society of thrombosis and haemostasis. The national registry of haemophilia A and B in Spain: results from a census of patients. Haemophilia 2009;15:1327-1330.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017

HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR SORUNU

VI. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





HEMOFİLİDE İNHİBİTÖR SORUNU

Hemofilide İnhibitör Kavramı ve Önemi

Hemofili hastalarında tedavide uygulanan faktör VIII (FVIII) veya faktör IX (FIX) proteinine karşı "allo-antikör" gelişebilir. Bu antikörlerin tedavide kullanılan faktör proteininin işlevini engellemesi söz konusu olduğunda "inhibitör" olarak tanımlanır. FVIII aktivitesini etkilemeyen anti-FVIII antikörler ise "inhibitör" olarak yorumlanmazlar ve klinik bir anlam taşımazlar.

İnhibitör gelişimi 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).

Ülkemizde yeni tanı alan PUP grubu ağır hemofili hastalarında ise plazma kaynaklı-FVIII grubunda %14, rekombinant-FVIII kullananlarda %22 oranında inhibitör saptanmıştır.

İnhibitör gelişimi için ilk 5 yaş ve/veya ilk 50 faktör uygulama gün sayısı en riskli dönemdir. Olguların en az yarısında ilk 10 ED içinde, %70'inde ilk 20 ED sürecinde, %95'inde ise ilk 50 ED içinde inhibitör gelişmektedir.

İnhibitörlü hastaların tedavi maliyetinin 3-5 kat arttığı bilinmektedir. İnhibitörlü hastalarda kanamalar sırasında hemostazın sağlanması yeterli olamadığından, 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 imkanı sağlanamaması nedeniyle "hedef eklem" gelişme riski yüksektir.

İnhibitör gelişen hastaların, bu konuda bilgi birikimine ve laboratuvar imkanlarına sahip deneyimli merkezlerde takip ve tedavi edilmesi gerekir. Deneyimli merkezlerde hematoloji uzmanı tarafından izlenmesi gerekir.



İnhibitör Tanısı ve İnhibitör Testleri

Hastanın %100 olan FVIII aktivitesini yarı yarıya azaltan yani %50'sini inaktive eden inhibitör aktivitesi 1 Bethesda ünitesi (BU/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. Plazma örneğinin referans merkezlerine de gönderilmesi tavsiye edilir.

Bethesda testi ile 0,6 ve >0,6 BU/mL olan titreler pozitif olarak kabul edilir. İzlem sırasında titre 5 BU/mL'yi aşmıyorsa "Düşük Titrele İnhibitör" adı verilir. FVIII tedavisine rağmen titre bu seviyeyi aşmıyorsa düşük yanıtlı inhibitör [low responder-(LR)] olarak tanımlanır. Düşük titrele hastaların yaklaşık yarısında izlemde inhibitör kendiliğinden kaybolabilir (geçici inhibitör). FVIII uygulaması ile titre >5 BU/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 BU/mL aralığında rastlanan hatalı pozitif sonuçlar önlenmektedir.

İnhibitör Testleri Ne Zaman ve Ne Sıklıkta Yapılmalı?

Tüm hemofili hastalarında en az yılda 1 kez inhibitör tarama testi yapılması gerekir. Yeni tanı ağır hemofili hastalarında bebeklik döneminde risk yüksek olduğundan her beş FVIII kullanım günü (ED) sonrası tarama yapılması uygun olur. İlk 20 uygulama günü tamamlandıktan sonra her 10 ED sonrası kontrol yapılması tavsiye edilir. Yani PUP grubu hastalarda ilk 50 ED'ye ulaşılan kadar en az 5 defa inhibitör tarama testi yapılması tavsiye edilir. Bu şekilde inhibitörleri erken yakalamak olasıdır.

İlk 50 ED tamamlandıktan sonra risk azalmaktadır. Bu dönemden sonra 6 ayda bir bakılması yeterlidir. İlk 150 ED 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. Benzeri şekilde 5 günden fazla yoğun faktör tedavisine maruz kalmış veya majör cerrahi öyküsü olan hafif ve orta hemofili hastalarında maruziyet veya cerrahi sonrası inhibitör varlığı araştırılmalıdır. Günlük uygulamada alışılmış dozlarda FVIII tedavisine klinik yanıt alınmadığı takdirde de inhibitör testi yapılması endikasyonu vardır. Ayrıca hemofili B hastalarının "anafilaksi" riski olduğundan tedavilerinin en azından ilk aylarda veya ilk 20 uygulamada hastane şartlarında yapılması önerilir. FIX uygulaması esnasında allerjik reaksiyon gelişen hastalarda yeniden FIX uygulamadan önce mutlaka inhibitör varlığı araştırılmalıdır. 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;

4. Yeterli dozda uygulanan FVIII tedavisine rağmen, aktive parsiyel tromboplastin zamanı testinde beklenen kısalmanın gözlenmemesi, tedavi sonrası FVIII aktivitesi ölçüldüğünde hedeflenen düzeylere ulaşamadığı gibi, $<1\%$ gibi çok düşük sonuçların elde edilmesidir. İnhibitör varlığından şüphe edilen durumlarda farmakokinetik (yarı ömür) çalışma yapılabilir. 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. Bu bağlamda, 50 IU/kg FVIII uygulamasını takiben eliminasyon yarı ömrünün 6-7 saatten az bulunması dolaylı olarak FVIII'e karşı inhibitör varlığını düşündürmelidir.



