

# Hemofili ve von Willebrand Hastalığında Tanı ve Tedavi

Onaylayan Yar. Doç. Dr. Resul YILMAZ  
Çarşamba, 19 Mart 2008

Hemofili ve von Willebrand Hastalığında Tanı ve Tedavi Türkiz Gürsel, Kaan Kavaklı, Gülten Aktuğlu, inci Yıldız, Sabri Kem Ömer Devecioğlu, Yurdanur Kılınc (Türk Hematoloji Demeği, Hemofili Alt Komitesi 1997 - 1999 Dönemi) ERKYM Ylaç

Hemofili ve von Willebrand Hastalığında Tanı ve Tedavi Türkiz Gürsel, Kaan Kavaklı, Gülten Aktuğlu, inci Yıldız, Sabri K Ömer Devecioğlu, Yurdanur Kılınc (Türk Hematoloji Demeği, Hemofili Alt Komitesi 1997 - 1999 Dönemi) ERKYM Ylaç

YÇYNDEKİLER Hemofili ve vonWillebrand Hastalığında Tanı ve Tedavi.....1 BÖLÜM I Hemofili ve vonWillebrand Hastalığının Tanısı.....2-5 Tanıyıncılık Belirleme ve Prenatal Tam.....6 BÖLÜM II

Hemofili ve vonWillebrand Hastalığı Bakımı.....7-15 Hemofili B

Tedavisi..... 15-16 Hemofili A ve Hemofili B'deki Özel Kanama Tiplerinde

Tedavi..... 17-21 VonWillebrand Hastalığında Tedavi.....22-23 Özellik Gösteren

Tedaviler.....24-25 Cerrahi

Girişimler.....25-26

Sünnet.....26 Minör Invazif

Girişimler.....^ Gebelik ve

Doğum.....27

Aşylar.....28 Spor ve Diğer

Aktiviteler.....28

Profilaksi..... 28 Hemofili

Komplikasyonlarý..... 29-30 Ortopedik

Gereçler.....30 Hemofili ve von Willebrand Hastalığında Tanı ve Tedavi 2.

Baskı (2001) Türkiz Gürsel (1) Kaan Kavaklı (2) Gülten Aktuğlu (3) İnci Yıldız (4) Sabri Kemahlı (5) Ömer Devecioğlu (6) Y Kılınc (7) (Türk Hematoloji Demeđi, Hemofili Alt Komitesi 1997 -1999 Dönemi) 1. Gazi Üniversitesi Týp Fakóltesi, Pediatrik

Hematoloji Bilim Dalý, Ankara 2. Ege Üniversitesi Týp Fakóltesi, Pediatrik Hematoloji Bilim dalý, İzmir 3. Ýstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Týp Fakóltesi, Hematoloji Bilim dalý, Ýstanbul 4. Ýstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Týp Fakóltesi, Pediatrik Hematoloji Bilim dalý, Ýstanbul 5. Ankara Üniversitesi Týp Fakóltesi, Pediatrik Hematoloji Bilim dalý, Ankara 6. Ýstanbul Üniversitesi Týp Fakóltesi, Pediatrik Hematoloji Bilim dalý, Ýstanbul 7. Çukurova Üniversitesi Týp Fakóltesi, Pediatrik Hematoloji Bilim dalý, Adana

## BÖLÜM I HEMOFİLY VE VON WILLEBRAND HASTALIDININ TANISI

Hemofili A ( Faktör VIII eksikliđi) ve Hemofili B (Faktör IX eksikliđi) X kromozomuna bađly resesif geçibli kalýtsal hastalýklardır. Hemofilinin görölme sýklýđý (A ve B birlikte) milyonda 80-110 arasýnda deđbir. Buna göre ölkemizde 5000-7000 arasýnda hemofili hastasýнын olmasý beklenmektedir. Ancak 1500 dolayýnda bildirilmiř olgu bulunmaktadır. Ciddi travma veya cerrahi girişim geçirmemiř hafif hemofiliklerin tanı almamý olma olasýlýkları yüksektir. Ađyr hemofiliklerin prevelansý milyonda 40 dolayýnda deđbir.

Hemofili A ve B'nin klinik belirtileri benzer olup kanama semptomlarının biddeti faktör eksikliđinin derecesine göre hafiften ađyra kadar deđbir. Tablo I. Hemofili'de klinik sýnyflandıırma

Faktör düzeyi :< % I Spontan kanamalar tipiktir. % I - 5 Hafif travmayla kanama olasýdır. >%5 Ciddi travma kanamaları tipiktir. Cerrahi girişim ve invazif girişimler sonrası kanama olur. Spontan kanama nadirdir. Haftada 1 - 2 kez Ayda 1 - 2 kez Kanama problemi nadirdir. Eklem içi kanama tipiktir. Eklem içi kanama olabilir

Eklem kanamasý nadirdir Kanamaların biddetim vücudun yapısal özellikleri ve fizik kondisyon da önemli oranda etkiler. Hastalýk erken çocukluk çađynda oral kanamalarla kendini belli eder, daha sonra diz, ayak bileđi ve dirsek eklemleri bađta olmak üzere eklem bopluklarına tekrarlayan kanamalar olur. Uygun tedavi almayan hastalarda tekrarlayan kanamalar sinovit denen kronik enflamasyona, kýkýrdak ve kemik yýkýmına, deformatelere ve fonksiyon kaybına neden olur. Eklem kanamalarýndan bađka kas içinde, gastrointestinal, üriner ve santral sinir sistemlerinde ve solid organlarda da kanamalar görülebilir. Travmalarda ve cerrahi girişimlerden saatler veya günler sonra ortaya çýkan gecikmiř kanamalar hemofili için tipiktir. bunları kontrol etmek de son derece güçtür. Von Willebrand Hastalığı (vWh) ise otozomal geçibli olup yalnız erkeklerde görölme hemofilinin aksine her iki cinste de görölmetedir. Genetik, klinik ve laboratuvar yönünden son derece heterojen olan bu hastalýk, von Willebrand Faktöründeki (vWf) kantitatif veya kalitatif bozukluk sonucu ortaya çýkar. Hastalığın 3 tipi vardýr: Tip 1 vWh, vWf'in kısmi eksikliđine bađly olup tüm hastaların % 70' ini oluřturur; çođunlukla otozomal dominant geçer; klinik olarak hafif ve orta biddette mukozal yüzeylerde kanama eđilimi ile karakterizedir. Epistaksis ve menoraji tipiktir. Tip 2, vWf'in yapısal ve fonksiyonel bozukluklarına bađly heterojen bir gruptur. vWf ün multimer dađylýmına ve vWf deki fonksiyon kaybına göre farklılık gösteren 4 alt tipi vardýr: Hemostatik etkinliđi en fazla olan yüksek moleküler ađyrlýklý multimerler (YMAMM) Tip 2A'da 2B'de eksik, 2M ve 2N'de normaldir. Moleküllerin primer hemostaz için gerekli olan GPÝb'ye bađlanma fonksiyonu 2A ve 2M'de azalmýp, 2B'de artmýp, 2N'de ise normaldir. Tip 2N,vWfün FVIII bađlama bölgesinde eksiklik sonucu ortaya çýkar ve otozomal resesif geçer; klinik olarak klasik hemofili belirtisi verir. Tip 3 (ađyr tip) ise vWfün tam eksikligine bađly olup otozomal resesif geçer; homozigotlarda veya birleřik heterozigotlarda ađyr kanama eđilimi vardýr. Kanama zamaný uzamasý tipiktir. Hemofilideki derin doku kanamaları aksine vWh'da kanama deri ve mukozal yüzeylerden olur. Kanamaların tipi ve biddeti alttaki moleküler bozukluđun tipine göre hafiften ađyra kadar deđbir. En sýk görölen semptomlar çocukluk çađynda bađlayýp genelde adölesanstan sonra azalan veya kaybolan burun kanamaları, derinin ufak travmalarla çabucak çürümesi, diřeti ve tonsil kanamaları ile kadýnlarda menoraji ve post-partum kanamalarıdır. Hemofiliye benzer eklem ve kas içi kanamaları ile ölümcül olabilen ađyr mukozal kanamalar Tip 3 vWf (Ađyr tip vWh) da görölür. Hemofilinin ve Von Willebrand hastalığının tanısında, d

