

## HEMOFİLİ: Tedavi ve Çözümlememiş Problemler

*Hematology Reviews and Communications 1.145-178, 1986*  
Yazar: Jeanne M.Lusher'den kısaltılmış özeti

Alper AK  
Semra DÜNDAR

Hemofili tedavisinde son 20 yıldaki pek çok gelişmelere rağmen halâ birçok problem vardır. Viral hepatit (özellikle non-A, non-B hepatit) ve AIDS'in pıhtılaşma faktör konsantreleri ile bulaşması ana sorunlardandır. Bu tür riskleri azaltmak için donör taramalarının geliştirilmesi, Faktör VIII ve IX konsantrelerinin ısı ile muamele edilmesi, HBsAg ve Ab negatif hemofililerin hepatit B aşısı ile aşılması ve hafif veya orta derecede hemofili olanların sentetik bir ajan olan desmopressin asetat ile tedavi edilmesi gibi yollara başvurulmaktadır. Ancak ısı ile muamele edilmiş konsantreler alan hemofililerin çoğu bugün HTLV-III seropozitiflerdir. Diğer önemli bir konu ise şiddetli hemofililerin yaklaşık % 15'inde F VIII'e karşı antikorların oluşmasıdır. Tedavi seçenekleri arasında protrombin kompleks konsantrelerinin, insan veya domuz kaynaklı yüksek doz F VIII'in kullanımı ve immünotoleransı oluşturmak için "Bonn Rejimi'nin kullanımı yer alır. Ancak inhibitörlü hemofililerde kanama epizodlarının tedavisi halâ umut verici olmaktan uzak ve tartışmalıdır. Bu problemin çözümü ile ilgili daha etkili metotlar için araştırma sürmektedir.

### PIHTILAŞMA FAKTÖR KONSANTRERİNİN KULLANIMINDA OPTİMAL DOZ REJİMLERİ

Tartışmalı kalan ana sorunlardan biri çeşitli durumlarda Faktör VIII (veya IX) için optimal dozun ne olduğudur. Erken bir hemartrozda gecikmiş olana göre daha az faktör VIII gerektiği konusunda çoğunluk aynı fikirde olmasına rağmen zararlı olmaksızın hangi dozun yeterli olacağı kesin değildir. Tablo-1 ve 2'de çeşitli durumlar için tavsiye edilmiş dozlar gösterilmiştir.

### AKUT HEMARTROZLAR VE İNTRAMÜSKÜLER KANAMA

Akut hemartroz ve intramüsküler kanamada dozlarda farklı görüşler olmakla birlikte tedaviye derhal

başlamada herkes hemfikirdir. Akut bir hemartrozun derhal tedavi edilmesi, pıhtılaşma faktör dozlarına ihtiyacı azaltacağı gibi, daha önemli olarak eklemi ve kas-iskelet fonksiyonunu korur. "Şüphelendiğin an tedavi et" kuralına uyulmalıdır. Bu şekilde anında tedavi ile (genellikle evde hasta tarafından yapılan), 1960'lı yılların sonlarına dek sık görülen ağrılı gergin eklemlerin görülme sıklığı çok azalmıştır. Bu nedenle eklem aspirasyonuna da nadiren gerek duyulur.

Eğer tek bir eklemi tutan sık tekrarlayan kanamalar oluyorsa tekrar kanama siklusunu kırmak için 2-3 aylık bir süre, FVIII (veya IX) konsantreleri ile güneşirı profilaktik tedaviye almak gerekir.

Erken eklem kanamasında tek doz pıhtılaşma faktörü yeterli olurken, intramüsküler kanamada sıklıkla tekrarlayıcı dozlar gerekir. Kas yumuşayıp ağrı azalana dek dozlar günde 2 defa verilmelidir. Kalça, baldır ve önkol adalesi içine kanamada gözle görülür şişme ve hassasiyet olmasına rağmen iliopsoas adale kanamasında olmaz. İliopsoas adalesi kanaması; kasıkta rahatsızlık hissi, kalça adale kasılması, ekstansiyona direnç olduğunda düşünülmelidir. Bu bulgulara ek olarak kanayan tarafta röntgenografik olarak psoas gölgesinin silinmesi karakteristiktir. Büyük iliopsoas kanamaları anemiye, böbrek ve üreterin yer değiştirmesine ve femoral sinir basısına yol açabilir. Tedavi, 12 saatte bir pıhtılaşma faktörü verilmesi ve birkaç gün istirahat şeklindedir.

