



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu
10.02.2022
Dr. İrem TOMBALOĞLU



Olgu

9 yaşı 9 ay erkek hasta,

Şikayeti: Her iki ayak bileğinde ağrı, şişlik

Öykü

Hemofili A tanılı hastanın 3 gün önce ayak bileklerinde ağrı, şişlik olmuş.

Aile eklem içine kanama olduğunu düşünerek evde damar yoluyla Faktör VIII uygulamış.

Şişlik ve bilek ağrısında gerileme olmaması üzerine tarafımıza başvurdu.

Özgecmiş

7,5 aylıkken , CS ile 1400 gr dünyaya gelmiş. 3 hafta YDYBÜ de yatışı olmuş.

Annede preeklampsi varmış.

Çocukluk aşıları tam.

6 yaş 10 aylıkken pıhtılaşma kusuru tanısı bilinmeden sünnet olmuş. Kanama nedeniyle taze donmuş plazma almış ve hematoloji polikliniğine başvurmuş.

F VIII düzeyi %1 saptanarak orta hemofili A tanısı almış.

Soygeçmiş

Anne : 37 yaşında, sağ-sağlıklı

Baba: 38 yaşında, sağ-sağlıklı

Aralarında Akrabalık yok.

Ailede hemofili öyküsü yok.

1.çocuk: Hastamız

2.çocuk: 6 yaş, Erkek, sağ-sağlıklı

Hemofili tanısı alındığında laboratuvar bulguları

PT: 13,9 san. INR:1,08

aPTT: 68,9 san. ↑

FIX:%68.9

FVIII: %1 ↓

Fibrinojen: 3,8 g/L

İnhibitör (karışım testi) negatif

vWF: %141

Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, bilinci açık.
- Ciltte döküntü yok.
- Boyunda LAP yok, ele gelen kitle yok. OF: Doğal.
- Akciğerler eşit havalanıyor. Ral-ronküs yok.
- Kalp ritmik, S1+ S2+, üfürüm yok. Nabızlar eşit alınıyor.
- Batın rahat, Karaciğer ve dalak ele gelmiyor. Traube açık.
- Genitoüriner sistemde anomali yok.
- Nörolojik- ekstremite sistem muayenesinde refleksler ve kas gücü normal. **Bilateral ayak bilek çapları artmış, sağ ayak bileği: 21 cm, sol ayak bileği 25 cm. Eklem hareketleri ağrılı. Isı artışı yok, kızarıklık yok.**

Görüntüleme



Direkt grafileri

Burkma da
tarifleyen
hastamızın bu
grafilerle kemik
kırığı dışlandı.

Laboratuvar (son başvuru)