bir öykü ile güvenilir bir laboratuvarda yapılacak bir seri laboratuvar testlerine gereksinim vardýr. Hastanın kendisi ve aile bireylerinde kanama semptomlarının varlıđý, biddeti ve tipi ile hastalığın genetik geçib þeklinin belirlenmesi! sađlayacak iyi bir öyküsü ve dikkatli fizik inceleme tanı için çok önemli ipuçları verir. Hemofilide anne tarafýndaki erkeklerde, vWh'da ise

ebeveynlerden birinin aile bireylerinde ve her iki cinsten kanama öyküsü alınır. LABORATUVAR TESTLERİ: I. Basamak tarama testleri: Kanama semptomları ile başvuran her hastada aşağıdaki tarama testleri yapılmalıdır. - Trombosit sayımı ve morfolojisi - Kanama zamanı (KZ) - Protrombin zamanı (PZ) parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ) - Fibrinojen düzeyi - Trombin zamanı - Faktör XIII tarama testi - VWF antijeni (vWf:Ag) ve aktivitesi (vWF:RiCoF) - Kan grubu - Düzeltme deneyi : PTZ'si uzun her hastada hasta plazma, normal pool plazma ile 1/1 karıştırılarak PTZ tekrarlanır. Konjenital faktör eksikliğinde düzeltme olurken inhibitör varlığında PTZ uzun kalır. inhibitörlü hasta plazmasında intrinsek yol faktörlerinin tümünün düşük bulunur. II. Basamak Testleri: ilk basamaktaki test sonuçlarına göre hemofili tipi ve vWH tanımı için aşağıdaki testlerden veya daha fazlası uygulanır. - Faktör VIII koagulan aktivitesi (FVIII:C) - Faktör IX koagulan aktivitesi (FIX:C) - Ristosetin (1 mg/ml) ile trombosit agregasyonu (RiTA) - Ristosetin duyarlılık testi: KZ uzun, PTZ normal, RiTA normal her hastaya, - Mütimer analizi - Epitop spesifik ELISA: Tip 2 için GP Ib spesifik kollajen bağlama testi -Faktör VIII Bağlama - DNA analizleri: Tanı konulan her hastadan ileride gerek duyulacak prenatal tanı ve genetik danışma için, açık mavi kapaklı sitratlı koagülasyon tüpüne alınan kanın santrifüjden sonra plazmasının artışı hücresel kısım veya EDTA'lı tüpe DNA için özel olarak kam - 70 °C'lik derin dondurucuda saklanmalıdır. Hemofili hastalığına, kanama zamanı normal olduğu halde FVIII:C veya FIX:C düzeyinde azalmanın (<%35) gösterilmesi ile tanı koymak kolaydır. Özellikle çocuklarda travmatik venöz girişlerde oluşan pıhtıların faktör düzeyinin anlamlılıkla düşük çıkmasına neden olabileceği hatırlanmalıdır. Yenidoğan bebeklerde hemofili A, tanı için kolaylıkla konabilir; ancak orta ve hafif hemofili B tanısı için 6. aydan sonrasını beklemek gerekir. vWH tanısı aşağıdaki 5 temel test gerekir: KZ, Faktör VIII:C, vWf:Ag, vWf:RiCoF ve RiTA. Bu testlerin sonuçları hastalığın tipine göre farklı gösterir. Hastalığın alt tiplerini belirlemek için gereken multimer analizi ve FVIII bağlama rutin laboratuvarlarda yapılamamaktadır. vWH'da 5 temel testin hepsinin birlikte bozuk olduğu tek durum Tip-3 (ağır tip) vWH olgularındadır. Tip-3 vWH da KZ>20 dakika, vWf:Ag < %1, FVIII:C<%10, vWf:RiCoF ölçülebilir değeri altındadır. Tip I vWH'da KZ uzun veya normal olabilir. Ancak, FVIII:C, vWf:Ag ve vWf:RiCoF oranları olarak normalin %50'si kadar azalmıştır. FVIII:C ve vWf: Ag'nin kan gurubu, enfeksiyon, menstrüel dönem, steroidler, adrenalin, stres, egzersiz vb gibi faktörlerle değişmesi nedeniyle bupheli olgularda testleri 1-2 kez tekrarlamak gerekebilir. vWf:Ag ve FVIII:C düzeyleri, kan gurubu O olan bireylerde O tipi kan gruplarından herhangi birine sahip bireylere göre daha düşük olduğundan test sonuçlarını yorumlarken kan grubu dikkate alınmalıdır. Tip 2-A ve 2-M vWH'da KZ uzun, RiTA ve vWf:RiCoF belirgin azalmış, vWf : Ag ve F VIII: C normal veya normalden hafif düşüktür. Tip-2B'de KZ uzun, vWf:Ag ve vWf:RiCoF normal veya hafif düşüktür. Sağlam kontrol ile aynı zamanda yapılan RiTA testinde, giderek azalan (örn . 0.8, 0.6 ve 0.4 mg/ml) ristosetin dozlarında agregasyon cevabı incelenir. Normal kontrolde agregasyon oluşturmayan düşük dozlarda, hastanın agregasyon göstermesi tanıyı koydurur. Tip 2B'li hastaların çoğunda devamlı veya intermiten trombositopeni vardır. Tip 2N: KZ, vWf: Ađ, vWf : RiCoF ve RiTA normal, FVIII:C düzeyi vWf:Ag'den biraz olarak düşüktür. Kuşuklu olgularda FVIII bağlama ölçülerek tanı kesinleştirilir. TANI YICILIK BELİRLEME VE PRENATAL Tanıyı doğrulamak için belirlenme: Bu işlem esas olarak 3 teste dayanır: 1 - Pedigri analizi 2 - Anneler F VIII: C / vWf:Ag oranı 3 - DNA analizi. Hemofili babanın kızı zorunlu taşıyıcıdır ve prenatal tanı