### KAFA TRAVMASI

Hemofilili hastada kafa travması acil bir durum olup CT, sken gibi diyagnostik çalışmaları beklemeden pıhtılaşma faktör konsantrelerinin derhal infüzyonu ile tedavi edilmelidir. İntrakranial kanama söz konusu ise % 50 Faktör VIII düzeyini korumak için 15 gün süreli devamlı pıhtılaşma faktör infüzyonu ve bunu takiben günlük ve güneşirı Faktör VIII (veya IX) konsantrresi verilmesi en iyi yöntemdir. Tedavi, iyileşme tam olana dek devam etmelidir. Kranio-

**Tablo - 1**  
**hemofili A — Faktör VIII Tavsiye Edilen Dozları**

Kanama Tipi	Doz		Diğer Tedavi
	F VIII Ünite/kg	Tekrar Dozlar E VIII Ünite/kg	
Akut Hemartroz**			
Erken	10	Nadiren gerekli	Buz tatbiki, yük taşımama, hafif splint faydalı olabilir. Nadiren eklem aspirasyonu
Geç	20	2042 saatte bir	
İntramusküler hemoraji*	20 - 30	20-12 saatte bir Yoğun hemorajilerde günlerce tedavi gerekebilir.	Yük taşımama, iliopsoasta tam yatak istirahati
Hayatı tehdit eden durumlar***	50	8-12 saatte bir veya tercihan 25 Ü/kg bolus dozu takiben 3-4 Ü/kg/saat devamlı infüzyon	25 - 30 Tercihan 254 u/kg bolus tozu takiben 3-4 u/kg /saat devamlı infüzyon "20-25"
İntrakranial hemoraji Majör cerrahi Majör travma Dil veya boyun kanaması Potansiyel hava yolu obstrüksiyonu	20-40	12 saatte bir	
Şiddetli karın ağrıları***	20	20-12 saatte bir	Antifibrinolitik ajan sedasyon. Dişeti kanaması için lokal oralesive gauze tatbiki
Dil ve ağız lascrasyonları***	20	20-12 saatte bir	
Sabit dişlerin çekimi***	20	20-12 saatte bir Komplike olmayan çekimlerde genellikle lüzumlu değil.	Preoperatif 1 gün önce başlayıp 7-10 gün antifibrinolitik ajan tedavisi
Ağrısız spontan gros hematim			Fazla peroral mayi, bazılarında steroid ve/veya PCC kullanılıyor.

\* /siyğa muamele edilmiş ya da viral atenué F VIII'le ilgili.

\*\* *İnfant ve 4 yaş altındaki çocuklarda bazıları viral atenué liyofilize Faktör VIII konsantreleri yerine kryopresipitatları tercih etmektedir. Hafif hemofili A hastalarında liyofilize Faktör VIII.*

\*\*\* *Bu durumlar geniş bir hemofili merkezinde tedavi edilmelidir. İlk olarak başka bir hastanede görülmüş ise hemofili merkezi ile temas kurulup hasta oraya gönderilmelidir.*

miden sonra birçok hafta yoğun replasman tedavisi gerekir. İlk kanama epizodunu takiben bir kaç ay içinde rekürren merkez sinir sistemi kanaması insidansının yüksekliği göz önüne alınarak takibeden bir kaç ayda güneşarı profilaksi tedavisi önerilmektedir.

Hemofilililerin intrakranial kanama ile gelenlerinin % 50'sinden fazlasında travma hikayesi yoktur. Yine dikkat çekilmesi gereken önemli bir nokta, hemofilide en önemli ölüm nedenleri arasında intrakranial kanamanın geldiğidir.

#### CERRAHİ

Hemofildi bir hastada cerrahi girişim hematolog, cerrah, anestezi ve laboratuvar personeli arasında

planlı ve senkronize bir şekilde yürütülmelidir. Preoperatif inhibitör taranması esastır. Pek çok hematolog cerrahiden bir gün önce Faktör VIII test dozu verip, Faktör VIII kullanımı ve yarı ömrünü hesaplayarak daha önce tesbit edilmemiş düşük fitrede inhibitörü tesbit etmeyi tavsiye etmektedir. Hastanın kan grubu A, B veya AB ise spesifik konsantr (ya da düşük düzey izoaglitüninli konsantr) hemolizi önlemek için temin edilmelidir. Cerrahi müdahaleye karar verildiğinde Faktör VIII replasman tedavisi preoperatif 45 dakika önce 40-50 F VIII Ü/kg bolus enjeksiyon dozu ile başlanmalıdır. Takiben devamlı Faktör VIII infüzyonu postoperatif 7-10 güne kadar devam edilmelidir. Devamlı F VIII infüzyonu postoperatif teda-

