

HEMOFİLİDE KANAMA TEDAVİSİ-ULUSAL KILAVUZ

THD HEMOFİLİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ-TASLAK 01-2011

KISALTMALAR

SWG: Standart wire gauge
NSAİİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
ASA: Asetil salisilik asit
MSS: Merkezi sinir sistemi
TDP: Taze dondurulmuş plazma
ADH: Antidiüretik hormon
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MR: Manyetik Rezonans

GİRİŞ

Hemofili hastalarında saptanan en sık kanama yerleri, eklem kanamaları ve ardından kas/yumuşak doku kanamalarıdır. Kanama yerleri, sıklıkları, ilişkili klinik bulgular tanı bölümünde Tablo olarak verilmiştir. Farklı eklemlere göre kanama sıklığı da değişmektedir. (Bak. Tanı Bölümü). Eklem kanamaları öncelikli olurken diğer sistemlerle ilişkili kanamalar morbiditeyi ve mortaliteyi arttırabilmektedir. Kanama tedavisine geçmeden önce, bir hemofili hastasının izlem ve tedavisinin multidisipliner yaklaşımla yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Hematoloji, ortopedi, fizik tedavi, genetik, hepatoloji, enfeksiyon hastalıkları, nükleer tıp, immünoloji uzmanları ve diş hekimi ile yakın işbirliği içinde çalışmalıdır.

1. Hemofili Bakımında Genel Prensipler

- Kanamanın önlenmesi amaç olmalıdır. Uygun olan çocuk ve erişkin hastalar profilaksi programına alınmalıdır.
- Her hasta; tanısı, hemofili ağırlık derecesi, inhibitör durumu, kullanılan faktör tipi, tedavi eden doktor/merkezin adını içeren ve kolayca ulaşılabilen bir kimlik kartı taşınmalıdır.
- Akut kanamalar, en kısa zamanda (mümkünse 2 saat içinde) tedavi edilmelidir.
- Tüm ciddi kanamalar hastane ortamında tedavi edilmelidir. Ağır kanama şüphesi tedaviye başlamak için yeterlidir. Klinik ve laboratuvar sonuçları beklenmeden tedavi hemen başlanmalıdır.
- Uygun dozda faktör verilmesine rağmen kanama kontrol altına alınamazsa inhibitör varlığından şüphelenilmeli, faktör düzeyi ölçülmeli ve inhibitör varlığı araştırılmalıdır.
- Herhangi bir girişimsel işlem öncesinde uygun faktör düzeyi sağlanmalıdır.
- Optimal tedavi için hasta, doktor, tedavi merkezi arasındaki iletişim çok önemlidir.
- Damar yoluna aşırı özen gösterilmelidir, damarlar hayat yollarıdır. Tedavide çocukluk döneminde 23 ya da 25 G, erişkinlerde ise 19 ya da 21 G iğneler kullanılmalı, uygulama sonrası da 3-5 dakika bası yapılmalıdır.
- Kas içi girişimlerden kaçınılmalıdır.

- Analjezi için parasetamol güvenli bir seçenektir. Trombosit işlev bozukluğu yapan diğer ilaçların (NSAİİ, ASA, klopidogrel gibi) kullanımından kaçınılmalıdır.
- Hastanın aktif yaşamını engellemeyecek şekilde, olabildiğince travmadan uzak kalması sağlanmalıdır.
- Hastanın, anne ve babanın yeterli eğitimi sağlandıktan sonra koruma ve hafif/orta kanamaların tedavisi ev şartlarında yapılabilir.
- Düzenli egzersiz önerilmelidir. Travma oluşturabilecek sporlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. En uygun egzersiz yürüyüş ve yüzmedir.

2. Faktör Konsantreleri

- Hemofili hastaları için plazma kaynaklı ve rekombinant ürünler mevcuttur.
- **Faktör VIII** 1 Ü/kg verildiğinde, plazma FVIII düzeyi %2 artar, yarılanma ömrü 8-12 saattir. İlk verilecek, kilo başına yükleme dozu hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır:

Verilecek faktör miktarı = [Hedeflenen faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 0.5

- İlk doz yukarıda hesaplandığı şekilde verildikten sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa bu yükleme dozunun yarısı 8-12 saatte bir tekrarlanır. Örneğin, FVIII düzeyi %0 olan 20 kg'lık bir hemofili hastası, majör kanama ile geldi ise; istenen FVIII düzeyi %100 olacağından, $(100-0) \times 20 \times 0.5$ işlemi yapıldığında, yükleme dozunun 50 Ü/kg olacağı, takip eden dozların, 25 Ü/kg/doz olarak, 8-12 saat arayla verileceği hesaplanır.