WBC (Lökosit) - $12,573 \times 10^3/\mu\text{L}$

NEU (Nötrofil Sayısı) - $7,696 \times 10^3/\mu\text{L}$

LYM (Lenfosit Sayısı) - $1,905 \times 10^3/\mu\text{L}$

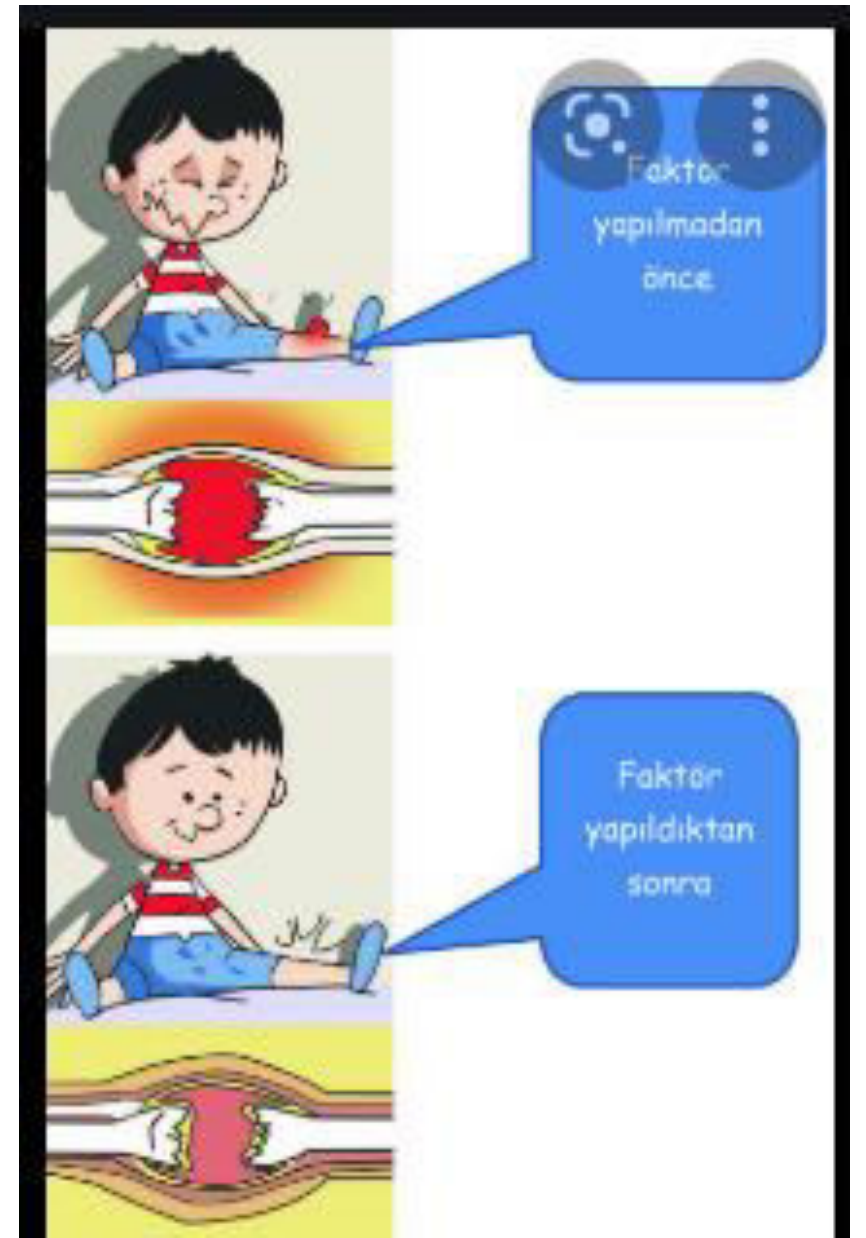
HGB (Hemoglobin) - 13,44 g/dL

PLT (Trombosit) - $276,2 \times 10^3/\mu\text{L}$

CRP - 6,72 mg/L

İzlem

Hastanın vücut ağırlığına göre yeterli doz ve sürede faktör kullanımına rağmen eklem yakınmalarının geçmemesi ve sol dirsek ekleminde de benzer yakınmaları olması üzerine hasta değerlendirildi.



Patolojik bulgular

- Ayak bileklerinde, sol dirsekte ağrı, hareket kısıtlılığı
- Hemofili A tanısını 6 yaşta almış, düzenli profilaksi almıyor, ev tedavisi uygulanmıyor.
- Faktör tedavisine rağmen ağrının devam etmesi

Ön tanı?

Ek tetkik?

Laboratuvar

Test Adı	Sonuç
İnhibitör Titraj (BEDESTA)	64 POZİTİF(+)
İnhibitör Tarama (KARIŞIM)	POZİTİF(+)

Hemofili

- Hemofili, pıhtılaşma faktörlerinden VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, en sık eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalara neden olur.
- Faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak adlandırılır.
- Hemofili A sıklığı Hemofili B'ye göre 5-6 kat daha fazladır.
- Hemofili, X' e bağlı resesif geçiş gösterir, erkekler hasta, kadınlar taşıyıcıdır. Nadiren kadınlar hasta olur.
- Hemofili olgularının %30'u yeni mutasyonlar sonucudur.

