

Az Görülen Kanama Bozuklukları

Kaan KAVAKLI

Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Hemofili-A ve Hemofili-B ile von Willebrand hastalığı (vWH) toplumda en sık karşılaşılan faktör eksiklikleri olup geriye kalan faktör eksiklikleri “az rastlanan faktör eksiklikleri” olarak değerlendirilebilir. Hemostaz mekanizmasının trombosit fazında da az görülen bazı hastalıklar da olmakla birlikte bu konuşmada sadece koagülasyon sisteminde az görülen doğumsal faktör eksiklikleri üzerinde durulacaktır.

Az rastlanan faktör eksikliklerinin tamamı otozomal-resesif geçiş özelliği gösterdiğinden hemofili hastalarının tersine hem kız hem erkek çocuklarda görülebilir. Klinik kanama bulguları ise sadece homozigot veya “double-heterozigot” olan hastalarda görülür. Bu nedenle akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde batı ülkelerine oranla çok daha fazla nadir görülen faktör eksikliği olgusu ile karşılaşabiliriz. Hemofili-A ve Hemofili-B'nin sıklığı sırasıyla 10.000'de 1 ve 50.000'de 1 dir. Buna karşın az görülen faktör

eksikliklerinin sıklığı ise ortalama olarak milyonda 1 olarak tanımlanabilir. Bu rakamın 2 istisnası vardır. Protrombin eksikliği 2 milyonda 1, FVII eksikliği ise 500.000'de 1 rastlanır. FXI eksikliği ise genelde çok nadir olmakla birlikte Musevi toplumunda hemofili B kadar sık görülebilir. Ancak hasta sayısı olarak bakıldığında Hematoloji merkezlerinde de genellikle az rastlanan faktör eksikliklerinin tamamının toplamı ancak hemofili-B hastası sayısı kadardır. Sağlık Bakanlığına hemofili karnesi için başvuran hastaların sayısı değerlendirildiğinde söz konusu hasta grubunun ülkemizde de oldukça az rastlandığı anlaşılmaktadır (Tablo.1).

Az rastlanan faktör eksikliklerinde ortak kanama bulguları değerlendirdiğinde ağır faktör eksikliği bile olsa orta veya hafif kanama kliniği olması dikkati çeker. Ancak bazı ağır faktör eksikliklerinde (FVII gibi) erken bebeklik döneminde ciddi beyin kanamaları karşımıza çıkabilir.

Tablo 1. Az görülen faktör eksikliklerinde epidemiyolojik ve genetik veriler

Hastalık	Sıklık	Olgu sayısı*	Ülkemizdeki olgular**	Kromozom
Afibrinojenemi	1/ 1milyon	300	18	4
FII eksikliği	1/ 2 milyon	50	3	11
FV eksikliği	1/ 1 milyon	200	6	1
Kombine FV+VIII	1/ 1 milyon	50	22	18
FVII eksikliği	1/ 500.000	500	101	13
Faktör X eksikliği	1/ 1milyon	200	47	13
FXIII eksikliği	1/ 1 milyon	100	3	6 ve 1

* Dünyada tanımlanan olgu sayısı ** Ülkemizde hemofili karnesi alan hasta sayısı (2007)

Takip ve tedavisi hemofili hastalarına göre çok daha kolaydır. Bunun nedeni öncelikle en ağır hastalarda bile ciddi kanamalara nadiren rastlanmasıdır. FVII dışındaki diğer faktör eksikliklerinde faktör yarı ömürleri oldukça uzun olduğundan tedavide kullanılan ürünlerle kolayca hemostaz sağlanır. Olguların hemen hemen tamamında TDP ile acil kanamaların durdurulabilmesi tedavi maliyeti açısından önem taşır.

AFİBRİNOJENEMİ

Olguların çoğunda fibrinojen ölçülemeyecek kadar düşüktür. Bu hastalarda PZ ve aPTZ testi de uzamış olarak bulunabilir. Hipofibrinojenemi olarak adlandırılan hafif formunda ise 20-50 mg. arasında fibrinojen dikkati çeker. Tanı için fibrinojen aktivitesi bakılması yeterli olmakla birlikte disfibrinojenemi formunun ayırt edilebilmesi için fibrinojen antijeninin de ölçülmesi gerekir.