FIX'in yarı ömrü çok değişken olduğundan FVIII'te olduğu gibi görüş birliği sağlanan bir eşik değer belirlemek güçtür.

5. Standart profilaksi kullanan hemofili A hastalarında (haftada 3 gün 20-50 IU/kg) son faktör uygulamasından 48 saat sonra bakılan FVIII düzeyinin %1 veya üzerinde olması FVIII farmakokinetiğinin normal olduğu (inhibitör bulunmadığı) yönünde kuvvetli bir işaret sayılabilir.

6. Sınırdaki inhibitörü olan hastalarda "toparlanma-recovery-testi" uygulanması yararlı olabilir. *İn vivo* toparlanma testi, 50 IU/kg faktör uygulamasını takiben 15 dakika sonra plazma faktör düzeyi ölçülerek yapılır. İnfüzyon öncesi faktör düzeyinin infüzyon sonrası faktör düzeyinden çıkarılmasıyla hesaplanır. Çıkan farkın IU/kg cinsinden uygulanan faktör miktarına bölünmesiyle elde edilen oran testin sonucu olarak bildirilir. İnhibitör varlığı *in vivo* toparlanma testinde bozukluğa yol açar. Toparlanma testi sonuçları inhibitör düzeyi hakkında bilgi verici değildir. Düşük titreli inhibitör varlığında yanıltıcı sonuç verebilir. Toparlanma testi daha çok faktör replasman tedavisinin planlanmasında yol göstericidir. İnhibitörlü hastalarda FVIII aktivitesi genellikle %1'in altında saptanır. İnhibitör negatif hastalarda ise >%66 olması beklenir.

İnhibitörlü Hastadaki Akut Kanama Ataklarında Hemostazın Sağlanması (Basamaklı Tedavi Yöntemi)

İnhibitörlü hastalarda yüksek doz faktör tedavisi uygulamak bazı istisnalar dışında önerilmez. İnhibitörlü hastalarda kanamayı durduran yani hemostazı sağlayabilecek temel tedavi yaklaşımı bypass edici ilaçların kullanılmasıdır. Söz konusu ilaçlar FVIII veya FIX'e gereksinme göstermeden FX aktivitesi oluşturdıklarından inhibitörlü hastalardaki kanamaların durdurulabilmesi mümkün olmaktadır. Kanamanın kontrol edilebilmesi, kanamanın yeri ve şiddeti, inhibitörün titresi, hastanın daha önceki tedavilere yanıtı ve inhibitörün yüksek veya düşük yanıtı olması gibi birden çok etkene bağlıdır.



a. İnhibitör titresinin bilinmediği olgular

Bypass edici ilaçlardan [rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC)] biri kullanılmalıdır. Ancak FIX altında daha önce allerjik reaksiyon gelişen hastalarda bypass edici ilaç olarak rFVIIa tercih edilmelidir.

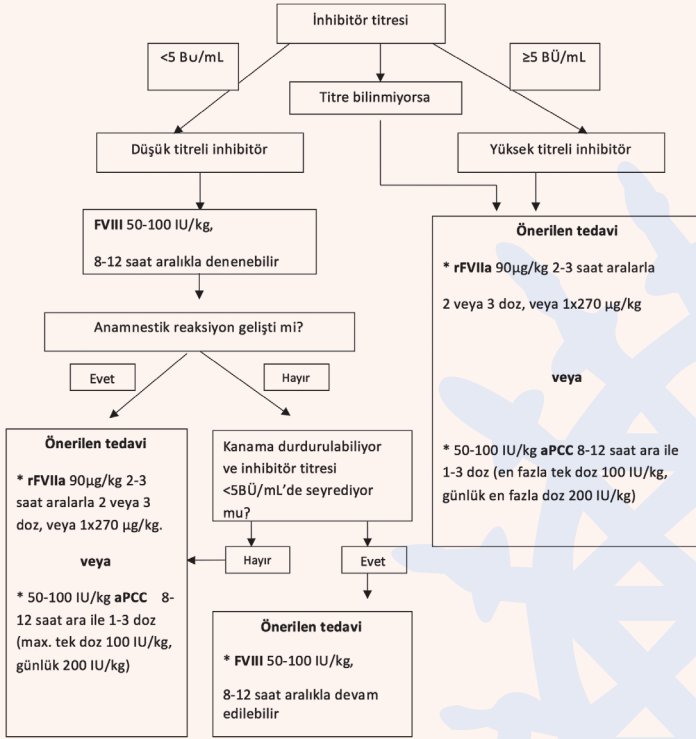
b. Düşük titreli (≤ 5 BU/mL) hastalarda tedavi (Şekil 1)