Hemophilia

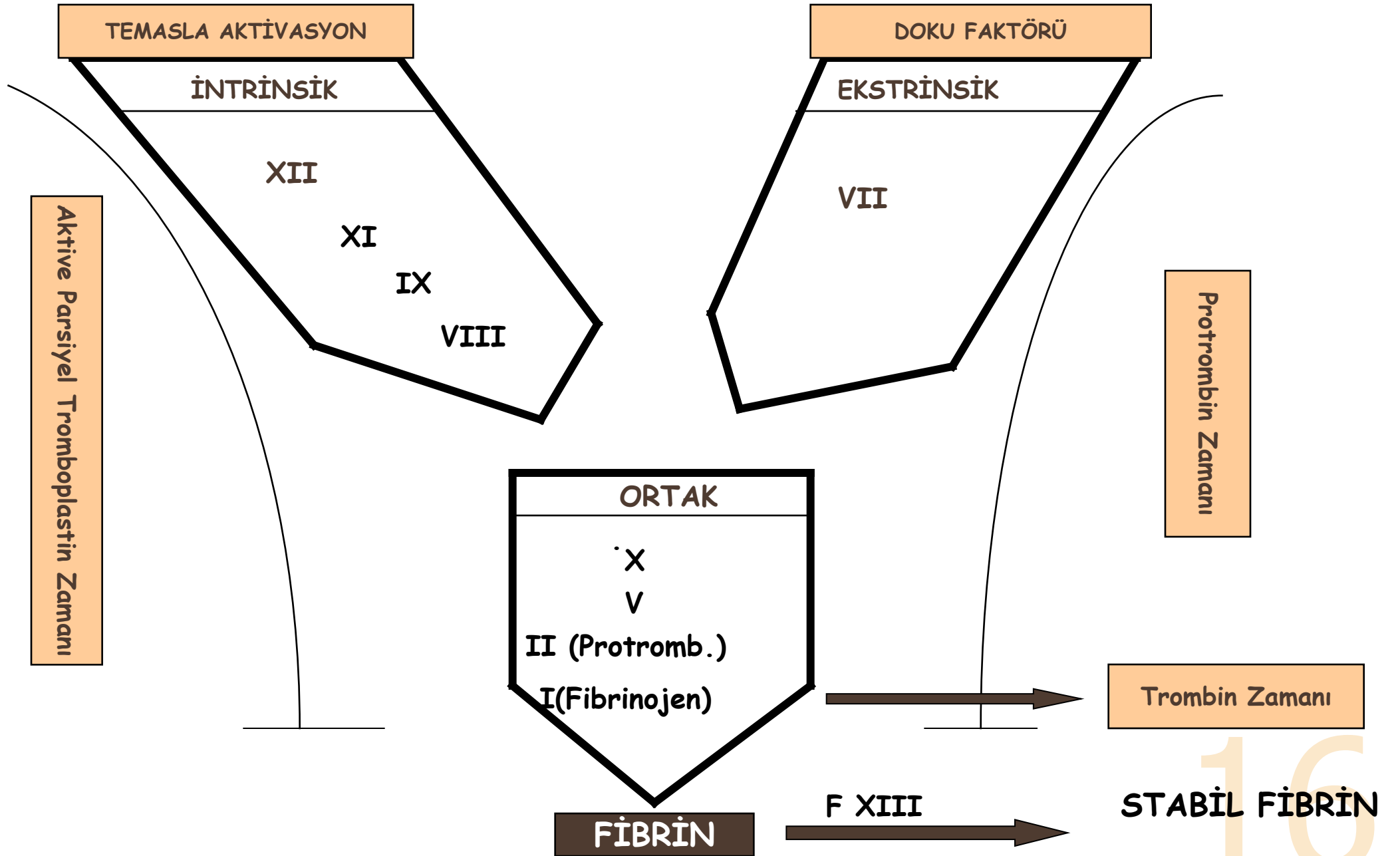
X-linked recessive genetic defects



Hemophilia is an X-linked recessive genetic disorder which is inherited through a genetic defect on an X chromosome. If a woman has the defect on one of her X chromosomes, and the father's X chromosome is normal, there is a 25 percent chance for each pregnancy to produce: an unaffected girl; a girl who carries the defect; an unaffected boy; or a boy with the disorder.

- SOURCE: AllRefer.com (Health)

SEKONDER HEMOSTAZİS



TANI

- Emekleme dönemiyle başlayan kolay ekimoz oluşumu, eklem içi ve kas içinde darbe olmadan bile ortaya çıkan kanamalar
- Cerrahi girişimler, kas içine enjeksiyon, kan alma veya darbe sonrası beklenenden uzun süren kanama öyküsü
- Kanamaların ağırlığı faktör VIII veya IX' un kan düzeyiyle doğrudan ilişkilidir.