sırasında taşıyıcılık testi gerekmez. Küçük kız çocukları taşıyıcılık belirlenmesinin gerekliliği ve etik yönü tartışılmalıdır. DNA analizi ile prenatal tanının güvenilirliği yüksektir fakat her zaman yanlış olabilir. Prenatal tanı için DNA örnekleri 11. haftadan sonra koryonik villus biyopsisi, 15. haftadan sonra amniyosentez ile elde edilen hücrelerden elde edilir. Bu konuda daha ileri bilgi Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden (Prof. Dr. Hande Çadırcı) alınabilir. Prenatal tanı işleminden önce annenin faktör düzeyi ölçülüp %40'tan fazla faktör replasmanı yapıldıktan sonra prenatal tanı girişimi yapılmalıdır. Ülkemiz köullarında DNA analizi olanağının sınırlılığı ile kordon kanında faktör ölçülerek (19. haftadan sonra) veya fetal cinsiyet tayini yapılarak da genetik danışma verilebilir. 19 haftalık fetusta FVIII:C %40, faktör IX %10 düzeyindedir. Kordon kanının güvenilir olması için maternal kan bulamaması gerekir. Ultrasonografi ile 15. haftada cinsiyet tayini yapılarak da doğacak bebeğin hastalığına tanıma riski aileye açıklanır ve gebeliğin sonlandırılması kararı aileye bırakılabilir. vWH'da prenatal tanı, vWF'nün iki allelinin bulunması, ayrıca bir psödogenin bulunması sebepleri ile tek genle geçen hemofiliye göre daha güçtür. BÖLÜM II HEMOFİLİ VE VON WILLEBRAND HASTALIĞI BAKIMI A. TEMEL PRENSİPLER 1. Hemofili Merkezleri: Hemofili tedavisi basit bir faktör replasmanı ile yapılamaz, ideal tedavi yaklaşımı her türlü koruyucu önlemleri, kanamaların etkin tedavisini ve fiziksel ve ruhsal rehabilitasyonu içeren multidisipliner bir bakım programının geliştirilip uygulanması beklende olmalıdır ve deneyimli hematoloji, ortopedi ve fizik tedavi uzmanları ile deneyimli diğ. hekimleri bulunan ve hemofili tanı testleri uygulayabilecek laboratuvarlara sahip merkezlerde yapılmalıdır. Hemofili ve diğer yardımcı sağlık personelinin hemofili bakım eğitimi almış olmalıdır. 2. Genetik Danışma: Bu tedavisi çok pahalı ve zahmetli olan ve erken ölüm ve sakatlıklarla tümüyle önlenemeyen bu hastalıklara en ideal yaklaşım hasta ve bebeklerin doğmasının önlenmesidir. Bunun için ailelere hastalığın seyri ve prognozuna ilişkin etrafı bilgi verilmeli, genetik genetik riskleri açıklanmalı, ayrıca gelişmiş prenatal tanı olanakları bulunan en az bir genetik merkez belirlenerek bunlara devlet desteği sağlanmalıdır. 3. Hemofili Kimlik Kartı: Hemofili hastaları faktör düzeyi, kan grubu ve tedavi merkezinin adı gösteren kardan daima yanlarında taşımalarıdır. 4. Tedavi Karnesi: Tedavi merkezleri, her hastasına yanlarında taşımaları üzere kimlik bilgisinin, kanamalarının yerinin ve tarihinin, verilen tedavinin cinsinin, faktörün adı, dozu ve lot numarasının kaydedildiği küçük kitapçıklar beklendeki karneler temin etmelidir. Bu karneler kontrollerde hekim tarafından gözden geçirilerek imzalanmalıdır. B. KANAMALARIN TEDAVİSİ 1. Temel prensip eksik olan faktörün en kısa sürede yerine konulmasına dayanır. Kanamadan önce kanamadan önce fizik bulguların ortaya çıkması beklenirse, doku zedelenmesi artar ve kanamayı durdurmak için daha çok faktör kullanmak gerekir. Semptomların başlangıcından sonraki en geç 2 saat içinde faktör verilmelidir. 2. Hafif travmalardan sonra (ağır enjeksiyonu, travmatik olmayan periferik venöz girişimler vb.) 5-10 dakika süreli lokal bası yapılsa fazla kanama olmaz. Ancak daha ciddi travmalardan sonra faktör replasmanı gerekir. 3. Venöz girişim için küçük çocuklarda 23-25 numara kelebek sonda daha büyüklerde ve yetişkinlerde branül kullanılmaktadır. Branüller, en geç 3 günde bir değiştirilmelidir. Çok acil durumlar hariç olarak kullanılmamalıdır. 4. Kanama ataklarının erken tedavisi anne-babadan birinin, 10 yaşından büyüklerde ise hastanın kendisinin faktör enjeksiyonunu öğrenmesi ve evde uygulanması ile mümkündür. Ev tedavisi için anne-baba ve hasta eğitimine erken yaşta (5 yaşından önce) başlanmalıdır. 5. Aspirin ve benzeri non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar verilmemelidir. HEMOFİLİ A TEDAVİSİ I. Faktör VIII konsantreleri ve kullanılmaları: Liyofilize edilmiş çepidi ticari konsantreler, Sağlık Bakanlığının onayı alındıktan sonra ithal edilerek kullanıma sunulmaktadır. Çok farklı plazma kaynaklarından ve farklı metodlarla üretilip saflaştırılan ve çoğu çift viral inaktivasyonu