Afibrinojenemili olgularda bile uzun yıllar kanama bulgusu ortaya çıkmayabilir. En sık görülen kanama bulguları göbük kordonunda kanama, santral sinir sistemi kanamaları, epistaksis, menoraji ve oral kavite kanamalarıdır. Ancak hemartroz ve kas içi hematomu tanımlanan olgular da mevcuttur.

Kanamaların durdurulması için fibrinojen miktarının >50 mg. olması yeterlidir. Tedavi olarak piyasada mevcut olan Fibrinojen konsantresi (Haemocomplettan / Behring - Farmatek) kullanılabilir. Temin edilemediği durumlarda Taze Donmuş Plazma (TDP) uygulanabilir. Fibrinojenin yarı ömrü 3 gün olduğundan kanamanın ciddiyetine göre tedavi sürdürülebilir.

PROTROMBİN (F II) EKSİKLİĞİ

Tüm dünyada en nadir rastlanan doğumsal faktör eksikliğidir. Sağlık bakanlığı kayıtlarına göre ülkemizde hemofili karnesi çıkartan sadece 3 hasta vardır.

Bu hastalarda PZ ve aPTZ uzamış olarak bulunur. Diğer K-vit bağımlı faktörlerin eksik olmadığı gösterilmesiyle tanı konur. Tedavide piyasada mevcut olan PCC konsantresi (Kaskadil / LFB / Erkim) kullanılabilir. Temin edilemediği ciddi kanamalarda FEIBA (Baxter-Eczacıbaşı) denenebilir. Ancak TDP de tedavide rahatlıkla kullanılabilir. FII yarı ömrü 3 gün olduğundan ağır olmayan kanamaların tedavisi kolaydır.

FAKTÖR V EKSİKLİĞİ

Faktör V hepatositler yanı sıra megakaryositlerden de salınabilir. Bu nedenle hastaların yaklaşık 3 de 1'inde kanama zamanı uzunluğu görülebilir.

En sık rastlanan kanama bulguları epistaksis, oral kavite kanamaları, menoraji ve kas hematomlarıdır. Laboratuvarında PZ ve aPTZ testleri uzamıştır. Ortak yoldaki diğer faktörlerin (FI, FII, FX) de normal düzeyde olduğunun gösterilmesi gerekir.

Tedavide tek seçenek TDP'dir. FV yarı ömrünün 36 saat olduğu hesaba katıldığında operasyona alınacak hastalara operasyon öncesi bir doz TDP verilmesinin yeteceği açıktır.

KOMBİNE FAKTÖR V VE FAKTÖR VIII EKSİKLİĞİ

Grubun en ilginç hastalıklarından biridir. Buradaki fizyopatoloji her 2 faktörün ayrı ayrı eksikliğinin bir hastada ortaya çıkması değildir. Hastalardaki genetik bozukluk hücre içi FV ve FVIII transportundan sorumlu olan mekanizmadır. 18. kromozomda yer alan ERGIC-53 geninin incelenmesi kesin tanı için gereklidir.

Kanama kliniği olarak epistaksis, menoraji ve diş çekimi sonrası kanama ön plandadır. Söz konusu problem nedeniyle hastalarda FV ve FVIII düzeyi % 5-20 düzeyinde düşüktür. Hem PZ hem aPTZ uzamış olarak bulunur. Bu nedenle ortak yol defekti olarak düşünülen tüm hastalarda kombine eksiklik de akılda tutulmalıdır.

Ülkemizde de söz konusu hastalar tanımlanmıştır. Tedavide TDP kullanılır. FVIII düzeyinin çok düşük olduğu hastalarda FVIII konsantreleri de denenebilir.

FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ

“En sık” rastlanan nadir faktör eksikliğidir. FVII genindeki farklı mutasyonlar ile ortaya çıkar. Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 101 hasta FVII eksikliği nedeniyle hemofili karnesine sahiptir.

Faktör VII düzeyi her zaman hastadaki kanama kliniğini yansıtmaz. Ancak FVII düzeyi <%10 olan hastalarda erken bebeklik döneminde fatal beyin kanamaları görülebilir. Bu hastaların profilaktik tedaviye alınmaları önerilir. En sık rastlanan klinik kanama bulguları menoraji ve epistaksistir. Ayrıca hemartroz ve hematomlar da nadir olmayarak izlenebilir.