Faktör aktivitesi ;

- <%1 olanlar **ağır hemofili**
- %1-5 olanlar **orta hemofili**
- >5 olanlar **hafif hemofili** kliniği gösterirler.

Faktör seviyesine göre kanama dereceleri

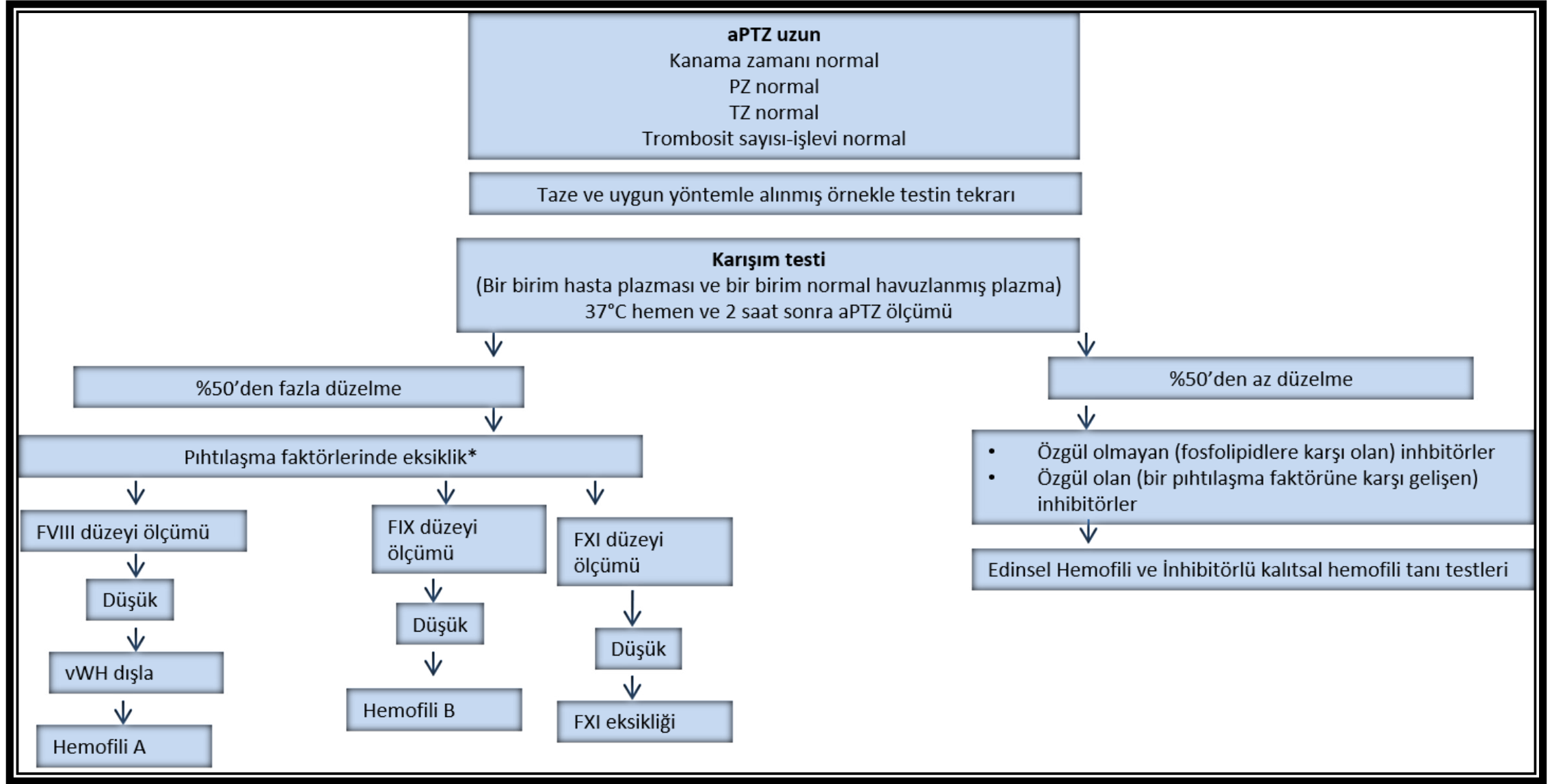
	Faktör seviyesi	Kanama şekli
Ağır	<1 IU/dL (<%1)	Spontan eklem veya kas içine kanamalar
Orta	1-5 IU/dL (%1-5)	Ara sıra spontan kanama, minör travma veya ameliyatlardan sonrası uzun süre kanama
Hafif	5-40 IU/dL (%5-40)	Majör travma veya ameliyatla birlikte şiddetli kanama. Kendiliğinden kanama nadirdir.