**Tablo — 2**  
**Hemofili — Tavsiye Edilmiş Dozaj Şeması**

Kanama Tipi	Başlangıç Dozu ve FIX'un Kaynağı* FIX O/kg	Tekrar Dozları ve FIX'un Kaynağı* FIX Ü/kg	Diğer Tedavi
<b>Akut hemartroz**</b>			
Hafif hemofili B	15 (FFP)		
Şiddetli hemofili B (erken dönem)	20 (PCC)		Nadiren gerekli
Şiddetli hemofili B (geç dönem) (ağrı, şişme, hareket kısıtlaması)	30 (PCC)	20-25 (PCC) 12 saatte bir	Buz tatbiki, yük taşımama, nadiren eklem aspirasyonu.
<b>Intramusküler kanama**</b>			
Hafif hemofili B	15 (FFP)	10-15 (FFP) 12 saatte bir	
Şiddetli hemofili B	30-40 (PCC)	30 (PCC) 12 saatte bir (Yoğun kanamada günlerce tedavi gerekebilir.)	Yük taşımama, iliopsoasta tam vatak istirahati
<b>Hayatı tehdit eden durumlar***</b>	50 PPC	20-25 (PCC) 12 saatte bir veya bolus dozun sonrası devamlı infüzyon	AT III konsantresi veya 300 ml FFP AT III kaynağı olarak. Rekonstrik PCC'ye heparin eklenmesi.
<b>Şiddetli karm ağrıları***</b>			
Hafif hemofili B	15 (FFP)	10 (FFP) 12 saatte bir	
Şiddetli hemofili B	40 (PCC)	20 (PCC) 12 saatte bir	
<b>Dil ve ağız laserasyonu***, kalıcı diş çekimi</b>			
Hafif hemofili B	15 (FFP)	10 (FFP) 12 saatte bir	Antifibrinolitik ajan (FACA veya tranexamic asit)
Şiddetli hemofili B	30 (PCC)	20 (PCC) 12 saatte bir Unkomplike çekimlerde lüzumlu olmayabilir.	PCC kesildikten sonra antifibrinolitik ajan başlanır, dişeti kanaması için orahrsive gauze faydalı olabilir.
<b>Ağrısız soptan gross hematüri</b>			Artmış peroral sıvı alımı, bazıları steroid ve PCC kullanıyor.

FFP = Fresh Frozen Plazma; PCC = Protrombin Kompleks Konsantresi

**\*PCC ısı ile muamele edilmiş veya viral atténue PCC non-trombojenik bir FIX konsantresi çıktığında yukardaki durumların çoğunda tercih edilecektir.**

**\*\* İnfanlarda ve 4 yaş altındaki çocuklarda bazıları PCC yerine FFP'yi tercih eder. (Hatta orta şiddette hemofilide bile.)**

**\*\*\* Bu durumlar geniş bir hemofili merkezinde tedavi edilmelidir. Hasta önce başka hastanede görülmüş ise hemofili merkezi ile temasa geçilip oraya nakledilmelidir.**

vide tercih edilen bir tedavi şeklidir. Saatte 3 Ü/kg F VIII infüzyonu genellikle 0.50 Ü/m! (% 50) F VIII düzeyi sağlar. Ancak yeterli düzeyin sağlanıp sağlanmadığını tespit için günlük faktör düzey çalışmaları yapılmalıdır. Protrombin kompleks konsantrelerinin kullanımında (özellikle geniş ortopedik ve cerrahi işlemlerde) potansiyel tromboembolik komplikasyonlar gözönüne alınarak hemofili B'li hastaların operasyonlarından önce özel tedbirler alınmalıdır.

İnhibitörlü bir hemofili hastasında cerrahinin son derece riskli olabileceği yine gözönüne alınmalıdır.

#### HEMATÜRİ

Eğer gross hematüri travma sonucu olmuş ise pıhtılaşma faktör konsantreleri verilmelidir. Ancak genellikle ağrısız gross hematüri spontan olarak ortaya çıkar. Çocuklarda akut glomerulonefritte olduğu gibi ağrısız gross hematüri yapabilecek diğer muhtemel

sebepler araştırılmalı ve başka bir sebep bulunamazsa herhangi bir spesifik tedavi yapılmamalıdır. Bu hastalara normal aktivitelerine devam etmeleri ve hematüri durana dek (genellikle 2-7 günde) fazla, suş<sup>^</sup>, içmeleri önerilir. Eğer hematüri 7 günden fazla devam ederse bir ya da iki doz pıhtılaşma faktör konsantresi denebilir, ancak antifibrinolitik ajanlar pıhtılarla ureteropelvik obstrüksiyona yol açabileceğinden kullanılmamalıdır. Bazılarında ağrısız gross hematüri tedavisi için steroid tavsiye edilmişse de, bu tedavinin hiç tedavi yapmadan izlemeye bir üstünlüğü henüz gösterilememiştir.