- Artık çok kullanılmayan bir yöntem olan sürekli infüzyon yapılacaksa, başlangıç yükleme dozu 12'ye bölünerek, verilecek ünite/saat bulunur.

- Plazma kaynaklı **Faktör IX** 1 Ü/kg verildiğinde, plazma FIX düzeyini %1 arttırır, yarı ömrü 18-24 saattir, ilk yükleme dozu hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır.

Verilecek faktör düzeyi = [Hedef faktör düzeyi – Hastanın faktör düzeyi] x kg x 1

- İlk doz yukarıda hesaplandığı şekilde verildikten sonra, eğer başlangıçta hedeflenen faktör düzeyi korunmak isteniyorsa, bu yükleme dozunun yarısı 18-24 saatte bir tekrarlanır.

- **Rekombinant ürünlerin** doz hesaplamaları farklılıklar gösterebildiğinden kullanılan ürünün ilaç bilgilerine bakılmalıdır.

- Artık çok kullanılmayan sürekli infüzyon yapılacaksa başlangıç yükleme dozu 24'e bölünerek, ünite/saat bulunur.

- Faktörler en az 5 dakika süre ile, yavaş damar içi bolus şeklinde uygulanmalıdır. (erişkinde 3 ml/dakika, çocukta ise 100 Ü/dakikayı aşmamalıdır).

- Genel olarak; orta şiddetteki kanama ataklarında (hemartroz, ilerlemiş yumuşak doku kanaması) FVIII 20-25 U/kg uygulanır, 12-24 saat içinde bulgular devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir.
- *Ağır kanamalarda (MSS, cerrahi, ciddi travma):*

FVIII: Başlangıç 50 U/kg, sonra 12 saat arayla 25 U/kg,

FIX: Başlangıç 80-100 U/kg, sonra 18-24 saat arayla 40-50 U/kg uygulanır.

Tedavi süresi ortalama 10-21 gündür.

3. Faktör Konsantreleri Dışındaki Tedavi Seçenekleri

3.a- Taze Dondurulmuş Plazma

TDP tedavi günümüz koşullarında önerilmez. Ancak faktör konsantresi yoksa ya da henüz kesin tanı konulamayan hastanın **acil** tedavi gereksinimi olduğunda verilebilir. Faktör konsantresine ulaşılmıca TDP verilmesi kesilir. Ülkemizde olmamasına rağmen yurtdışında viral inaktivasyon işlemi yapılmış TDP bulunmaktadır. 1 ml TDP’de, 1 Ü FVIII var olduğu kabul edilmektedir. Başlangıç dozu 15-20 ml/kg’dır.

3.b- Desmopressin (DDAVP)

Desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) ADH’nın sentetik analogudur. Desmopressin testine cevaplı, hafif hemofililerde ve tip 1 vWH’da basit kanamaların tedavisinde kullanılır. Hafif hemofili A’da tek doz uygulamada FVIII düzeyini 2-6 kat oranında yükseltir. Damar içi/deri altı yolu ile uygulama yapılabilir. Dozu 0.3 mikrogram/kg IV, 50-100 ml SF içinde, en az 20-30 dakikada uygulanır, FVIII ortalama 3-6 kat artar, en üst düzeyde yanıt infüzyon bitiminden 90 dakika sonra ortaya çıkar. Taşiflaksi gelişme riski yüksektir (özellikle ilk 3 uygulamadan sonra). Ağır hemofili A’da ve tüm hemofili B’li olguların kanama tedavisinde yeri yoktur. Özellikle kadın taşıyıcıların kanamalarının tedavisinde yararlıdır. Ucuzdur. Aynı zamanda, infeksiyon bulaşma riski yoktur. Hızlı infüzyonla taşikardi, yüzde kızarma (flushing), titreme, abdominal rahatsızlık yaratabilir. Su birikimi ve hiponatremi riski en önemli yan etkilerindedir. Özellikle, iki yaşından küçük çocuklarda ve post-partum dönemde hiponatremi ve konvülsiyon riski vardır. Gebelikte kullanımı tartışmalıdır. Desmopressin kullanımına bağlı trombotik atak saptanmış (miyokard infarktüsü dahil) olgu bildirimleri (özellikle yaşlılarda ve arteriyel hastalığı olanlarda) yapılmıştır. Edinsel hemostaz bozuklukları (kronik böbrek ve karaciğer hastalığı gibi) ve bazı trombosit hastalıklarında kanama kontrolü ve kanama zamanı uzunluğunu azaltmak için yararlı olabilir. Nazal sprey formu: 300 µg= (IV) 0.3 µg /kg. >50 kg ise 300, <50 kg ise 150 µg önerilir. Nazal sprey formu Türkiye’de bulunmamaktadır.

