

**HEMOFİLİ TANISI**  
**ULUSAL KILAVUZ**  
**THD HEMOFİLİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ-**  
**TASLAK SON-11-05-2011**

**KISALTMALAR**

FVIII: Faktör VIII  
FIX: Faktör IX  
USG: Ultrasonografi  
BT: Bilgisayarlı tomografi  
MR: Magnetik rezonans

**1. Tanım**

Hemofili, faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalarla tanımlanan bir grup hastalıktır. Faktör VIII eksikliği Hemofili A, faktör IX eksikliği ise Hemofili B olarak adlandırılır.

**2. İnsidans**

Hemofili A yaklaşık 10.000 doğumda 1 olarak görülürken, sıklığı Hemofili B'ye göre 5-6 kat daha fazladır. Tüm hemofiliklerin %85'ini Hemofili A, %15 kadarını ise hemofili B oluşturmaktadır. Hastalık insidansı tüm coğrafyalarda aynı olup ırksal farklılık göstermez. Bu doğumsal kanama bozukluğunun tanısı yaşla birlikte artar. Genellikle ilk aylarda daha az hareketli olan bebek büyüdükçe, özellikle emeklemeye ve yürümeye başladığında hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ağırlık derecesi arttıkça, tanı yaşı erkene kaymakta ve klinik bulgular daha şiddetli yaşanmaktadır. Bu nedenle hafif hemofili hastalarındaki kanamaların genellikle daha ciddi travmalar veya cerrahi girişimler sonucunda gelişmesi nedeniyle tanı daha ileri yaşlarda koyulmaktadır.

**3. Genetik**

Hemofili X'e bağlı resesif geçiş gösteren doğumsal bir kanama bozukluğudur. Faktör VIII ve IX geni X kromozomunun uzun kolunda yerleşiktir (sırasıyla Xq27 ve Xq28). Hastalık çoğunlukla taşıyıcı kadınlardan, erkek çocuklarına geçmektedir. Hastalık çok nadir olmakla birlikte kız çocuklarda da görülebilir. Örneğin taşıyıcı bir kadın ile hasta bir erkeğin birlikteliğinde veya Turner Sendromu gibi tek X kromozomu varlığında hastalık kız çocuklarda da ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık 1/3 kadarında aile öyküsü olmaksızın hastalık spontan de-novo mutasyonlar ile ortaya çıkabilir. Hemofiliye neden olan moleküler genetik mutasyonların yelpazesi oldukça geniş olmakla birlikte, yaklaşık %20 olguda mutasyon tam olarak

tanımlanamamaktadır. Ağır hemofili A tanılı olguların yaklaşık yarısında veya tüm olguların yaklaşık %30 kadarında “faktör VIII intron 22 inversiyon mutasyonu” bulunmaktadır. Hemofili B hastalarında ise sıklıkla nokta mutasyonları ile mRNA splice-site mutasyonları görülmektedir. Faktör VIII veya IX’a karşı inhibitör gelişen hastalarda ise büyük delesyonlar ve nonsense mutasyonlar daha yaygın görülmektedir.

#### **4. Klinik Tanısı**

Erken çocukluk döneminde kolay ekimoz oluşumu, özellikle eklem içi ve kas içi spontan kanamaların varlığı ve girişimler-travma sonrası beklenenden uzun süren kanama öyküsünün varlığı hemofiliyi akla getirmelidir. Kanama bulguların ağırlığı faktör VIII veya IX’un eksiklik derecesiyle doğrudan ilişkilidir. Faktör aktivitesi <%1 olan hastalar “ağır hemofili” kliniği gösterirken, %1-5 arasında olanlar “orta hemofili” ve >%5 olanlar “hafif hemofili” kliniği gösterirler.

Eklem boşluğuna kanama (hemartroz) ve kas içine kanama (hematom) hastalığın en tipik özelliğidir. Hastalığın ağırlık derecesi ve karşılaşılan travmayla ilişkili olarak yenidoğan döneminde vakum uygulamasına bağlı kafa içi, subdural veya periostal kanamalar olabilir. Orta veya ağır hemofili tanılı çocuklarda emekleme ve yürümeye başladıktan sonra eklem kanamaları, hematomlar, travmatik ağız içi kanamalar oluşmaya başlamaktadır. Hastaların önemli bir kısmı ise sünnet sonrasında durdurulamayan kanama nedeniyle tanı almaktadırlar. Hemofilide görülen kanama bulguları Tablo 1’de verilmiştir.,

#### **5. Kanama Yerlerine Göre Klinik Özellikler**

##### **a. Eklem Kanamaları (Tablo 1)**

Hemofilide en sık kanayan eklemler diz, dirsek ve ayak bileği eklemleridir. Ancak her eklem kanayabilir. Kanayan eklemden ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı olabilir. Ancak “ağrı ve hareket kısıtlılığı” eklem kanamalarının en önemli bulgularıdır. Eklem boşluğuna kanamalar sinoviyal membranda enflamasyona yol açar (sinovit). Tekrarlayan kanamalar sonucu gelişen kronik sinovit ile sinoviyal membran kalınlaşır. Kan içindeki proteolitik enzimler eklem kıkırdağında dejenerasyona ve sonuçta eklem boşluğunda daralmaya neden olur.