### **PIHTILAŞMA FAKTÖR KONSANTRELERİ İLE VİRAL AJANLARIN POTANSİYEL GEÇİŞİ**

#### **HEPATİT**

Hepatit bulaşması yıllarca önemli konulardan biri olmuştur. Özellikle F VIII ve F IX konsantreleri kullanıldığında bu risk daha fazladır. Her ürün 22500 donörden alınan plazmaları içerir. Tüm donör plazmaların hepatit B yüzey antijeni testlerinin yapılmasına rağmen hemofilili hastaların büyük çoğunluğunun hepatitis B, non A, non B hepatiti olduğu ve çoğunun SGPT düzeylerinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.

#### **AİDS RİSKİ**

1981'den beri Amerika Birleşik Devletleri'nde pıhtılaşma faktör konsantreleri alan 90 üzerinde hastada AIDS gelişmiştir.

1984'e kadar çeşitli U.S hemofili merkezlerinde yapılan çalışmalar liyofilize konsantrelerle tedavi edilmiş hemofili A'lı hastaların çoğunluğunda (% 90) HTLV-III seropozitifliği göstermiştir. HTLV-III antikor pozitifliğinin prognostik önemi bilinmemektedir. Bu antikor pozitif hastaların bazıları şimdi bağışık olabilir, bir kısmı tam AIDS tablosu geliştirebilir, yine bazıları ise ömür boyu virüs taşıyıcısı olabilir.

1983-84'te bir grup araştırmacı hemofilili hastaların eşleri üzerinde çalışma yapmış, hemofilili erkekler HTLV-III seropozitif olmasına rağmen hiçbirinin eşi seropozitif bulunmamıştır. Ancak bazı eşlerin periler kan lenfositlerinden HTLV-III virüsü kültürü yapılması, virüsün heteroseksüel temas ile bulaşma ihtimalini düşündürmüştür. Şimdiye dek başka hiç bir risk grubunda olmayan 2 hemofilili hasta eşi ve 2 hemofilili hastanın bebeğinde AIDS gelişmiştir. HTLV-III tükrükten de üretilmiş, ancak AIDS'in bu yolla iletilmesine dair bir delil gösterilememiştir.

#### **KRYÜPRESİPİTATLAR**

Kryopresipitatlar hepatit bulaştırıcılığı yönünden daha az riskli görünmektedir. Aynı donörden alınan

kryopresipitatlar depolanarak, pek çok kişiden plazmaya maruz kalma riski azaltılabilir. Ancak sadece kryopresipitatlar ile tedavi edilmiş hemofilili serisinde halâ yüksek oranda hepatit riski vardır. Bu hemofilililerin % 40'mda HTLV-III seropozitifliği bulunmuştur. Kryopresipitatu alan grupta yüksek HTLV-III seropozitiflik insidansı bulunması, 3 hastada AIDS gelişmesi ve 1984-85 yıllarında HTLV-III'ün ısıya hassas olduğuna dair bilgilerin toplanması, pek çok kişiyi kryopresipitat yerine ısı ile muamele edilmiş liyofilize faktör konsantreleri ile tedaviye dönmeye zorlamıştır.

#### **HEPATİT B AŞISI**

Hepatit ve sekelinin insidansını azaltmak için diğer bir yaklaşım hepatit B aşısının kullanımınıdır. Tüm yeni tanı konmuş hemofilili ve HBs (→) eski hemofilililere aşı yapılmalıdır. İlk zamanlarda hepatit B aşısının AIDS bulaştırdığına dair şüpheler olmasına rağmen bugün tamamen emin olduğu anlaşılmıştır.

#### **VİRAL ATENUÉ LİYOFİLİZE KONSANTRELER**

AİDS virüsü; HTLV-III'ün İdentifikasyonundan sonra virüsü inaktive etme yöntemleri araştırılmış ve diğer retroviruslar gibi HTLV-III'ün de son derece ısıya hassas olduğu, 60 üzerinde birkaç saat ısıtmakla öldüğü gösterilmiştir. New York Kan Merkezinde alternatif bir yöntem olarak da çözücü deterjan karışımı ile virüsün zarfım bozarak etkisizleştirme yöntemi geliştirilmiştir.