Bu hastalarda tedavide FVIII kullanılabilir. Sekiz-12 saat aralarla inhibitörsüz dönemde kullanılan FVIII dozundan 2-3 kat yüksek dozlarda (genellikle 50-100 IU/kg) FVIII uygulanması gerekir. Yüksek yanıtı düşük titreli inhibitörü olan hastalarda majör kanamalarda yüksek doz FVIII kullanılabilir ancak söz konusu tedavi daha çok düşük yanıtı düşük titreli inhibitörü olan hastalar için uygundur. Bu hastalarda yeterli yanıt alınamaması durumunda faktör dozu artırmak yerine uygulama sıklığını artırmak daha doğru bir yaklaşımdır. Farmakokinetik çalışmalar faktör uygulama sıklığı konusunda yol gösterici olabilir. Tedavi sonrasında anamnestik reaksiyon gelişmesi (inhibitör titresinin kamçılanarak >5 BU/mL seyretmesi) riski %30 dolayındadır. Bu durum söz konusu olursa FVIII tedavisinin bırakılması gerekir. FVIII tedavisiyle kanamalar durdurulabiliyorsa ve inhibitör titresi <5 BU/mL'de seyrediyorsa kanamalarda FVIII kullanılmaya devam edilebilir. Tedaviler sırasında FVIII ölçümleriyle izlem yapılabilir (Şekil 1). Ancak hastada düzenli FVIII ölçümü ve sık inhibitör testi yapma imkanı olmayan merkezlerde bu tip tedavinin kullanılması tavsiye edilmez.

c. Yüksek titreli (≥ 5 BU/mL) hastalarda tedavi (Şekil 1)

Bu hasta grubunda kesinlikle bypass edici ilaçlardan biri tercih edilmelidir. Bypass edici ilaçların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Bypass edici ilaç kullanımına rağmen durdurulamayan kanamalarda plazmaferez veya immünoadsorbsiyona yüksek doz FVIII/FIX eklenerek tedavi denenebilir. Kombine aPCC/rFVIIa kullanımı ise sadece hayatı tehdit eden veya uzuv/organ kaybına yol açacak kanamaların varlığında endikedir.



Şekil 1. İnhibitörlü hastalarda hafif ve orta dereceli (hematom, hemartroz vb.) kanama ve minör cerrahi tedavisinde basamaklı tedavi yöntemi

BU: Bethesda ünitesi, aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantreleri, FVIII: Faktör VIII

İnhibitör tespit edilen hafif/orta hemofili A hastalarda kanamaların tedavisinde öncelikle DDAVP+traneksamik asit kombinasyonu denenmelidir. DDAVP sonrası 4 saatte bakılan FVIII düzeyleri ilacın etkililiği hakkında fikir verir.



Tablo 1. Bypass edici ilaçların özellikleri

Bypass edici ilaçlar	Rekombinant FVIIa	aPCC kompleksi
Ticari ismi	NovoSeven® (Novo Nordisk)	FEIBA® (Shire)
Geri ödemesi	Hastane şartlarında/ günübirlık	Ayaktan ve hastanede
Kaynağı	Rekombinant	Plazma kaynaklı
Etki mekanizması	rFVIIa ile doku faktörü veya aktive trombositte	FXa ve protrombin ile
Hazırlanması	2 mg=2 cc	500 IU=20 cc
Uygulama süresi	2-5 dakikada bolus	Uygulanana doz bağılı olarak 15-30 dakika yavaş infüzyon
Doz sınırlaması	90 µg/kg 2-3 saat aralarla 2 veya 3 kez veya 1x270 µg/kg	50-100 IU/kg 6-12 saat aralarla (maksimum tek doz 100 IU/kg, en yüksek günlük doz 200 IU/kg)
Vital kanamalarda	Her 2 saatte bir 90 µg/kg hemostaz sağlanana kadar	8-12 saatlik aralarla 50-100 IU/kg, en yüksek doz 200 IU/kg, hemostaz sağlanana kadar
Tromboz riski	Olası	Olası (en üst sınır dozlar aşılrısa risk yüksek)
Başarı şansı	%79-92	%64-91
Anamnestik yanıt	Yoktur	%30 anamnestik yanıt riski vardır
Laboratuvar izlemi	TEG ve trombin ölçümü ile deneyimli merkezlerde	TEG ve trombin ölçümü ile deneyimli merkezlerde
Traneksamik asitle kullanımı	Gereğinde birlikte kullanılması önerilir	Birlikte kullanılması önerilmez