yöntemi ile sterilize edilen bu ürünlerin arasında seçim yaparken, saflıkları, etkinlikleri ve güvenilirlikleri dikkate alınmalıdır. Tüm de mevcut olan preparatlar Tablo-2'de izlenebilir, insan plazmasından elde edilen kan ürünlerinin HAV, Parvovirus B19 ve yeni varyant Creutzfeld - Jacobs hastalığı (nv CJD) taşıma riskleri vardır. Ürünlerin viral inaktivasyon yöntemi kadar plazma kaynağı olarak kullanılan donörlerin sağlığı da önemlidir. Etkinlik yönünden çepitli preparatların aralarında önemli fark yoktur. A ülkeye denetim dıpy girişler olabileceği dikkate alınmalı, faktör konsantreleri ile ilgili gelişmeler internet kaynaklarından yakında izlenmeli ve riskli olduğu ağyıklanan serilerin kullanılmamasına dikkat edilmelidir (www.fda.gov) (www.wfh.org). Faktör VIII konsantreleri saflıklara göre 3 gruptur. 1. Rekombinant ürünler: Rekombinant ürünler henüz Türkiye'ye girmemiştir. Viral bulaş riskinin yok sayılması sebebi ile yeni tanı konulan hemofilik bebeklerin tedavisinde Batı Ülkelerinde rekombinant ürün kullanılmaktadır. Plazma kaynaklı ürünlerden daha sık inhibitör geliştirdiklerine ilipkin ilk veriler doğrulanmamıştır. 2. Monoklonal antikolarla saflaştırılmış faktör VIII konsantreleri: Monarch M (Amerikan Red Cross), Hemofil M (Baxter) ve Monodate P (Centeon) gibi monoklonal konsantreler için kesin endikasyon, HIV (+) hemofilikler ve yeni tanı alan çocuk hastalardır. 3. Orta ve yüksek saflıktaki ürünler: Yukarıda sayılanların dıpynda kalan bu ürünlerin Batı Avrupa'da kullanımı azalmış ve ülkeler artmıştır. Çođu çift viral inaktivasyonludur. Faktör kullanımında dikkat edilecek pratik noktalar şunlardır: a. Faktör pipeleri 250, 1000 ünite (IU) faktör aktivitesi içermektedir. Kendi sulandırıcıları ile sulandırılmalıdır. b. Doz: Doz hesabında hastanın bazı DDAVP ile yükseltilebilen faktör değeri dikkate alınmalı, eksik kısım faktör konsantresi veya plazma ürünü ile tamamlanmalıdır. konsantresi bölüp enjeksiyonla 8-12 saatte bir veya devamlı infüzyonla verilebilir: Bolus enjeksiyon: Vücut ağırlığına göre kg'ya verilen I ünite FVIII kandaki FVIII: C düzeyim %2 arttırır. Faktörün dolayımındaki yan ömrü 8-12 saat arasında olmalıdır birlikte farmako kinetiği faktörün cinsine, yasa ve kipiye göre değiştirdiğinden ağır kanamalar ve cerrahi girişimler için infüzyondan 10 dakika sonra faktör VIII verilen venden başka bir venden alınan kanda FVIII: C düzeyim ölçmek gerekir. Bolus enjeksiyonla verilecek FVIII miktarının hesaplanması: Verilecek miktar: Vücut ağırlığı(kg) X yükseltmek istenilen düzey (IU/ml) X 0.5 c-Çok pahalı ve ithal ilaçlar olan faktör konsantrelerinin boba gitmemesi için hesaplanan dozun eksik veya fazlası pipedeki miktara en yakın alt veya üst doza tamamlanmalı ve ilaç atılmamalıdır. Örneđin doz hesabı 850 veya 1120 IU ise 1000 IU olarak, 600 veya 460 IU 500 IU olarak verilebilir. d-Infüzyon hızı yetipkinde 3 ml/dakikaya, küçük çocuklarda 100 YÜ/dakikaya geçmemelidir. f-Ýdame tedavisi kanamanın tipine göre doz, verilme aralığı ve süre değişir. Tablo 3' de çepitli endikasyonlar için verilmesi gereken faktör miktarları örnekler verilmektedir. h-Devamlı infüzyon: Cerrahi girişimler ve intrakranial kanamalar için önerilir. Bölüp enjeksiyonla istenilen düzey elde edildikten hemen sonra 2-4 ILJ/kg/ saat dozunda infüzyon pompası ile devamlı infüzyon yapılsa yeterli faktör düzeyi sağlanabilir. Faktör konsantreleri kendi sulandırıcıları ile sulandırıldıklarında takdirde oda ısısında stabilitesini 12 saatten fazla, buzdolabında ise 3-5 gün korurlar, infüzyon için SF, dextroz vb IV tedavi sıvıları kullanılmaz. Devamlı infüzyon, hematolog tarafından uygulanmalı, her gün FVIII düzeyi ölçülmelidir. 2. Kriyopresipitat (KRP) ve Taze Donmuş Plazma (TDP): Kan merkezlerinde hazırlanan bu kan komponentlerinin enfeksiyon bulaştırma riski vardır. Bu nedenle sosyal güvencesi olan hemofili hastalarında TDP veya KRP kullanımını önermiyoruz. Ancak sosyal güvencesi olmayan hastalarda bu kan komponentlerinin kullanılması kaçınılmazdır. TDP'nin bir ünitesi yaklaşık 200 ml'dir ve içinde 0.8 YÜ/ml (yaklaşık toplam 160 bulunur. KRP ise 50-60 ml hacim içinde 80-100 IU FVIII ve vWf aktivitesi bulunur. 