Özellikle hedef eklemlerde (6 aylık süre içinde 3 kez ya da daha fazla sayıda kanayan eklemler) bu olumsuz gelişmeler çok daha hızlı yaşanır ve “kronik hemofilik artropati” denilen ve hemofilinin en sık rastlanan kronik komplikasyonu gelişir. Eğer zamanında gerekli önlemler alınmaz ise eklem hareket açıklığının tamamen kaybolması (ankiloz) ile kalıcı sakatlıklar gelişir.

Yapılan çalışmalar az sayıdaki eklem kanamalarının bile geriye dönüşü olmayan eklem hasarlanmasını başlatabildiğini göstermiştir. Bu nedenle özellikle ağır hemofili hastalarında

eksik olan faktörün mümkünse profilaktik tedaviyle, değil ise zamanında ve yeterli dozda uygulanması kalıcı eklem sakatlıkları önleyecek veya en aza indirecektir.

**Tablo 1: Hemofilide görülen kanama bulguları ve kronik komplikasyonlar**

Kanama Bulguları	Ciddi kanama-Sıklık		Yaşamı tehdit eden kanamalar-Sıklık
	Hemartroz-%70-80	Eklemlerdeki kanama sıklığı	Merkezi sinir sistemi- <%5
		Diz %45 Dirsek %30 Ayak bileği %15 Omuz %3 El bileği %3 Kalça %2 Diğer %2	Sindirim sistemi
	Kas/yumuşak doku- %10-20		Boyun/boğaz
	Ağız/dişeti/burun		Ciddi travma
	Hematüri		
	Diğer kanamalar- %5-10		
Kronik komplikasyonlar	Kas-iskelet	İnhibitör gelişimi	Transfüzyonla ilişkili Enfeksiyöz hastalıklar
	Kronik hemofilik artropati Kronik sinovit Kalıcı sakatlıklar	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
	Kontraktür		
	Psödötümör		
	Kırıklar		

### b. Kas İçi Kanamalar

Çocuk emekleme veya yürümeye başladıktan sonra travmatik olarak özellikle büyük kas gruplarında hematomlar oluşmaktadır. Görülme sıklığı yaklaşık %10-20 civarındadır. İlgili kasta şişlik, ısı artışı, ağrı, kızarıklık olması ile tanı konur. Kasın katıldığı eklem hareketleri sınırlanmış ve ağrılıdır.

### c. İliopsoas Kanaması

Kanama miktarının fazla olabilmesi ve atlanma olasılığı bakımından hemofilideki ciddi kanamalardan biridir. Hastada karın ağrısının yanında dik yürüyememe, kalçada fleksiyon varlığı söz konusudur. Kalça ve/veya dizin pasif ekstansiyonu son derece ağrılı olup kısıtlanmıştır. Femoral sinir basısı nedeniyle bacakta uyuşma, karıncalanma ve duyu kaybı olabilir. En hızlı tanı

yöntemi USG olmak ile birlikte BT ve MR ile daha ayrıntılı bilgi alınabilir. Zamanında tedavi edilmezse yaşamı tehdit eden kanamalardan kalıcı hareket kısıtlılığına varan spektrumda sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle erken, yeterli doz ve süredeki tedavi çok önemlidir.

#### **d. Kompartman Sendromu**

El, el bileği, ön-kol, anterior veya posterior tibial kompartmanlar gibi kapalı boşluğa olan kanamalarda sinir ve kan damarları basıya uğrayabilir. Ağrı ve ödem gibi başlangıç belirtileri sonrasında uyuşma, güç kaybı ile birlikte distal nabızlar kaybolabilir. Acil yerine koyma tedavisi ile etkin sonuç alınamaz ve bulguların ilerlemesi durdurulamazsa cerrahi dekompresyon uygulanabilir.

#### **e. Merkezi Sinir Sistemi Kanaması**

Genellikle travma sonucunda gelişmektedir. Şüpheli travma sonrasında görüntüleme yöntemleriyle aksi kanıtlanıncaya dek, acil bir durum olarak ele alınmalı ve faktör yerine koyma tedavisine başlanmalıdır. Görüntüleme yöntemleri veya nöroloji konsültasyonundan önce “acil olarak faktör tedavisine başlanmalı” ve faktör aktivitesi %80-100 düzeyine yükseltilmelidir. Geç kanama bulguları bazen travmadan 3-4 hafta sonra da ortaya çıkabileceğinden hasta yeterli bir süre dikkatle izlenmeli, şüpheli durumlarda görüntüleme yöntemleri ile ilerleme olup olmadığı takip edilmelidir.

### **6. Laboratuvar Tanısı (Şekil 1)**

Faktör VIII veya IX eksikliğinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) uzar. Normal plazma ile yapılan 1/1 oranındaki karışım testi ile aPTZ süresinin %50'den fazla normale yaklaşması faktör eksikliğini göstererek tanıyı doğrulamamızı sağlar. Hemofilide trombosit sayısı, kanama zamanı, protrombin zamanı ve trombin zamanı testleri normaldir. aPTZ'deki uzama görüldükten sonra kesin tanıya yönelik olarak öncelikle faktör VIII olmak üzere faktör VIII veya IX aktivitesi çalışılır. FVIII düzeyi düşük olan hastalarda ise von Willebrand Hastalığı dışlanmalıdır. Faktör aktivitesi >%30 olanlarda genellikle aPTZ süresi normal aralıktadır.

**Şekil 1: Hemofililerin laboratuvar tanısına yönelik basitleştirilmiş bir basamaklı tanı şeması**