3.c- Antifibrinolitik tedavi (Traneksamik asid)

Plazminojen aktivasyonunu yarışmalı olarak inhibe eden sentetik bir antifibrinolitik ilaç olup, fibrin stabilitesine destek olan yardımcı bir tedavidir. Mukozal kanamalarda çok etkindir. Tablet formunda, bölünmüş dozlarda, 15-25 mg/kg/doz, 8 saat arayla, oral, 5-10 gün önerilir. Sindirim sisteminde yan etkileri olabilir. Günlük maksimum doz 3-4 gramdır. Damar içi olarak kullanıldığında, 10 mg/kg/doz (maksimum 500 mg), 8 saat arayla yavaş infüzyonla verilmelidir. Hızlı infüzyon hipotansiyona neden olur. Böbrek yetersizliğinde çok dikkatli olunmalıdır. Hematüride ve göğüs cerrahisinde kullanımı kontrendikedir. Aktive protrombin kompleks konsantreleri ile birlikte kullanılmamalıdır. FXI eksikliğinde görülen mukozal kanamalarda da endikedir. Dental ve jinekolojik girişimlerde, epistaksis ve menorrajide destek tedavisinde kullanılır.

4. Yardımcı Tedaviler

Eklem kanamalarına yönelik genel uygulamaları tanımlayan kelimelerin baş harfleri ile *RICE* olarak tanımlanır (*RICE*, Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation). Ancak korumanın önemi bu konuda da anlaşılınca, önlenme kelimesi de eklenince *RICE*, *PRICE* (P=Protection) olarak değişmiştir. Buz uygulaması şişlik ve ağrı azalana kadar, 10-20 dakika boyunca, havluya sarılarak yapılır. Ne kadar sıklıkta uygulanacağı tartışmalıdır.

5. Kanama Yerine Göre Tedavi Yaklaşımları ve Komplikasyonlar

5.a- Eklem kanaması (Hemartroz)

- Tanısı ve faktör düzeyi önceden bilinen hastalarda tedavi öncesi faktör düzeyi ölçülmesine gerek yoktur.
- İlk bulgu ya da travma sonrası uygun dozda faktör verilmeli, daha sonra hasta klinik olarak değerlendirilmelidir. Eklem ağrısı veya hareket kısıtlılığı devam ederse 2. doz, hemofili A'da 8-12 saat, hemofili B'de 18-24 saat sonra tekrarlanmalıdır. Eklem bulguları kaybolana kadar uygun doz ve sıklıkta faktör verilmesine devam edilmelidir.
- Hemofili A'da ilk doz 25–40 IU/kg'dır, ilk 2 saat içinde tedavi edilen hastaların çoğunda tek doz yeterlidir. Ağır kanamalarda ise daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.
- Buz uygulaması, geçici istirahat ve eklem yüksekte tutulması destek tedavilerini oluşturur. Ağrıyı azaltmada, kanamanın gerilemesinde yararlı olabilir.
- Ağrı azaldıktan sonra eklem mobilize edilmelidir. Rutin olarak alçı ve atel uygulanmasından kaçınılmalıdır.
- Akut hemartrozda kortikosteroid kullanımı önerilmez.
- Semptomlar 3 günden fazla devam ediyorsa inhibitör varlığı, septik artrit ya da kırık düşünülmelidir.

- Kalça eklemi ya da asetabular kanama femur başı aseptik nekroz riski nedeniyle hızla tedavi edilmelidir. Günde 2 kez faktör uygulanarak, en az 3 gün boyunca faktör düzeyi %30'un üzerinde tutulmalıdır. Yerine koyma tedavisi ile birlikte kesin yatak istirahati uygulanmalıdır.