3. Desmopressin (DDAVP): Bu ilaç faktör VIII düzeyi > %5 olan hemofiliklerde infüzyondan 30-60 dakika sonra kandaki FVIII ve vWf düzeyini 3-5 kat arttırır. Faktör düzeyi çok düşük hastalarda etkisi yoktur. Ülkemizde I cc=4 mcg/lyk Minirin ve I cc=15 mcg/lyk Octostim isimli preparatları bulunmaktadır. ilacı reçete etmeden önce hastanın cevabı test edilmelidir. Bunun için bazal FVIII düzeyi için kan alındıktan sonra DDAVP 0.3 kg (toplam maksimum doz 15 mg) dozda 15-30 dakika içinde 30-50 ml serum fizyolojik içinde infüze edilir. infüzyonun tamamlanmasından 60 dakika sonra FVIII düzeyi için tekrar kan alınır. Etki süresi 6-12 saattir, aynı doz 12-24 saat aralıklarla 3-4 kez tekrarlanabilirse de bazen tekrarlayan dozlarda etkisi %30 kadar azalır veya kaybolur. DDAVP, IV dozunda subkütan olarak da verilebilir; fazla völümün zararını önlemek için daha yodun olan preparat (15 mcg / ml'lik Octostim) tercih edilmelidir. DDAVP'nin nazal formu her iki burun deligine sıkılarak uygulanmaktadır ancak bu preparat henüz ülkemizde bulunmamaktadır. DDAVP, 2 yapıdan küçük çocuklara, tromboz öyküsü olanlara ve miyokard enfarktüsü geçirenlere önerilmez. Yan etkileri hafif olup, hızlı verildiğinde sık karşılaşılan bař ağsı, yüzde kızarma, hafif hipotansiyon beklindedir. ilaç verilmesinden sonra fazla su alınmamalı, tekrarlayan dozlarda sıvı ve elektrolit izlemi yapılmalıdır. DDAVP fibrinolizi hızlandırdığından birlikte antifibrinolitik ajan (Transamin) verilmesi gerekir. 4. Traneksamik asit (Transamin): Bir anti-fibrinolitik olan Transamin kanama diyatezi hastalarda güçlükle olupabilen zayıf pıhtıyı erimekten korur. Bir defalık dozu oral yoldan 15-25 mg/kg, IV yoldan 10 mg/kg olup 3-4 kez tekrarlanabilir ve kanama biddetine göre tedaviye 8-10 gün devam edilir. Fibrinolizin hızlı olduğu oral, gastrointestinal ve uterus kanamalarında kullanılır. Renal kanamalarda kontrendikedir. Ağız içi kanamalarında ve diř çekiminde de kullanılabilir; ampul içindeki solüsyonu doğrudan ađza alınır 10-15 dakika tutulur ve daha sonra sistemik etkisinden yararlanabilmesi için yutulur. Bu ilaç burun ve diğer yüzeysel kanamalarda lokal olarak uygulanabilir. %2.5 ve %5'lik ampulleri ve 250 mg/lyk kapsülleri vardır. Trombofilisi veya tromboz öyküsü olanlarda sistemik transamin kullanılmamalıdır. Antikoagulan almakta olan hastalarda kullanılabilir. 5. Fibrin Glue (Fibrin yapıtıştırıcılar): Liyofilize olarak hazırlanmış trombin ve fibrinogen içeren oluşan fibrin yapıtıştırıcılar hemofili hastalarında her türlü kepi ve operasyonda lokal hemostazı sağlamak için kullanılabilir. Öze çekimlerinde, sünnette ve ortopedik operasyonlarda Fibrin Glue kullanımı faktör konsantrelerin miktarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Sünnette fibrin glue ve traneksamik asit kullanıldığında 48 saat faktör infüzyonu kanamayı önlemek için yeterli olmaktadır. Yurtdışında Tisseel-Kit (Immuno/Baxter) ve Beriplast-P (Behring) adlı iki farklı preparat mevcuttur. HEMOFİLİ B TEDAVİSİ I. Faktör IX konsantreleri: a. Saf FIX içeren konsantreler ve vitamin K'ya bağımlı diğer faktörlerle birlikte FIX içeren preparatlar (PCC) Tablo-2'de görülmektedir. FIX dozu hesaplanırken istenilen düzey vücut ağırlığı ile çarpılır (YÜ FIX kan düzeyi arttırır): Verilecek miktar= istenen düzey (IU/ml) X vücut ağırlığı (kg) idame dozu başlangıç dozunun yansı kadardır. FIX'un kan düzeyi ömrü 18-24 saat, doz aralığı ise 24 saattir. Faktör IX konsantresinin infüzyon hızı 3 ml / dakikaya aşmamalıdır. Devamlı infüzyon IU/kg/saat dozunda verilebilir, bu takdirde kan düzeyinin hergün kontrol edilmesi gerekir. b. Rekombinan FIX konsantresi ülkemizde bulunmamaktadır. c. Protrombin kompleks konsantreleri (PCC): Faktör VII, IX, X ve II içermektedirler, ancak bazı faktörlerin hazırlanma sırasında aktive olmaları nedeniyle dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve trombozlara yol ağtıklarından hemofili B tedavisinde tercih edilmemektedirler. Bu hastalıkta kullanılanlar F IX temin edilemeyen acil ve ciddi kanamalarla sınırlıdır. Ağır karaciğer harabiyeti, yaygın doku zedelenmesi, DİK ve tromboz riski olanlarda ve antifibrinolitikler