Hem kuru ısı, hem de buhar muamelesi HTLV-III virüsü öldürür. Bu şekilde hazırlanmış konsantreler AIDS bulaştırmadığı halde non A, non B hepatit riskini azalttığı ya da önlediğine dair yeterli delil yoktur. Bu bilgi ışığında ve 1984-85 yıllarında hemofilililer arasında AIDS vakalarındaki artım gözönüne alınarak ısı ile muamele edilmiş (ya da viral atenué) konsantreler bugün için tüm şiddetle hemofilililer için tavsiye edilen tedavi yöntemidir. Genel popülasyonda AIDS insidansının düşük olduğu bölgelerde kryopresipitat kabul edilebilir bir alternatiftir. Ancak AIDS vakalarının her yıl 2 misline çıkarak artması, Amerika'da 9 Eylül 1985'te 13.000'in üzerinde AIDS vakasının tesbit edilmiş olması, tüm donörlerden HTLV-III testi yapılmasına rağmen, çoğu hematologun artık kryopresipitat yerine ısı ile muamele edilmiş konsantreleri tavsiye etmesine neden olmuştur. Isı ile muamele edilmiş konsantrelerin potansiyel fadyaları yanında F VIII ve FIX'a karşı antikor oluşum insidansının artmış olması gibi olumsuz etkileri ihtimali de vardır. Isı muamelesi F VIII ve FIX molekülünün yapısını değiştirerek daha antijenik hale gelmesine yol açar. Isı ile muamele edilmiş F VIII konsantrelerinin 1981'den beri kullanımına rağmen henüz artmış oranda antikor gelişimi ve başka yan etkiye dair kesin kanıtlanmış bir veri yoktur.

## ALTERNATİF TEDAVİ ŞEKİLLERİ

### DESMOPRESSİN ASETAT

Şiddetli veya orta derecede şiddetli hemofili A vakalarında kan ürünleri ile tedavi gerekli iken hafif hemofili A'lılarda (FVIIIC değerleri 0.08/ml'den büyük olan) alternatif tedavi şekilleri de önerilmiştir. Desmopressin asetat (1, deamino 8darginin vazopressin, DDAVP: ADH'nın sentetik analogu) verildiğinde sağlıklı kişilerde plazminojen aktivatörü ve F VIII sisteminin tüm komponentlerinde geçici bir artma olmaktadır. Bu durum hafif veya orta dereceli hemofili A ve klasik Von Willebrand'h hastalarda olmaktadır. VWD'in tüm subtipleri desmopressinden fayda görmez, bu nedenle VWD'da hasta seçimi daha zordur. Ancak hemofilililerde kişinin sadece F VIII: C düzeyine bakarak hasta seçilebilir. Tek bir i.v. 0.3 /1g/kg DDAVP dozunu takiben F VIII: C düzeyinde 2-8 kat; (ortalama 3 kat) artış beklenir. Bir dozda bir şahsın F VIII: C düzeyinde 5 kat bir artış olursa başka bir seferde yine aynı doz verildiğinde o kat artış olur. İlacın santral yoldan etki ederek, merkezi sinir sisteminde, F VIII'in depo yerlerinden salınımını sağlayacak ikinci bir messenger salgılatığı sanılmaktadır. DDAVP'nin zedelenmiş damar duvarına direkt etki ile artmış platelet adezyonu ve platelet yayılımına yol açtığına dair deliller de vardır. Desmopressinin i.v. dozunu takiben 30-60 dakikada F VIII: C'deki yükselme pik yapar ve 8-10 saatte yarısı kaybolur. Cerrahi girişim planlandığında F VIII: C'deki maksimal yükselme zamanı hesaba katılmalıdır. Preoperatif 45 dakika önce desmopressin 0.3 mg/kg verilmeli, takiben 12-24 saat aralarla idame dozları verilmelidir. Ancak sık tekrar dozlar verildiğinde pek çok hastada azalmış cevap çıkması söz konusudur. Taşiflaksi olarak nitelenen bu durum F VIII depolarının geçici olarak boşalmasına bağlıdır.

Hemofili A ve bazı tip VWD'lilere ek olarak, F VIII: C düzeyleri % 10-30 arasında olan hemofili A taşıyıcıları da desmopressin tedavisi için ideal adaylardır. Desmopressin intranasal olarak da verilebilir. Ancak intranasal verildiğinde F VIII cevabı i.v. verilise göre daha düşük ve tahmini düzeyde olur. Ayrıca mevcut intranasal form ilaç fazlaca dilüe olduğundan 2 ml veya daha fazla intranasal yolla verilmesi gerekir ki çoğu yutulur. Daha konsantre bir intranasal préparat yapılmadıkça intranasal tatbik tavsiye edilmez.