TEG: Tromboelastogram, aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantreleri

İnhibitörlü Hastalarda Kanamalarda Profilaktik Yaklaşım

Literatürde her iki bypass edici ilaç ile de başarılı profilaksi uygulamaları mevcuttur. Özellikle inhibitörlü. Küçük çocuklarda hemofilik artropati ve buna bağılı geç komplikasyonların önlenmesi açısından ilk kanama sonrası başlanması önerilmektedir. Bunun



dışında çok sık kanayan veya yaşamı tehdit eden kanama (intrakraniyal, gastrointestinal sistem, vb.) öyküsü bulunan inhibitörlü çocuk veya erişkin hastalarda da bypass ajanlarla profilaksi değerlendirilmelidir. İnhibitörlü hastalarda profilaktik yaklaşım sık kanayan olgularda kanama sayısının azaltılması ve hasta ile ailesinin yaşam kalitesinin artırılması açısından yararlı olabilir. Ülkemizde inhibitörlü hastaların profilaksisinde aPCC'nin endikasyonu bulunmaktadır ve geri ödeme sistemi rutin kullanımına izin vermektedir. Profilaksi amacıyla aPCC'nin hastalarda haftada 2 veya 3 kez 70-100 IU/kg dozlarda kullanılması önerilmektedir ancak geri ödeme sistemi haftada 4,500 IU dozunun aşılmasına müsaade etmemektedir. Dozun yeterli olmadığı durumda SUT kurallarına göre 6 ay süreli ek rapor yazılarak 4,500 IU/haftalık dozdan yüksek dozlarda kullanılması mümkündür.

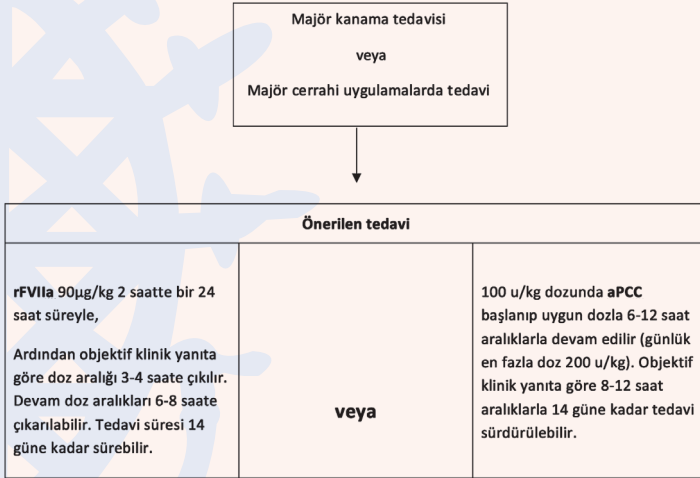
Ülkemizde henüz profilaksi için geri ödemesi olmayan rFVIIa için Avrupa ülkelerinde uygulanan doz gün başına 90-270 µg/kg'dır. Ülkemizde rFVIIa ancak Sağlık Bakanlığı'ndan "endikasyon dışı kullanım onayı" ile kullanılabilir. Ayda 4'ten fazla kanayan hastalarda kanama sıklığını azaltmak için günde 1 kez 90 µg/kg rFVIIa uygulanabilmektedir. Buna karşın her gün yerine haftada 3-5 gün de kullanılması mümkündür. Ülkemizde yayınlanan olgularda rFVIIa profilaksisi ile olumlu yanıtlar alındığı bildirilmektedir.

İnhibitörlü hemofili hastalarında bypass edici ajanlar ile profilaktik yaklaşımın faydaları randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir. Altı ay ve 1 yıl süre ile aPCC profilaksisinin değerlendirildiği 2 farklı randomize kontrollü çalışmada kanama sayılarında %62 ve %72 oranında azalma elde edildiği gösterilmiştir. Üç ay süre ile rFVIIa profilaksisini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmada ise kanama sayılarında 90 µg/kg/gün dozu ile %46, 270 µg/kg/gün dozu ile %59 azalma gözlenmiştir. Dozların literatürlerdeki orijinal dozlarda kullanılması geri ödeme sistemimiz nedeniyle genellikle mümkün olmadığı için hasta bazında farklı yanıtlar ortaya çıkabilir. Ancak günlük pratik uygulamalarda bypass ajanı kullanan hastalarda kanama sayısı belirgin azaldığı için hasta ve hasta ailesinden olumlu geri bildirimler alınmaktadır.



İnhibitörlü Hastada Cerrahi Girişimlerde Hemostazın Sağlanması (Şekil 2)

HR inhibitörlü hastaların acil veya elektif operasyonlarında her iki bypass edici ilaçtan biri (rFVIIa veya aPCC) tercih edilebilir. Hemostaz sağlama oranı her iki ilaçla yaklaşık aynıdır (%80). Bu nedenle her iki bypass 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 2).