birlikte PCC kullanılmaması sakıncalıdır. 2. Taze donmuş plazma (TDP) Hemofili A'da olduğu gibi faktör temin edilemeyen hastalarda kanamanın biddetine göre 10-15 ml/kg dozda, 12-24 saatte bir verilir. TDP ile FIX un kan düzeyini %15'in üzerine çıkarmak güçtür. Ancak hemofili B'de kanamalar hemofili A'dan daha hafif olduğundan hafif ve orta biddeteki kanamalar bu doz ile kontrol edilebilmektedir. 3. Traneksamik Asit Hemofili A'daki gibi uygulanır, ancak PCC alan hastaların antifibrinolitik kullanması tromboza neden olabileceğinden kontrendikedir. **HEMOFİLİ A VE HEMOFİLİ B DEKİ ÖZEL KANAMA TİPLERİNDE TEDAVİ EKLEM KANAMALARI** a. Önce eklem istirahate alınır, uygun dozda faktör verilir, sonra değerlendirilir. X-ray, travma varsa gerekli olabilir. b. ilk belirtide veya travmadan hemen sonra faktör düzeyi %30-40'a çıkarılır; eklem çok şiş ve gergin ise faktör düzeyi %60'a çıkarılmalıdır. c. Eklemi 24 saat istirahate almak gerekir (üzerine basılmayacak). Elevasyon soğuk kompres uygulamanın yararı vardır. d. Ağrı ve şişlik geçmişi, tekrar faktör vermek gerekmez. e. Ağrı ve/veya şişlikte ödem azalma veya kaybolma olmuyorsa aynı dozu hemofili A'da 12 saat, hemofili B'de 24 saat aralıklarla 1-2 kez tekrarlamak gerekir. f. Ağrı geçer geçmez eklem mobilize edilir, izometrik egzersizlere başlanır. Egzersiz faktör infüzyonunu izleyen ilk saatlerde yapılmalı, ağrı olursa kesilmelidir. g. Semptomlar 3 günden fazla sürerse ortopedist ile konsülle edilir ve kırıya yönüncü incelenir. h. Ağrı için asetil salisilik asit içermeyen analjezikler kullanılır. i. Kanamalı eklem ponksiyonu, bu işlemde özel eğitim deneyimli olmayan kişiler tarafından yapılmamalıdır. **KAS İÇİN KANAMALAR** a. Önce kas istirahate alınır ve uygun dozda faktör verilir, sonra değerlendirilir. b. Kıpku olgularda USG ile subkütan hematomdan ayırılır. c. ilk belirti ile veya travmadan hemen sonra faktör düzeyi %40'ın üzerine çıkarılır. d. Belirtiler (ağrı ve / veya şişlik) devam ediyorsa hematrom için verilen plan uygulanır. e. Nörovasküler bozukluk yönünden izlenir. f. Ağrı ve şişlik kaybolduktan sonra fizik tedaviye başlanır. **YİLOPSOAS KANAMASI** a. Akut karın belirtileri ile gelen hemofilik hastada iliopsoas kanaması düşünülmelidir. Ağrı alt abdomen kasıkta ve/veya belde olabilir, bacak ağrı nedeni ile tam ekstansiyona getirilemez. Kalça eklemine rotasyon ağırlı değildir, bacak iç yüzünde duyu kaybı femoral sinir baskısını gösterir. b. Faktör düzeyi hemofili A'da hemen %80-100'e, hemofili B'de %80'e çıkarılır, semptomların düzelmesine göre 48-96 saat süreyle %30-60 aralığında tutulur. c. Hasta hastanede takip edilmelidir. d. İliopsoas kanaması akut apandisit ve kalça eklemine kanama ile karışabilir, şişli olgularda acil abdominal CT yaptırılarak kanama doğrulanmalıdır. e. Ağrı geçinceye kadar mutlak yatak istirahat! uygulanır, ağrı geçer geçmez egzersizlere başlanır, egzersizden önce koruyucu faktör uygulaması yapılır. **Kafa Travmaları ve Santral Sinir Sistemi Kanamaları** a. Hemofilide en ciddi ve en çok ölüme neden olan kanama tipidir. b. Kafa travmaları ve ciddi baş ağrıları intrakranial kanama olarak kabul edilmeli, semptomların belirginleşmesini ve radyolojik değerlendirmeyi beklemeden hemen faktör verilmelidir. Kafa travması geçirmiş olan asemptomatik çocuk hastalar, travmayı izleyen ilk 24 saat gözlem altında tutulmalıdır. c. Kanama varsa hemen, faktör düzeyi hemofili A'da % 100'e hemofili B'de % 80'e çıkarılmalıdır. d. İntraserebral kanamaların mortalitesi yüksektir, operasyondan yarar bekleniyorsa, hematoma büyütülür, 10-14 gün idame verilir. e. Subdural hematoma intrakranial basınç artması yapıyorsa acil olarak büyütülür, 8-10 gün idame verilir. **BOYUN - boğaz ve Döğkükü Kanamaları** a. Solunum yolları tıkanabilir; değerlendirmeden önce uygun dozda faktör verilir, sonra değerlendirilir. b. Ciddi belirti veya travma varsa hemen faktör düzeyi hemofili A'da %80-100'e, hemofili B'de %60-80'e çıkarılır ve belirtiler kayboluncaya kadar hemofili A'da %50, hemofili B'de %30'un üzerinde tutulur. c. Travma ve kanama semptomları varsa hastaneye yatırılır, KBB ile konsülle edilir. d. Biddetli tonsillitte kanamayı önlemek için antibiyotik yanında tek doz faktör verilebilir. **GASTROİNTESTİNEL KANAMALAR** a. Makroskopik kanaması olan hastalara önce uygun dozda faktör verilir sonra değerlendirilir. b. Faktör düzeyi hemen hemofili A'da % 80-100'e, hemofili B'de %60-80'e çıkarılır. Neden aydınlatıncaya kadar, hemofili A'da %50'nin, hemofili B'de %30'un üzerinde tutulur. c. GIS kanaması olan ve/veya akut batın kıpku olgular hastaneye yatırılmalıdır. d. Anemi ve varsa çok gerekli olduğu biçimde tedavi edilmelidir. e. Kanamanın kaynağı gerekli olduğu biçimde tedavi edilmelidir. f. Hemofili A'ly hasta transamin 25 mg/kg dozunda günde 3-4 kez kanama duruncaya kadar ağız yoluyla verilmelidir. **AKUT ABDOMİNAL HEMORAJİ** a. İliopsoas kanaması ve peritoniti taklit edebilir. Uygun radyolojik tetkiklerle tanı kesinleştirilir. b. Faktör düzeyi hemen hemofili A'da %80-100'e, hemofili B'de %60-80'e yükseltilir ve semptomlar kayboluncaya kadar hemofili A'da %50'nin, hemofili B'de %30'un üzerinde tutulur. **GÖZ İÇİN KANAMALAR** a. Önce uygun dozda faktör verilir, sonra değerlendirilir. b. Faktör düzeyi hemen hemofili A'da %80-100'e, hemofili B'de %60-80'e çıkarılır, hematoma rezorbe oluncaya kadar %40'ın üzerinde tutulur. **RENAL KANAMA** a. Antifibrinolitik (Transamin) verilmez, renal tubuler pıhtı ile tıkanabilir, b. Yüksek doz faktör VIII infüzyonu da ürelerde pıhtı tıkanmasma neden olabilir. c. Ağrısız hematüri 48 saat yatak istirahat! ve bol hidrasyonla tedavi edilebilir. d. Kısa süreli (birkaç gün) kortizon (1 mg/kg dozda) verilebilir. e. Ağrı varsa veya hidrasyona rağmen 48 saat sonra makroskopik hematüri devam ediyorsa faktör düzeyi tek infüzyonla hemofili A'da %50'ye, hemofili B'de % 40'a çıkarılır. Gerekirse doz 12 saat sonra bir defa tekrarlanır. f. Tekrarlayan hematüride ve devam eden mikroskopik hematüride taş veya renal patoloji araştırılır. **ORAL KANAMA** a. Önce soğuk su ile ağız çalkalanır, yarım bardak suya eklenmiş transamin ampul ile gargara yaptırılır veya birkaç dakika ağız içinde tutulması önerilir. b. Kanama devam ediyorsa transamin yanında faktör verilir. c. Yara iyileşinceye kadar sulu gıda verilir. d. Faktör düzeyi hemofili A'da %20-30, hemofili B'de %15-20'ye çıkarılır, kanama devam ederse doz tekrarlanır. **BURUN KANAMASI** a. Hasta dik oturtulur, burun soğuk su ile temizlenir. b. Burunun kemiksiz kısmına 20 dakika sıkı baskı uygulanırsa, çoğunlukla durur, faktör gerekmez. c. Allerjik rinit veya üst solunum yolları enfeksiyonu nedeni ile oluşan burun kanamasında 5-6 gün süre ile % 0.5-1' ilk epinefrin solüsyonu damlatılabilir. d. Devam ediyorsa lokal ve sistemik transamin verilebilir. e. Spongostan ve benzer tamponlar kullanılabilir. **YUMURAK DOKU KANAMALARI** a. Yüzeysel yumurak doku kanamaları için faktör gerekmez, sıkı baskı ve soğuk tatbiki yeterlidir. b. Kas ve sinir baskı olup olmadığı kontrol edilir, varsa faktör verilir. c. Retroperitoneuma, skrotuma ve bacaklarda deri altına kanamalar ciddi kan kaybı belirtisi verebilir, kıpku varsa faktör verilir. d. Gövdedeki yaygın ekimozlar tedavi gerektirmez. **YÜZEYEL KESİLER** a. Yüzeysel laserasyonlarda yara temizlenir, antiseptik uygulanır, transamin dökülerek kapatılır, sıkıca sarılır. b. Abrazyonlar temizlenir ve baskı uygulanır; çok derin laserasyonlar önce temizlenir, faktör düzeyi hemofili A'da %50'ye, hemofili B'de %40'a çıkarıldıktan sonra dikil atılır, sıkıca sarılarak kapatılır. c. Dikiş almak için tek doz faktör vermek yeterlidir. d. Fibrin glue kesim hemostaz sağlanması için kullanılabilir. **VON VILLEBRAND HASTALIGINDA (vWh) TEDAVİ** vWh hastaların çoğunda kanamalar hafif olup, başta oral kanamalar ve epistaksis olmak üzere çoğunda mukozal kanamalar virüs bulaştırma riski olan kan ürünlerinin kullanılmamasına gerek olmadan hemostaza yardımcı ilaçlarla durdurulabilir. vWh da kullanılan yardımcı hemostatik ilaçlar hemofili A'daki gibidir. I. Transamin: Oral kanamalarda %5'lik ampul solüsyonu ile günde 6 kez gargara yapılır (ağızda 1