Tablo 1.1.2. Hemofilide görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar		
KANAMA BULGULARI		
Kanama yeri-sıklık	Yaşamı tehdit eden kanamalar-sıklık	
Hemartroz-%70-80 Eklemlerdeki kanama sıklığı . Diz-%45 . Dirsek-%30 . Ayak bileği-%15 . Omuz-%3 . El bileği-%3 . Kalça-%2 . Diğer-%2 Kas/yumuşak doku-%10-20 Ağız/dişeti/burun/ Genitoüriner sistem Diğer kanamalar-%5-10	Merkezi sinir sistemi- <%5 Sindirim sistemi Boyun/boğaz Ciddi travma (Üçüncü boşluk kanamaları)	
KRONİK KOMPLİKASYONLAR		
Kas-iskelet	İnhibitör gelişimi	Transfüzyonla ilişkili enfeksiyöz hastalıklar
Kronik hemofilik artropati Kalıcı sakatlıklar, kontraktür Psödotümör Kırıklar	Alloantikör özelliğinde zamana ve sıcaklığa duyarlı inhibitör Tip 1 inhibisyon kinetiği gösterir	HİV Hepatit B virüsü Hepatit C virüsü Hepatit A virüsü Parvovirüs B19 Diğerleri

İnhibitör nedir ?

- Hemofili hastalarında tedavide kullanılan Faktör VIII ve FIX preparatlarına karşı ANTİKOR-ALLOANTİKOR gelişebilir.
- Bu antikorların tedavi için kullanılan FVIII veya FIX proteininin işlevini engellemesi durumuna İNHİBİTÖR denir.
- Görülme sıklığı Hemofili A hastalarında %10-30, Hemofili B hastalarında %3 tür.
- İnhibitör testleri, ideal olarak son faktör uygulamasından en az 72 saat geçtikten sonra yapılmalıdır.

İnhibitör Saptanması-Karışım Testi



İnhibitör gelişimi

- İnhibitör gelişmesi hemofilide en ciddi tedavi komplikasyonudur.
- Kanamaların kontrol altına alınmasını ve tedavisini güçleştirir, tedavi giderlerini yaklaşık 5 kat arttırır.
- İnhibitör gelişimi birçok faktör ile ilişkilendirilir.
- Hastanın **hemofili mutasyonu ve immün sistem yanıtı** ile ilişkilidir ancak bunlar değiştiremeyeceğimiz bireysel özelliklerdir.

Inhibitör gelişimini azaltmak için öneriler

- **PRİMER PROFİLAKSİ:** Çocuğun ilk eklem kanamasından sonra haftada tek doz ile faktör profilaksisinin başlatılması. Takiben haftada 2-3 kez koruyucu faktör uygulanması
- İlk 50 dozda rekombinan faktörler yerine plazma kaynaklı faktörlerin tercih edilmesi
- Erken yaşta zorunlu olmayan cerrahi girişimlerden (port kateter takmak, sünnet) kaçınılarak yoğun faktör kullanılmaması
- Aşı uygulaması öncesi faktör kullanılmaması (kanıta dayalı olmayan öneri)

Inhibitör Testleri Ne Zaman ve Ne Sıklıkta Yapılmalı?