Şekil 2. Majör kanama ve majör cerrahi uygulamalarında tedavi için basamaklı tedavi yöntemi

**Tedaviye yanıt yoksa ardışık veya birlikte kullanımı düşünülebilir*

aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantreleri, FVII: Faktör VII

Ülkemizdeki geri ödeme sistemi nedeniyle hastane eczanesinde bypass yapıcı ajan olmayan hastanelerde bu ilaçların operasyon için kullanılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle inhibitörlü bir



hastada elektif bir cerrahi işlem yapılacaksa öncelikle mutlaka hastane eczanesine yeterli miktarda temin edilmesi sağlanmalıdır. Temin edilemiyorsa söz konusu ilaçların hastane eczanesinde mevcut olan hemofilide deneyimli merkezlere hastanın sevk edilmesi tavsiye edilir.

Inhibitörü Yok Etme Çabaları “İmmün Tolerans Tedavisi” (İTT) Kavramı

İTT'nin temel mantığı belli dozlarda ve belli sıklıkta ve düzenli olarak FVIII uygulayarak hastanın immün açıdan FVIII proteinine karşı “toleranslı” hale getirilme çabasıdır. HR tipte inhibitörü olan hastalarda İTT öncelikle denenmesi kuvvetle önerilir.

LR tipte inhibitörlerin kendiliğinden veya FVIII tedavisine devam edilmesine karşın yok olması mümkündür. Altı 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 mümkündür. Ancak yanıt oranını daha fazla arttırmak için daha önce rekombinant-FVIII kullanılan hastalarda bu sefer plazma kaynaklı-FVIII kullanılması tavsiye edilir.

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 BU olana kadar beklenmesi önerilir. Bu titreye genellikle ilk 12 ay içinde ulaşılır. Bu dönemde kanama ataklarının tedavisi bypass edici ilaçlarla yapılmalıdır. İTT tedavisinin ilk 6 ayı içinde inhibitör titresinde %20'den fazla azalma olmaması başarısızlık olarak kabul edilir. Başarı sağlanamayan olgularda von Willebrand faktör içeriği yüksek olan plazma kaynaklı FVIII, FVIII dozunun artırılması, rituksimab ile immünoşüpresyon gibi seçenekler değerlendirilmelidir. Başarısızlığın devamı halinde İTT sonlandırılmalıdır.



Hemofili B hastalarında İTT, başarı oranlarının düşük olması, anafilaktik reaksiyon riski ve nefrotik sendrom gelişme olasılığı nedeniyle dikkatle planlanmalıdır. İmmünoşüpresyon ağırlıklı tedavilerle başarı oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde tanımlanan başlıca 2 farklı İTT yaklaşımı mevcuttur. Her 2 yaklaşım arasındaki temel fark uygulama zamanlaması ve dozudur.

1. Yüksek doz İTT yaklaşımı (Bonn protokolü): 100 IU/kg FVIII dozu 12 saat aralarla kullanılır. İnhibitörün 3-6 ay sürede kaybolması beklenir. Ancak uygulanan dozların mega dozlarda olması nedeniyle maliyeti yüksek bir tedavi protokolüdür. Port-a-cath katater takılı olması zorunludur. Başarı oranı %50-80 civarındadır. Ülkemizde uygulanması geri ödemedeki kısıtlamalar nedeniyle mümkün değildir.

2. Düşük doz İTT yaklaşımı: 50 IU/kg dozlarda haftada 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 protokolün ülkemizdeki hastalara uygulanması kuvvetle önerilir.

2017 yılında SGK tarafından SUT'de İTT uygulanması başlatılmıştır. Uygulama için izin verilen dozlar haftada 3 kez olmak üzere 50 IU/kg/ doz olarak belirlenmiştir. İnhibitör titrajı 5-10 BU/mL arasında olan, pik inhibitör titrajı <200 BU/mL, inhibitör öyküsü <5 yıl ve yaşı <11 yıl olan HR inhibitörlü hasta çocuklar için iki kez 6'şar aylık olmak üzere toplam 1 yıllık bir İTT uygulama imkanı sunulmuştur. Ancak söz konusu uygulama için endikasyon uyumu getirildiği için sadece plazma kaynaklı ürünlerden İTT için endikasyonu olan ürünler kullanılabilecektir. Koşulları uyan tüm hastaların İTT uygulamasına alınması önemle tavsiye edilir.

İnhibitörlü hafif veya orta hemofili hastalarında İTT başarı oranları son derece düşük olduğundan bu hastalarda edinsel hemofilideki gibi immünoşüpresyon denenmelidir. Kanamalarla giden inhibitörlü hafif/ orta hemofilililerde tedavi bypass ajanlarla yapılmalıdır.