### DANAZOL

Orta şiddette hemofili A ve B'li şahıslarda günlük atténue, androjenik steroid; danazol verilmesinin F VIII: C ve F IX: C düzeyinde kalıcı bir yükselmeye yol açtığı gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar danazole bağlı, karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme ve yaygın kaşıntı gibi yan etkiler rapor etmişlerdir.

## ANTİFİBRİNOLİTİK İLAÇLAR İLE YARDIMCI TEDAVİ

Epsilon aminokaproik asit ve tranexamic asit antifibrinolitik ajanlar olup plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek etki ederler. Bu ilaçlar önceden oluşmuş pıhtının lizisi önlenmek istendiğinde kan ürünleri ya da desmopressine ek olarak kullanılırlar. Bu antifibrinolitik ilaçların kullanımında ana indikasyon oral kaviteye kanama durumlarıdır (örneğin, diş çekimleri, tonsillektomi, dil ya da ağız laserasyonları). Bu durumlarda 75-100 mg/kg epsilonaminocaproik asit 5 saatte bir, ya da 25 mg/kg tranexamic asit 6 saatte bir eklenir ise F VIII replasman ihtiyacı azaltılabilir. Oral cerrahi girişimlerde ilaca cerrahi öncesi başlanıp postoperatif 7-10 gün devam edilmesi tavsiye edilir.

Teorik olarak protrombin kompleks konsantresi (PKK) ile birlikte antifibrinolitik ilaç verilmesi trombojenesis riskini artırdığından tavsiye edilmez. Ancak PKK ve antifibrinolitik ilaç 6 saat arayla verildiğinde ve hastada injüri ya da ortopedik cerrahi işlem olmaksızın oral kavitede kanama varsa bu risk minimaldir.

Desmopressin infüzyonunu takiben plazminojen aktivatör salınımı gözönüne alınarak, desmopressinin ilk dozundan sonra tek doz bir antifibrinolitik ajan verilmesi tavsiye edilmiştir.

## PLATELET DİSFONKSİYONUNA YOL AÇABİLECEK İLAÇLARDAN KAÇINMA

Hemofilide eklem ve yumuşak doku kanaması çok ağrılıdır. Ağrı için aspirin ya da benzeri ilaç alındığında kanama eğilimi daha da artar. Bu nedenle hemofildi ve kanama bozukluğu olan hastalarda aspirinden kaçınılmalıdır. Ağrı ve ateş için aspirine alternatif olarak asetaminofen tavsiye edilir.

Platelet fonksiyonunu bozan diğer ilaçlar fenotiazinler, antihistaminler ve indometazin, motrin gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır.

Eklem yüzlerinde erozyonu olan ya da diğer kronik eklem hasarı olan şahıslarda kronik artritlik ağrı olabilir. Bu ağrıyı, bazan eklem içine kanamaya bağlı ağrıdan ayırmak güçtür. Ancak bu tip ağrılar genellikle sabah kalkıldığında olur, günlük aktivite ile azalır. Eklem şişmesi eşlik etmez, pıhtılaşma faktör konsantrisine cevap vermez. Bazı durumlarda artritlik ağrı İndometacin ya da motrin gibi ilaçlarla (bu ilaçların yan etkilerine rağmen) tedaviyi gerektirebilir.

## KLONLU DNA'DAN YAPILAN FAKTÖR VIII VE IX

1984 yılında DNA'nın F VIII-C için klonlanması ve klonlanmış DNA memeli hücre serilerinde F VIII: C üretmesi konusunda çalışmalar rapor edilmiştir. Ancak bu başarının pazarlanabilir ürün yapılacak düzeye

gelmesi için henüz zamana ihtiyaç vardır. F VIII-C'nin ekspresyonu çok düşük olup, daha etkili vektör ya da konak hücre sistemleri geliştirilmesi zorunluluğu vardır. Geniş hücre kültürü ve pürifikasyon metotları da geliştirilmelidir. Tahminlere göre 1987-88'den sonra klonlat F VIII'lerin üretilmesi mümkün olacaktır. F IX un da başarıyla bir şekilde klonlanmış olmasına rağmen F IX için pazarın daha az olması ve fraksiyone plazmadan yeterli F IX temini mümkün olduğundan F IX'un bu yolla geliştirilmesi için yeterli ticari ilgi doğmamıştır.