- Ağır hemofili hastalarında 6-12 ay ara ile inhibitör tarama testi yapılması gerekir.
- Ağır hemofili hastalarında ilk 50 faktör uygulamasında risk yüksektir.
- İlk 20 faktör uygulamada her 5 FVIII kullanım günü sonrası tarama yapılması uygun olur.
- 20-50 uygulamada her 10 uygulama gününde inhibitör taranır.
- 150 uygulama günü sonrası inhibitör gelişmesi çok nadirdir. Ancak ciddi travma, cerrahi girişim, enfeksiyonlar sırasındaki yoğun faktör uygulamaları da riskli dönemlerdir.
- Uzun süreli profilaksi alan hastalarda yılda 1 kez yapılacak kontrol yeterlidir.

Inhibitör Testleri Ne Zaman ve Ne Sıklıkta Yapılmalı?

- Tüm planlı cerrahi girişimlerden (diş çekimi ve sünnet dahil) önce
- Ağır kanamalar veya operasyonlar sonrası yani yoğun, uzun süreli FVIII kullanımlarından 7-10 gün sonra
- FVIII tedavisine klinik yanıt alınamadığında

İnhibitörün hastalarda laboratuvar **göstergeleri**;

1.Karışım testinin ve Bedesta testinin pozitif olması(>0.6 BU)

2.Yeterli dozda uygulanan FVIII tedavisine rağmen, aPTZ testinde beklenen kısalmanın gözlenmemesi

3.Hastaya faktör uygulandıktan 30 dakika sonra alınan kanda (toparlanma=recovery) FVIII aktivitesinin yeterince yükselmemesi

İnhibitör düzeyi

<5 BU **düşük** yanıtli inhibitör

> 5 BU/ml oluyorsa **yüksek** yanıtli inhibitör

Inhibitörlü Hastadaki Akut Kanama Ataklarında Hemostazın Sağlanması

1) By-passedici (köprüleyici) ilaçların kullanılması

Bu ilaçlar FVIII veya FIX'a gereksinme göstermeden FXa aktivitesi oluşturduklarından inhibitörlü hastalardaki kanamaların durdurulabilmesi mümkün olmaktadır.

- **Rekombinan aktive FVIIa (Novo-seven)**
- **Aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) (FEIBA)**

Hemofili İzleminde - Genel İlkeler

- Hasta ve aile eğitimi
- Eklem kanamalarının ve sakatlıkların gelişmesini önlemek için ağır hemofili hastalarında ve eklem kanamalarını dikkate alarak bazı orta hemofili hastalarında erken yaşta **profilaksi** başlatılması (Haftada 2-3 kere 25-40 U/kg düzenli faktör uygulanması)
- Hastanın, anne ve babasına ve adolesan olduğunda kendisine damar içine faktör eğitimi vererek hafif kanamaların (eklem, kas içi) **evde tedavisi ve profilaksi uygulaması**

Hemofili İzleminde - Genel İlkeler

- Akut kanamalarda en kısa zamanda (mümkünse 2 saat içinde) faktör uygulanması
- Tüm ciddi kanamaların hastanede tedavi edilmesi.
- Kanama şüphesinde (beyin kanaması, karın içi kanama) görüntülemeler beklemeden tedaviye başlanması
- Tanısı bilinen hastalarda kanamada APTT, Faktör düzeyi gibi testler tekrarlanmaz.
- Uygun dozda faktör verilmesine rağmen kanama kontrol altına alınamaz ise, inhibitör araştırılmalı
- Analjezi için parasetamol güvenli bir seçenektir. Trombosit işlev bozukluğu yapan diğer ilaçların (aspirin, NSAİİ, klopidoğrel gibi) kullanımından kaçınılmalı.
- Aşılar hariç kas içi girişimler yapılmaz, gerekirse damar içine uygulanır.

Klinik İzlem

Hastalar 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir.

Kas-iskelet sistemi klinik skorlarla yıllık, radyolojik skorlar ise endike olduğunda ölçülmelidir.

Faktör kullanımı, inhibitör gelişimi, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi değerlendirilmelidir.

Hastanın aktif yaşamını engellemeyecek şekilde, olabildiğince travmadan uzak kalması sağlanmalıdır.

Düzenli egzersiz önerilmelidir. En uygun egzersiz yürüyüş ve yüzmedir. Futbol ve benzeri sporlar uygun değildir.

Kaynakça

HEMOFİLİ ULUSAL TANI VE TEDAVİ KLAVUZU

TEŞEKKÜRLER