İnhibitörden Korunma Yolları

İnhibitör 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.

Bu konudaki tavsiye metni için lütfen “Çocukta Profilaksi” bölümüne bakınız (sayfa: 28).

KAYNAKLAR

1. FEIBA Ürün Bilgisi
2. NovoSeven Ürün Bilgisi
3. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)
4. Holstein K, Batarova A, Carvalho M, Fijnvandraat K, Holme P, Kavakli K, Lambert T, Rocino A, Jimenez-Yuste V, Astermark J, European Hemophilia Therapy Strategy Board (EHTSB). Current view and outcome of ITI therapy – A change over time? Thromb Res 2016 (October 15 2016; e-publication; 10.1016 /j.thrombres.2016.10.015).
5. 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;5:1904-1913.
6. 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.
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavadi S, Varadarajan R, Karimi M, Manghani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Sandoval Gonzalez AC, Mahlangu JN, Bonanad Boix S, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Soto Arellano V, Kobrin N, Majumdar S, Perez Garrido R, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanoni E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Palomo Bravo A, Paredes Aguilera R, Prezotti A, Schmitt K, Wicklund BM, Zulfikar B, Rosendaal FR. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Engl J Med 2016;374:2054-2064.



8. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014;124:3389-3397.
9. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, Héritier V, Milien V, Rothschild C, Roussel-Robert V, Vinciguerra C, Goudemand J; FranceCoag Network. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014;124:3398-3408.
10. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants. Inhibitor development in hemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 2015;113:968-975.
11. 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.
12. Gouw SC, van der Born JG, van der Berg H. Treatment related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648-4654.
13. 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;133:591-605.
14. 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.
15. Kavakli K, Unuvar A, et al. Turkish PUP study. *Haemophilia* 2014;20(Suppl3):33. WFH Congress, Melbourne 2014.
16. 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;14:315-322.



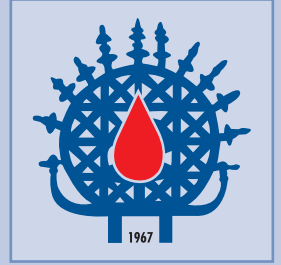
17. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, Cortesi P, Jo H, Kavakli K, Lassila R, Morfini M, Négrier C, Rocino A, Schramm W, Serban M, Uscatescu MV, Windyga J, Zülfişkar B, Mantovani L. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365:1684-1692.
18. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, Grigorian A, Ewenstein B, Wong WY. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of hemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20:65-72.
19. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mäkipernaa A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A, van den Berg HM; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013;368:231-239.
20. 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.

ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2017

EDİNSEL HEMOFİLİ A TANI VE TEDAVİ

VII. BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





EDİNSEL HEMOFİLİ A TANI VE TEDAVİ

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.

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

- Kolajen-vasküler (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis) ve diğer otoimmün hastalıklar (yaklaşık %16-18),
- Habis kan hastalıkları (kronik lenfositik lösemi, Hodgkin dışı lenfoma, multipl miyelom, Waldenström makroglobulinemisi, Miyelodisplastik sendrom, miyelofibroz, 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 1'de 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

Tablo 1. 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	F8 geninde bozukluk	FVIII'e karşı gelişen otoantikör
Tanı anında hasta yaşı	Genellikle çocuk	Genellikle ileri yaşta, gebelikte 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
FVIII 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, vb.

FVIII: Faktör VIII



- Periton arkası kanama
- Sindirim sistemi ve ürolojik kanama
- Nöro-vasküler sorunlar yaratan kompartman 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 tanılarının 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.

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.

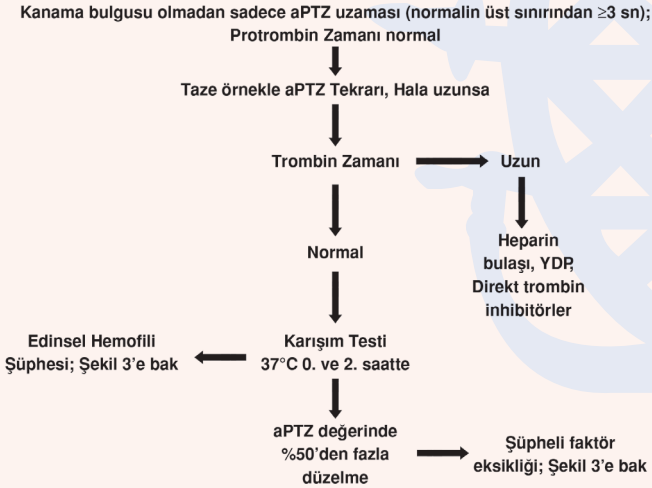
Kanaması olmadan tek başına aPTZ uzaması saptanan olgularda eğer lupus anti-koagülanı (LA) varsa FVIII düzeyinde düşüklük görülebilir ve yanlışlıkla EHA tanısı konabilir. LA ile ayırıcı tanı bu nedenle dikkatlice yapılmalıdır. LA ayırıcı tanısı için kaolin pıhtılaşma zamanı ve dilüe (seyreltilmiş) Russel'in 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.