#### PROTROMBİN KOMPLEKS KONSANTRELERİ (PKK) ve TROMBOJENESİS RİSKİ

Vitamin K'ye bağımlı pıhtılaşma faktörlerini (2, 7, 9, 10) ve protein C içeren protrombin kompleks konsantreleri hemofili B tedavisinin esasını oluşturur. F VIII konsantrelerinde olduğu gibi protrombin kompleks konsantrelerinde de AIDS ve hepatit bulaşma riski vardır. Isıyla muamele edilmiş PKK'ler mevcut olup, şiddetli hemofili hastalarda kullanılmaktadır. PKK'nın F VIII konsantrelerinden farklı olarak mevcut olan potansiyel bir komplikasyon riski de ciddi tromboembolik olayların gelişebilme olasılığıdır. Tüm PKK'leri bazı aktive pıhtılaşma faktörlerini (IXa, Xa, vb.) değişik düzeyde içerir. İnfüze edildiğinde PKK bazan alıcıda DK ve/veya tromboembolizme neden olur. Bu risk crush injury, yoğun travma ya da ortopedik cerrahi işlemlere maruz kalmış immobil, fazlaca PKK almış hastalarda en fazladır. Trombojenesis. önemli karaciğer hastalığı olan kişilerde, suboptimal düzeyde anitrombin-III sentezi ve pıhtılaşma ara ürünlerinin dolaşımdan azalmış olarak temizlenmesi nedeniyle yine fazladır.

Ortopedik cerrahi işlemlerde cerrahi günü anti-trombin-III kaynağı olarak bir ya da iki ünite taze donmuş plazma verilmesi tavsiye edilmektedir. Bu önlemler ve potansiyel komplikasyondan haberdar olma ile PKK kullanımını takiben gelişen DIC ve tromboembolik olaylar azalacaktır.

#### FAKTÖR IX

Amerikan Kızılhaç Teşkilatında diğer faktörleri içermeyen sadece F IX konsantresi hazırlamada özel bir metot geliştirilmiştir. F IX, PKK'ye göre daha az trombojeniktir. F IX henüz rutin kullanıma girmemiştir. Bu ürün kullanıma girdiğinde hemofili B'li hastalarda PKK'nin yerini alacaktır.

#### ANTİKOR GELİŞMİŞ HEMOFİLİLİ HASTALAR

Hemofili A'lıların % 10-15'inde, hemofili B'lilerin % 1-2'sinde F VIII'e karşı inhibitörler gelişir. Bu tür hastaların tedavisi halâ problem teşkil etmektedir.

F VIII inhibitörlerinin büyük kısmı % 1'den az F VIU aktivitesi olan şiddetli hemofililerde gelişir.

Bu inhibitörler IgG tabiatında olup, çoğunluğu kappa hafif zincirli monoklonal antikorlardır. F VIII Inhibitorien, spesifik olarak F VIII prokoagülan aktivitesine etki ederler, F VIII sisteminin diğer aktivitesine. Von Willebrand faktör aktivitesi gibi, fazla etki etmezler. Bir dereceye kadar tür spesifikliği söz konusu olup, insan FVIII'i diğer türlerin (sığır veya domuz) F VIII'ine göre daha çok nötralize edilir. F VIII'e inhibitor gelişmesi F VIII ile temas sonucu olmaktadır. Ancak antikor gelişmeden önce ne kadar F VIII'e maruz kalınacağı tamamen değişkendir. Bazı hemofililerde 8-10 günde inhibitor oluşurken, bazılarında yıllar sonra, birkaç yüz F VIII infüzyonundan sonra oluşur. İnhibitörlerin 1/3'ü 5 yaşa dek, 2/3 u de 20 yaşa dek tesbit edilir, inhibitor gelişmesinde genetik faktörlerin rolü olmakla birlikte neden bazı hemofililerde oluşup, çoğunluğunda oluşmadığı tam açıklanmış değildir.

#### İNİHİTÖRLÜ Hİ MOİ FİLİLERİN TEDAVİSİ

inhibitor varlığı kanama sıklığını artırmamakla birlikte, kanama olduğunda tedaviyi çok güçleştirir. Bu tür hastalarda değişik tedaviler denenmiştir. Tedavinin seçimi, kanama epizodunun tabiatı ve şiddetine, hastanın yüksek ya da düşük titreli cevap verici oluşuna, mevcut inhibitor konsantrasyonuna, mevcut olanak ve personele göre değişir.