saniye tutulup sonra yutulur). Burun kanamalarında burun serum fizyolojik ile temizlenip yerine transamin damlatılır, sık tekrarlıyorsa transamin oral yoldan 15 mg/kg dozda günde 3 kez birkaç gün süre ile verilir. Menstruel kanamalar: VWh'ly hanımların en önemli sorunu olan apın menstruel kanamalarda transamin 15-25 mg/kgx3/gün dozda 6-10 gün süre ile kullanılır. ilaca kanamanın ilk günü başlanır. Diş çekimi gibi küçük girişimlerden hemen önce 10 mg/kg transamin IV olarak 100 ml SF içine verilir, 15-25 mg/kg x3/gün dozda 6-8 gün süre ile tedaviye devam edilir. Yan etki ve kontrendikasyonları için hemofili bölümüne bakınız. 2. Desmopressin (DDAVP): Tip I vWh'h olguların çoğu ile tip 2A vWh'ly hastaların bir kısmı DDAVP'ye iyi yanıt verirler. Bu hastalarda spontan ve travmatik kanamalar ve minör cerrahi girişimler için 12-24 saat aralıklarla DDAVP ve birlikte oral transamin verilir. DDAVP Tip 2B vWh'da trombositopeniye sebep olabileceğinden kullanılmamalı veya trombosit sayımın yakından izleyerek dikkatle kullanılmalıdır. Tip 2N'li hastaların DDAVP'ye cevapları az ve kısa sürelidir. DDAVP Tip3 vWh'da etkisizdir. 3. Östrojen: Aşırı uterus kanamalarında 40 mg konjuge östrojen tek doz IV verilir, kanama devam ediyorsa 6 saatte bir maksimum 4 doz'a kadar devam edilebilir. Apırlı menstruel kanamaları olan adolesan/genç kızlar ve genç hanımlar düzenli olarak doğum kontrol hapları kullanabilirler. 4. VWF / FVIII konsantreleri : DDAVP'ye yanıtsız hastalardaki ciddi mukozal kanamalarda ve cerrahi girişimlerde multimer profili yönünden plazmaya benzer konsantreller kullanılır. Yüksek molekül ağırlıklı vWf konsantreleri: Ülkemizde bulunan 2 konsantr: Haemate-P ve VHP-vWf7 LFB'dir. Bunlardan daha az olmak üzere BPL-8Y'de yüksek molekül ağırlıklı multimerler içermektedir. Haemat-P hem vWfhem FVIII içermekte (I U FVIII için 2.5 URCof), VHP-vWF ise albumin içinde stabilize edilmiş safvWf (100 U / mg protein) ve %10 oranında FVIII içermektedir. (Bakınız Tablo-2). Piddetli uterus kanamaları, gastrointestinal ve intrakranial kanamalarla cerrahi girişimlerde önerilen doz 50-60 Ü/kg RiCof'dir. VHP-vWf'de FVIII çok düşük olduğundan tedaviye cerrahi girişimden 12 saat önce başlanmalı, acil durumlarda ise VHP-vWF ile birlikte tek doz 50 U/kg FVIII konsantrisi verilmelidir. VHP-vWF novo FVIII sentezini arttırarak 8. saatten itibaren FVIII düzeyini yükseltir ve 24 saat idame ettirir. vWF konsantrilerinin etkinliklerinin değerlendirilmesinde, infüze edilmelerinden sonra hastanın vWf:RiCofve /veya FVIII aktivitelerindeki artış ile kanama zamanındaki kısalma dikkate alınır. RiCof ve FVIII aktiviteleri cerrahi girişim için %80-100'e yükseltilmiş olmalıdır. Püphesiz tedavinin etkinliği gösterecek en iyi kanıt klinik olarak kanamanın kontrol edilmiş olmasıdır. 4-Kryopresipitat ve trombosit konsantrisi: vWf konsantrisine rağmen durdurulamayan ciddi mukozal kanamalarda kryopresipitat ile birlikte trombosit konsantrisi verilebilir. ÖZELLİK GÖSTEREN TEDAVİLER DİŞ BAKIM VE TEDAVİSİ 1. Diş bakımı: Dişeti kanamaları ve buna bağlı dişeti iltihabını önlemek için diş bakımına özel önem verilmelidir. yumuşak fırça ile günde 2 kez temizlenmeli, mümkünse tıbbi önleyici antitartar antiseptikler (listerin vb) ile gargara yapılmalı, çürüklerden saptanıp tedavi edilmelidir. Günlük bakım ve temizlik için faktör verilmesi gerekmez. Bazı tip 2 ve 3 vWh olgularında fırçalamadan sonraki kanamalar soğuk su ve arkasından transamin gargara ile kontrol edilebilir. Kan sayımını nedeniyle oluşan dişeti enfeksiyonları antiseptik ve antibiyotiklerle tedavi edilir. 2. Bebeklerde süt diplerin çıkması ve dökülmesi sırasında hafif kanamalar olabilir bunlar lokal buz ve bası uygulanarak durdurulamaz ise lokal transamin verilir; bu da etkili olmaz ve diş çekimi sonrası kanama hemoglobin düzeyini düşürecek kadar fazla olursa 1 doz faktör ile kan düzeyi %10-20'ye yükseltilir. 3. Diş tedavisi: Dolgu ve diş etine lokal anestezi için faktör verilmesi gerekmez, işlemden sonra lokal transamin ve bası yeterlidir. Diplerde kireçlenme için derin temizlik girişimi öncesinde faktör düzeyini tek doz ile % 40' in üzerine çıkarmak ve 10 mg/kg transamin IV vermek yeterlidir. Aşırı hemofiliiklerde operatif diş çekimi, blok anestezi gibi invazif girişimler ve cerrahi girişimler için girişimden 12-24 saat önce hemofili A için 35-40 IU / kg FVIII ile düzeyi %70-80'e hemofili B için 50-60 IU/ kg FIX ile düzeyi %50-60'a yükseltilmeli ve post operatif 1-2 gün süreyle 12 saatte bir hemofili A'da 25-30 IU/ kg FVIII, hemofili B'de 30-40IU/ kg FIX verilmelidir. Faktör VIII düzeyi %5 ve üzerindeki hastalarda DDAVP ile FVIII düzeyi yükseltilir ve kalan açık faktör infüzyonu ile kapatılır. DDAVP 12-24 saat aralıklarla 3-5 kez tekrarlanır. Ayrıca işlemden 24 saat öncesinden başlanarak 10 gün süreyle günde 3 defa 15-25 mg/kg oral transamin kapsül ve işlemden sonra 4 saat aralıklarla kanama duruncaya kadar transamin solüsyon ile gargara önerilir. 4. Çekilen dişin yerine absorbe olabilen fibrin yapıtırları, kollajen hemostat, liyofilize trombin ile pudralanarak veya tek basma uygulanabilir. Hemofili hastalarıyla bu konularda deneyim kazanmış diş hekimlerinin ilgilenmesi uygun olur. 5. Tek diş çekimi için hastayı hastaneye yatırmak gerekmez, çok sayıda dişin çekimine gerek varsa faktör kullanımını azaltmak için hastaneye yatırlı faktör verilerek aynı seansta veya kısa aralıklarla işlem tamamlanır ve 10 gün süre ile oral transamin verilir. Operatif olmayan basit diş çekimleri için tek doz faktör infüzyonu (500 veya 1000 Ü) yeterli olacaktır. 6. inhibitörlü hastalarda kanamayı kontrol etmek çok güç olduğundan prensip olarak diş çekimi kontrendikedir. Gerekli durumlarda anamnestik cevapları arttılabilecek inhibitör düzeyini takip edebilecek donanımdaki bir hastanede ve hematolog kontrolünde yapılabilir. CERRAHI GİRİŞİMLER Hemofili hastası, hemofili izlem ve tedavisini uygun olarak yapabileceği hemofili merkezi özelliğinde olmayan hastanelerde operasyona (sünnet dahil) alınmamalıdır. Hastanenin, kadrolu hematologu, faktör ve inhibitör tayin olanakları gerekli durumlarda kullanılacak tam kan, eritrosit, TDP, kriyo ve trombosit gibi kan komponentleri acil olarak temin edebilecek hastane kan merkezi bulunmalıdır. Girişim öncesi ve sonrası hastayı izleyecek araştırma görevlilerinin yapılacağı kendi görevleri doğru algıladığından emin olmalı ve genel bir tedavi izlem planı çykarılıp hastanın dosyasına konulmuş olmalıdır. Mesai dışı acil durumlar için bir icapçı laboratuvar teknisyeni belirlenmelidir. Hastanın günün 24 saatinde faktör düzeyi ölçümü yapılabilir. Pre-operatif dönem: Girişim öncesi apadındaki önlemler alınmış olmalıdır. \* Hepatit A ve B apısı (acil olmayan ve eleştirilmez) \* Tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri \* Bazal faktör düzeyi \* infüzyon sonu artışın değerlendirilmesi \* İnhibitör tarama, kuşkulu olgularda titraj tayini \* Desmopressine yanıt testi \* Yeteri kadar faktör stoku \* Yeteri kadar eritrosit, vWh için TDP / kriyo ve viral taraması yapılmış hazır donör \* Transamin kapsül ve ampul Matematiksel hesaplara dayanılarak faktör düzeyinin istenilen düzeye ulaşmış olduğu farz edilmemelidir, operasyondan önce faktör verilerek kan düzeyi ölçülmeli ve ve faktörün kanda istenilen artışını yaptığından emin olmalıdır. Yüksek dozda faktör kullanılacak A ve B kan grubundan olan hastaların konsantrindeki anti-A ve anti-B düzeyi düşük olmalıdır. Operasyon: Girişim öncesi faktör düzeyi küçük girişimlerde %40-60, girişimlerde %80-100'e yükseltilmelidir. Faktör girişimden 90 dakika önce infüze edilmeli ve bölüp olarak devam edecek ise girişim sonu 4. saatte faktör düzeyi kontrol edilmeli ve büyük cerrahi girişimlerde idame tedavisi faktör düzeyi %50'nin üzerinde tutulacak şekilde düzenlenmelidir. Büyük cerrahi girişimlerde istikrarlı bir faktör düzeyi sağlayabilmek için sürekli infüzyon tercih edilir. Başlangıç olarak 40-50 IU / kg faktörü IV bölüp verildikten sonra hemofili A'da 2-4 IU/kg/saat, hemofili B'de 4-5IU/kg/saat dozda ve her 8-12 saatte bir yenilenen infüzyonlar beklende hazırlanarak sabit hızda infüzyon pompası ile verilir. Yedek: Operasyonun tipine ve hemofilinin ağırlığına göre faktör tedavisine 1 ila 3 hafta devam edilir. Ortopedik girişimlerden sonra 1-3 ay daha profilaktik