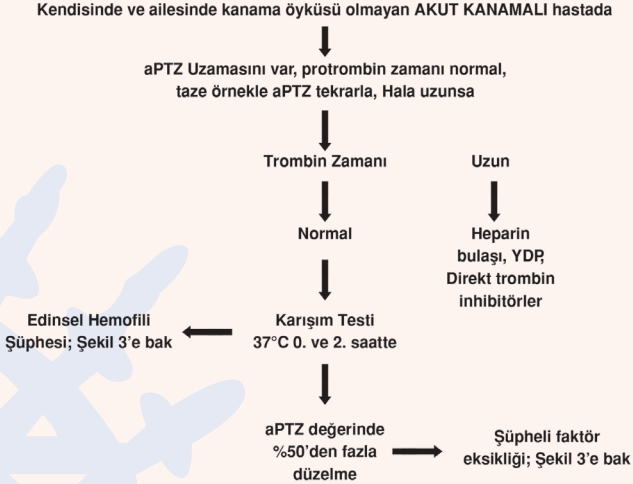
Bu aşamadan sonra inhibitör titresi için modifiye Bethesda testi yapılmalıdır. Bethesda testi FVIII'e karşı gelişmiş tip 1 kinetik inhibisyon gösteren alloantikör saptanması için geliştirilmiştir. Oysa EHA'da FVIII'e karşı gelişmiş otoantikörler tip 2 inhibisyon kinetiği özelliğinde doğrusal olmayan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



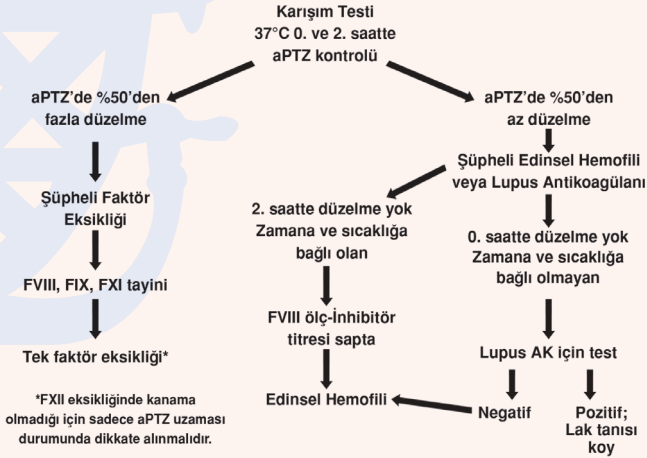
Şekil 1. Kanama bulgusu olmayan sadece aktive parsiyel trombin zamanı uzaması saptanan olgularda kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi

aPTZ: Aktive parsiyel trombin zamanı, YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşması



Şekil 2. Kanama bulgusu olan hastada kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi

aPTZ: Aktive parsiyel trombin zamanı, YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşması



Şekil 3. Edinsel hemofili A'da karışım testi sonrası kullanılabilecek basamaklı tanı yöntemi

aPTZ: Aktive parsiyel trombin zamanı, FVIII: Faktör VIII



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 (immünosüpresif tedavi)
3. Varsa, altta yatan hastalığın tedavisi

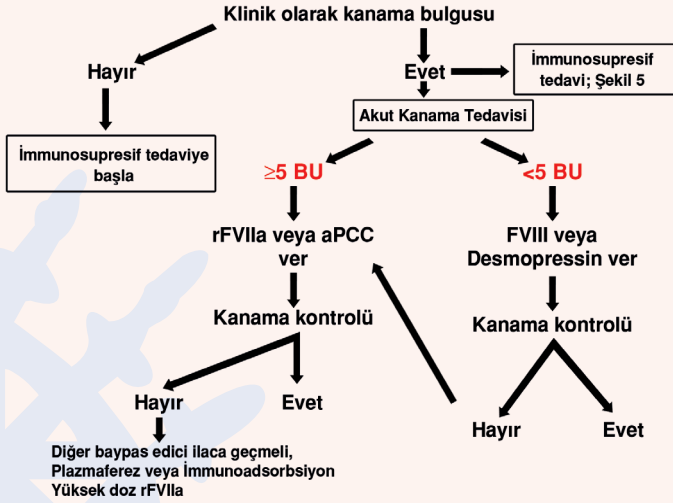
Hastanın travmadan ve yaşamsal tehdit olmadığı sürece girişimsel işlemlerden uzak tutulması gerekir. Kanamayı durdurucu önlemlerle birlikte inhibitör yok etme tedavisine de başlanmalıdır.