#### 1- İNSAN F VIII KONSANTRELERİ KULLANIMI

Hastanın inhibitor konsantrasyonu 10 Bethesda Ünitesinden az (ya da bu düzeye plazmaferez ile indirilebiliyor ise) bu yöntem etkili olur. F VIII yüksek dozda verilmelidir. 5000 U F VIII bolus dozu olarak verilir, takriben saatte 500-1000 Ü sabit infüzyon yapılır. Daha sonraki dozlar hastanın F VIII düzeyine göre ayarlanır. Tedavi başlamasından 2-3 saat sonra hastanın plazmasında F VIII tesbit edilemezse daha fazla tedaviye devam etmenin yararı yoktur. Bu tür bir tedavi çok büyük olmayan kanamalar dışında kullanılmaz. Çünkü F VIII kullanımı, F VIII inhibitor konsantrasyonunda aşırı bir yükselmeye yol açar ve bunun bazal düzeye dönmesi haftalar ve aylar alır.

#### 2- DOMUZ F VIII KONSANTRELERİ

F VIII inhibitörleri domuz F VIII'i çapraz reaksiyon vermeyen hastaların ciddi kanama epizodlarının tedavisinde domuz F VIII konsantrelerinin yeri vardır. Eski domuz F VIII konsantreleri yan etkileri nedeniyle 1960 11 yıllarda terkedilmişti. Yeni domuz F VIII preparatları daha az yan etkiye sahiptir. Allerjik ve anamnestik reaksiyonlar olabilmesine rağmen genellikle iyi tolere edilir, ilk dozdan sonra 100 mgm hidrokortizon vererek yan etkiler minimale indirilir. Domuz Faktör VIII konsantresi (ticari ismi: Hyate C) nin başlama dozu 50-100 U/kg olup, idame dozları

hastanın cevabına göre ayarlanır. Hyate C, İngiltere ve Avrupa'da yaygın olarak kullanılmakta, Amerika'da ise inceleme aşamasındadır.

### 3- F VIII VE FIX İNHİBİTÖRLERİNİ SUPRESE ETME VEYA ORTADAN KALDIRMA

1960-70 yıllarında bir dizi immünosupressif ajan değişik fakat genelde suboptimal sonuçlarla kullanılmıştır. Hemofilili olmayanlardaki akkiz inhibitörler, kortikosteroidlerle ya da siklofosfamidin F VIII ile verilmesi halinde suprese edilebildiği halde hemofilililerde bu olmaz. İmmünosupresif tedaviye cevap; inhibitörün titresi ve ne kadar süredir mevcut olduğuna, inhibitor gelişmesi ile immünosupressif tedavi arasındaki süre içinde ne kadar F VIII'e maruz kaldığına bağlıdır. Bu tedaviye yeni tanı konmuş, fazla F VIII almamış düşük titrede inhibitörü olanlar cevap verir.

### 4- İNDÜKLENMİŞ İMMÜNOTOLERANS

Bazı hemofilililerde sık masif F VIII infüzyonu yapılarak immünotolerans indüklenebilir. "Bonn Re-

jimi"nde uzun süreli yüksek doz F VIII replasmanı birlikte F IX konsantresi de verilerek yapılır. Bu şekilde tedavi edilen hastaların çoğunda inhibitörün tamamen kaybolduğu gösterilmiştir. Ancak bunu başarmak için 24 ay gibi uzun bir süre yoğun F VIII tedavisi gereklidir. Bu tür bir yaklaşım hem çok masraflı hem de hasta için külfet vericidir.

### 5- İNTRAVENÖZ GAMAGLOBULİN

1984'te Nilsson ve arkadaşları çabucak fakat geçici olarak inhibitor konsantrasyonunu düşürecek yeni bir metot tarif etmişlerdir. Bu metotta stafilkokkal protein A ile bağlı sefaroze içeren bir sütundan hasta kanının ekstrakorporeal sirkülasyonu söz konusudur. Protein A, insan IgG'sinin Fc ucunu bağlar ve inhibitörü kandan uzaklaştırır. Ancak diğer faydalı IgG'ler de bağlanıp uzaklaştırıldığından işlemin sonunda kaybedilen IgG'ler geri verilir. İlginç Olarak i.v. Ig infüzyonunun, F VIII veya IX inhibitörünün oluşmasını geciktirdiği gözlenmiştir. İlk ekstrakorporeal adsorpsiyon yapılmadan i.v. Ig verildiğinde bunun FIX inhibitörünü suprese ettiği saptanmıştır.