(haftada 3 kez) faktör desteğini sürdürmek gerekir. SÜNNET Türk toplumu için önemli bir toplumsal ve dinsel gelenek olan sünnet hemofili hastaları için büyük problemler yaratmaktadır. Ailesi ve kendisi sünnet olmaya istekli hastaların bu isteginin karşylanması gerektigine inanıyoruz; ancak sünnet hastane şartlarında ve hematolog kontrolünde yapılmalıdır. Sünnet operasyonunda kullanılacak faktör desteği süresi 3-7 gün arasında ise de, lokal hemostaz için Fibrin Glue kullanıldığında, lokal ve sistemik transamin desteği ile sadece 48 saat devamlı infüzyon uygulaması da yeterli olabilir. Diğer operasyonlarda alınan tüm önlemler (inhibitör taraması dahil) sünnet için de alınmalıdır. İstem bittikten sonra lokal ve sistemik Transamin uygulanması gerekir. MY YNVAZYF GYRYBYMLER Hemofili hastasında lomber ponksiyon, kemik iliği, bronkoskopi, deri biyopsisi, endoskopi, basit diğ çekimi, derin venöz girişim, dikip alma gibi girişimler tek doz faktör uygulanması ile düzey %30'a çıkarılarak yapılmalıdır. GEBELİK DOĞUM Gebelik sırasında vWf ve FVIII:C düzeyi genellikle normalin iki katı kadar artar, bu nedenle hemofili A taşıyıcısı ve Tip I vWh hastalarda 34.-36. haftalar arasında FVIII ve vWf düzeyleri ölçülmelidir. vWf ve FVIII:C düzeyleri %40'ın üzerinde ise doğum için replasmana gerek olmaz. Bu değerin altında ise doğum eylemi veya sezaryen için replasman gerekebilir. Gebelikte FIX düzeyi değilmediğinden FIX düzeyi %40'dan az olan hemofili B taşıyıcılarında gebelik sırasında kanamalar ve doğum için replasman gerekir. FVIII ve vWf düzeyleri doğumu izleyen ilk 24. saatte düpmeye bağlar ve I. haftanın sonunda bazal değerlerine inerler. Tip I vWh'ly hastalarla ve ayn iyonizasyon nedeni ile FVIII düzeyi %40'ın altında olan hemofili A taşıyıcılarında gecikmiş post partum kanamalar olabilir. Bu gecikmiş post partum kanamalar piddetli ise replasman yapılmalıdır. Tip 2 ve Tip 3 vWh olgularında doğum eyleminin bağlamasını izleyen 7 gün süresince replasman yapılır. Gebelik ve doğum sırasında transamin kullanılmaz. DDAVP gebelikte verilmez; göbek kordonu kesildikten sonra verilmesinde sakınca yoktur. Annesi taşıyıcı olan bebeğin hemofilik olup olmadığının bilinmesi doğum eylemi için önemlidir. Fetus hemofilik ise, zor doğum beklenmez; sezaryenle doğuma gerek yoktur. Vajinal doğuma izin verilebilir. Kordon kanında faktör ölçülerek hemofili tanıyıp konulabilir ve doğum sonrası yapılacak travma tik venöz girişime gerek kalmaz. Forseps kullanılan veya zor doğan hemofilik bebeklere hemen faktör verilmelidir. insan kaynaklı kan ürünleri konsantreleri yeni doğanlarda fatal seyrebilen Parvovirus B 19 enfeksiyonu nakledebileceğinden kesin indikasyon olmadıkça kullanılmamalı, mümkünse rekombinant veya en azından monoklonal faktör konsantresi tercih edilmelidir. APILAR Çocukluk çağında hepatit B ve hepatit A dahil rutin aşılar zamanında yapılmalıdır, intramüsküler aşılar; ince bir iğne ile (tercihen deltoid üzerinde veya uylukta) deri altına yapılır, enjeksiyon yerine 5-10 dakika soğuk bası uygulanırsa faktör vermek gerekmez. Daha önce hepatit aşıları yapılmamış olanlara bu aşılar tanıdan sonra hemen yapılar. ailedeki seronegatif diğer bireyler de aşılanmalıdır. SPOR VE DYĐER AKTYVYTELER Spor hastanın kas gücünü arttırarak kanamaları azaltır ve özgüvenini güçlendirerek hastalığı benimsemesini sağlar. Hastanın yöneleceği spor kişisel tercihinine, kondüsyonuna ve yeteneklerine uygun olmalıdır. Yürüyüp, jimnastik, yüzme, bisiklet, golf, balık tutma, masa tenisi gibi sporlar önerilir. Bisiklet kullanılırken kask giyilmelidir. Güreş, boks, futbol, tekvando gibi sporlardan kaçınılmalıdır. Kas gücünü arttırıcı ve jimnastik hareketleri fizik tedavi uzmanının denetiminde ve koruyucu faktör verildikten sonra yapılmalıdır. Hemofilik çocukların erken yapta kitap okuma, pul koleksiyonu, fotoğrafçılık, resim, müzik, koroda parkı söyleme, bilgisayar gibi hobiler edinmesi, hastalığı kabul etmesi ve kendine güven duygusunun geliştirilmesi sağlanmalıdır. PROFLAKSY Amaç ağır hemofili veya ağır (Tip 3) vWh'ç çocuklarda kanama olmasım beklemeksizin haftanın belirli günlerinde yapılan koruyucu faktör tedavisi ile daha az sakatlık gelişen orta veya hafif hemofiliye döndürülmesidir. Profilaksiye genellikle 3 aşıdan sonra bağlanır. Profilaksi için ailenin programa tam uyum göstermesi ve ebeveynlerden en az birinin faktör tedavisini yapmayı öğrenmiş olması gerekir. Hemofilik çocuk 7 aşıdan sonra faktörünü kendisinin yapması için eğitime bağlamalı ve 12 aşıdan sonra enjeksiyonunu kendisi yapabilmelidir. Profilaksi için önerilen dozlar : Hemofili A için 20-50 IU / kg, haftada 2 veya 3 kez (Pazartesi, Çarşamba, Cuma) Hemofili B için 25-30 IU / kg, haftada 2 kez (Pazartesi ve Perşembe) Ağır vWh'ly çocuklarda program hemofili A gibi uygulanır ancak verilen faktörün içinde yüksek molekül ağırlıklı vWF bulunmalıdır. HEMOFYLY KOMPLIKASYONLARI 1. Yn gelişmesi: Hemofili A'ly hastaların %20-25'inde tedaviye bağlandığı ilk aylarda daha sık olmak üzere faktör VIII' e karşı antikor gelişmesi Hemofili B ve vWh'da inhibitör gelişmesi daha nadirdir. Hastanın kanamalarının aniden sıklaşması ve faktör tedavisi ile kontrol edilememesi inhibitör geliştiğini düpündürür. Hastalar her 6-12 ayda bir ve cerrahi girişimden önce mutlaka inhibitör yönünden incelenmelidir, inhibitör tedavisi deneyim ve uzmanlık gerektirdiğinden deneyimli hematoloji uzmanı tarafından yapılmalıdır. 2. Sinovit: Sinovial membranda kanama sonucu gelişen inflamasyon olup sıklıkla dizde gelişir, nadiren ağırlı kanama ile karıştırılabilir. Sinovitte ağrı pek olmaz, eklemde şişlik ve hareket kısıtlılığı vardır. Hemartrozda ise şişlik yanında artrit, ısı artan ağrı vardır. Kanama ekarte edildikten sonra aspirin içermeyen ibuprofen, tolmetin gibi antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilirse de faktör tedavisine yanıt vermeyen olgularla sinoviektomi gerekir. Tedavisi çok güç olan bu komplikasyon için, ortopedist, hematolog ve fizyoterapistin işbirliği yapılması gerekir. 3. HIV ve Hepatit Bulaşması : Modern yöntemlerle üretilen faktör konsantreleri ile HIV, HBV ve HCV bulaşma riski yoktur. Faktörlerin Ankara Hışzısyhha Enstitüsünde bu virüsler yönünden taramasından sonra ithal izni verilmektedir. HAV ve Parvovirus B 19 bulaşma riskleri ise tam olarak ortadan kaldınlanamaktadır. TTV hemofiliklerde yeni saptanmış olan bir virüstür ve inaktive edilemediği anlaşılmaktadır. Bovin ensefalopati veya Creutzfeldt - Jacobs hastalığının bir türü olan ilerleyici beyin zedelenmesine neden olan prionların kan ürünleri ile geçtiğini ilipkin kesin delil mevcut olmamakla birlikte teorik bir risk mevcuttur. Ülkemiz köullarında hemofili hastalarına kanama nedeni ile kan veya plazma infüzyonu sıklıkla yapılmaktadır. Bu sebeple tüm hemofilikler en az yılda 2 kez viral belirleyiciler ve karaciğer fonksiyon testleri yönünden kontrol edilmelidir. 4. Faktör konsantrelerine karşı allerji : Faktör infüzyonu sırasında ateş, titreme ve ürtikerial deri döküntüleri beklende allerjik reaksiyon görülebilir. Konsantrelerin ambalajı içindeki filtreler kullanıldığında allerji riski azalır, ilk reaksiyonda konsantreyi değiptirmek gerekmez, infüzyondan önce difenhidramin tipindeki bir antihistaminik verilmesi reaksiyonları önler. Antihistaminige rağmen ortaya çıkan reaksiyonda IV steroid verilir. Buna rağmen aynı konsantreye karşı sık sık allerjik reaksiyon oluyorsa bağka bir konsantreye geçilir. Hemofili B'li hastalarda anaflaksi olması inhibitör varlığına işaret edebilir. ORTOPEDYK GEREÇLER Ayak bileğinde artropati olan hemofiliklerin ortezler, bileklikler ve topuk destekleri kullanması ve bileği sık sık saran bağcıklı botlar giymeleri yararlıdır. Pök absorbe eden tabanlıklarda kanama azalır. Hemofili hastalarında kullanılacak ortopedik malzemeler için konu hakkında deneyimi olan ortopedistlerle görülmelidir.