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 hemoglobin (Hb) ve hematokrit (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 bypass edici ilaçlar kullanılmalıdır (Tablo 2). Bypass edici ilaçların kullanımı ile ilgili basamaklı kullanım yöntemi Şekil 4'te verilmiştir. İnhibitör titresinin 5 Bethesda ünitesinin (BÜ) 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 kaçırılmamalıdır.

İnhibitör titresinin 5 BÜ'den büyük olduğu durumlarda, aktive rekombinan FVII (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleksi



Şekil 4. Kanaması olan bir edinisel hemofili A olgusunda basamaklı tedavi yöntemi

BU: Bethesda ünitesi, aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantresi, FVIII: Faktör VIII

Tablo 2. Edinsel hemofili A akut kanama tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri

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

*Desmopressin edinisel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilmektedir

İV: İntravenöz, FVIII: Faktör VIII, aPCC: Aktive protrombin kompleks konsantresi



konsantresinin (aPCC) inhibitörü bypass 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 IU/kg hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. APCC'de günlük toplam doz en fazla 200 IU/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.

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 bypass edici ilacın değiştirilmesi önerilir. Her iki bypass edici ilacın birlikte/ardışık kullanımı tromboemboli komplikasyonu nedeniyle önerilmez. Anti-fibrinolitik ilaçların bypass 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 (İmmünosüpresif Tedavi)

İmmünosüpresif 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. İmmünosüpresif tedaviye tanı konulur konmaz acilen başlanmalıdır.

Kullanılan ilaçların etkililik ve güvenirliliği 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 3). 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.



İmmünoadsorpsiyon ve plazmaferez yöntemi ile inhibitör uzaklaştırma işlemi yaşamı tehlikeye sokan durumlarda denenebilir. İnhibitörü uzaklaştırma amacıyla yüksek doz immünoglobulin (ivig) tedavisi önerilmez.

Kanaması olmayan ancak başka nedenle aPTZ uzaması saptanmış olgularda edinisel hemofili tanısı konmuşsa morbid ve mortal olabilen

Tablo 3. 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* Siklofosfamid	1 mg/kg, oral 1,5-2 mg/kg, oral		Yaklaşık 6 hafta	69,2-75
	Siklofosfamid intravenöz kullanılacaksa	10 mg/kg 1-2. gün, sonra 1,5-2 mg/kg oral yolla 8 gün			
Üçüncü basamak	Rituksimab*	375 mg/m ²		Haftada bir 4 kez	80,9

*Rituksimab edinisel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilir.

Tablo 4. Remisyonunda olan edinisel hemofili A olgusunda immünoşüpresif 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

aPTZ: Aktive parsiyel trombin zamanı, FVIII: Faktör III



kanama atakları görülebileceğinden hemen immünosüpresif tedaviye başlanmalıdır.

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi edinsel hemofilide de kortikosteroid ve immünosüpresif 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 siklofosfamid ile birlikte kullanıldığında başarı şansı artmaktadır.

İmmünosüpresif tedavi sonrası inhibitörün tam olarak yok edilmesi inhibitör titresinin <0,6 BU/mL ve FVIII aktivitesinin %50'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Tam yanıt alınan hastaların nüksünü saptayabilmek için izlem göstergeleri ve kontrol aralıkları Tablo 4'te verilmiştir. İmmünosüpresif tedavi kesildikten sonra nüks oranı %20 dolaylarında olup, yaklaşık 7-9 ayda (1 hafta-14 ay) görülmektedir.

ÇOCUKLARDA EDİNSEL HEMOFİLİ

Erişkinlerde 1,5/milyon sıklığında olan edinsel hemofilinin çocuklarda sıklığı yaklaşık 0,045/milyon olarak verilmektedir. Kanama örneği ve immünosüpresyon 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 immünosüpresif 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 olgu), antikorların bebeğe geçişine bağlı olarak intrakraniyal 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.

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;109:1870-1877.
2. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Lévesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
3. Sood SL, Kessler CM. Acquired inhibitors to factor VIII. In: Lee C, Berntop E, Hoots K, (eds). 2nd. Textbook of Hemophilia. Wiley-Blackwell Publication, Oxford UK, 2010:81-87.
4. Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2(Suppl 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;109:704-715.
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;94:566-575.
7. Giangrande P. Acquired hemophilia. *WFH Treatment of Hemophilia Monograph Series* 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;148:183-194.
9. Tengborn L, Aarhus JI, Anne Mäkipernaa, Oslo GET, Ölundarson PT, Reykjavik, Lethagen S. 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, Bhawe M, Ghosh K. Acquired hemophilia a: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev* 2011;10:311-316.
11. Baudou F, Caimi T, de Cataldo F. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Haemophilia* 2010;16:102-106.
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;55:606-611.



NOTLAR



NOTLAR