Bu grup içerisinde yarı ömrü en kısa olan faktör FVII olup bu süre yaklaşık 3-6 saattir. Bu nedenle tedavide TDP kullanıldığında bu durumu hesaba katmak gerekir. Tedavide ilk tercih edilecek ilaç rekombinant FVIIa (NovoSeven / NovoNordisk) olup hem tedavide hem koruma amaçlı kullanılabilir. Ancak FVII eksikliği hastalarındaki uygulama dozu inhibitörlü hemofili hastalarına göre oldukça düşüktür. 20-40 mcg/kg lık dozun 3-6 saatlik aralarla 2-3 doz uygulanması genellikle tedavi için yeterlidir.

FAKTÖR X EKSİKLİĞİ

En sık rastlanan klinik kanama bulguları epistaksis, menoraji ve hemaartroz ile hematomlardır. GIS kanaması ve hematüri tanımlanan hastalar da vardır. Laboratuvarında PZ ve aPTZ uzun bulunur. Ancak kesin tanı için FX aktivitesi düşük iken diğer ortak yol faktörleri normal düzeyde bulunmalıdır.

Tedavi için ilk önerilecek seçenek PCC (Kaskadil / LFB) olmalıdır. Temin edilemediği ciddi kanamalarda FEIBA da kullanılabilir. Ağır olmayan kanamalarda TDP de tedavi edici özelliğindedir. FX yarı ömrü 40 saat olduğundan tek doz tedaviler yeterli olacaktır.

FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ

Hemofili C hastalığı olarak da bilinen bu faktör eksikliği ülkemizde oldukça nadirdir. Ancak Musevi toplumlarında hemofili B den daha sık görülen bir hastalıktır.

En sık rastlanan klinik bulgular mukozal yüzey kanamaları (ağız içi ve burun kanamaları, menoraji, GIS kanaması gibi). Laboratuvar olarak PZ normal iken aPTZ uzamıştır. Bu durumda FVIII ve FIX düzeylerinin de normal olduğunun gösterilmesi tanı için gereklidir.

Tedavi için batı ülkelerinde FXI konsantresi mevcuttur. Ülkemizde olmadığından tedavide TDP kullanılır.

FAKTÖR XII EKSİKLİĞİ

Birçok hasta operasyon öncesi laboratuvar tarama testleri yapılırken PZ normal ve aPTZ çok uzamış olarak bulunur. Kesin tanı için bu hastalarda FVIII, FIX ve FXI düzeylerinin normal olduğu gösterilmelidir.

Ancak ilginç olan durum bu hastalarda kanama diyatezinin operasyon geçirseler dahi mevcut olmasıdır. Bu nedenle FXII eksikliği kesin olarak saptanan hastalar aPTZ testleri uzun bir bulunsa rahatlıkla operasyona verilebilir.

FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ

Kanama diyatezi olan bir hastada PZ ve APTZ testleri normal bile olsa pıhtılaşma faktör eksikliği mevcut olabilir. Söz konusu hastalarda von Willebrand testleri normal bulunduğu takdirde FXIII eksikliğinin araştırılması gerekir. Pıhtı erime testi ile ağır FXIII eksiklikleri ortaya konabilir.

En sık rastlanan klinik kanamalar göbek kordonundan kanama ve santral sinir sistemi kanamalarıdır. Ülkemizde kullanılabilecek tek tedavi seçeneği TDP'dir. FXIII yarı ömrünün 7-10 gün kadar olması nedeniyle birçok kanama tek dozla tedavi edilebilir. Ağır hastalarda 15 günde 1 ya da ayda bir TDP uygulanarak profilaksi yapılabilir. Avrupa ülkelerinde Fibrogammin (Behring) adlı FXIII konsantresi mevcuttur. Rekombinant FXIII konsantresi (NovoNordisk) ile ilgili olarak deneysel klinik çalışmalar sürmektedir.

Kaynaklar

1. Peyvandi F. Rare coagulation disorders. Effetti Servizi Com, Milano, 2000.
2. Kavaklı K. Hemofili Rehberi. Ege Hemofili Derneği yayınları, İzmir, 2001.
3. Kavaklı K. Hemofili Hasta Okulu. Ege Hemofili Derneği yayınları, İzmir, 2003.