5.b-Eklem Aspirasyonu

- Rutinde eklem aspirasyonu önerilmez. Ancak faktör yerine koyma tedavisine 48-72 saat içinde yanıt vermiyorsa ve inhibitörü yoksa kanamayla orantısız ağrı ve şişlik (septik artrit şüphesinde) varsa bu konuda deneyimli uzman tarafından yapılabilir. Faktör düzeyi 48-72 saat süresince, en az %30–50 düzeyinde olmalıdır. En az 16 G'lik iğne kullanılmalıdır. Aspirasyondan sonra en az bir saat eklem immobilizasyonu sağlanmalıdır

5.c- Radyolojik Değerlendirme

- Hemartrozda rutin görüntüleme önerilmez. Görüntüleme sadece travmatik lezyonu dışlamak için kullanılmalıdır.

5.ç- Fizik Tedavi Yöntemleri

- Immobilizasyon ve ağırlık vermemeyi takiben, faktör verilmesi ile rehabilite edici fizik tedavi önerilmektedir.

5.d- Kronik Hemartroz

- Altı aylık süre içinde 3 kez ya da daha fazla sayıda kanayan eklemlere hedef eklem denir ve kronik hemofilik artropati gelişimine sebep olur.

5.e- Kronik Sinovit ve Tedavi Seçenekleri

- Kas gücünü düzeltmek ve eklem hareketini sürdürmek için günlük egzersiz ve tekrarlayan kanamayı önlemek için koruyucu faktör verilmesi, verilmelidir. Yoğun fizyoterapi ile kısa süreli (6-8 hafta) sekonder profilaksi yararlıdır.

5.f- Sinoviyektomi

- Kronik sinovit, sık tekrarlayan kanamalar kontrol altına alınamayıp devam ettiğinde düşünülmelidir. Radyoizotopik (renium 186 veya yttrium-90), artroskopik ya da cerrahi sinoviyektomi seçenekleri vardır. Bu tedavi seçenekleri deneyimli ekip ve yoğun faktör kullanımını gerektirir.

5.g- Psödotümörler

- Nadir görülen kronik bir hemofili komplikasyonu olup, uzuvları ve nörovasküler yapıları etkilediğinde dikkate alınmalıdır. Lezyonun büyüklüğüne göre lokal önlemler, faktör verilmesi ve amputasyona kadar gidebilecek cerrahi yöntemler önerilmektedir. Ancak günümüzde düzenli faktör kullanımı arttığından görülme sıklığı oldukça azalmıştır.

5.h- Kırıklar

- Tedavide acil olarak faktör verilmelidir. Başlangıçta ve takiben 3-5 gün süre ile faktör düzeyleri en az %50 olmalıdır. Açık ve komplike kırık olmadığı takdirde bildirilen süre ve doz yeterlidir. Kırık stabil olduktan sonra fizik tedavi uygulaması gerekebilir. Şiddetli rehabilitasyon gerektiren ortopedik cerrahi girişimlerden sonra fizik tedavi yapıldığında FVIII 20-30 U/kg, FIX 40-60 U/kg uygulanmalıdır.

6. Kas-Doku İçi Kanamaları

- Önerilen doz tablosuna göre tedavi edilmelidir. İzlemine göre, 2-3 gün tedavi gerekir. Bazı kanamalar nörovasküler basıya neden olabilir. İliopsoas kası (femoral sinir felci), soleus kası (posterior tibial sinir; ekin deformitesi) ve önkol kasları (Volkmann iskemik kontraktürü) bunlara örnektir. Bu bölgelerin kanamalarında acil olarak yüksek dozlarda ve uzun süreli faktör verilmesi gerekir. Etkilenen uzvun elevasyonu ve fizik tedavi de yardımcı yöntemler olarak faktör verilmesine eklenmelidir.

7. İliopsoas Kanaması

- İliopsoas kas içi kanamalarının yeri diğer kas-doku içi kanamalarından ayrı olarak değerlendirilmelidir. Hastanın hastaneye yatırılması gerekmektedir. Yedi-10 gün süre ile faktör verilmesi ve kesin yatak istirahati uygulanmalıdır. Gerek tanı ve gerekse izlemde görüntüleme yöntemleri (USG veya BT/MR) kullanılmalıdır. Ağrı kaybolana kadar hastanın fiziksel aktivitesi azaltılır. Fizik tedavi çok önemlidir. Akut dönem sonrası sekonder profilaksi yapılmalıdır.

8. Kafa Travması/Merkezi Sinir Sistemi Kanaması

Hemofilide en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik ve radyolojik değerlendirmeyi beklemeden acil olarak uygun doz ve sürede faktör verilmesine başlanmalıdır. Tüm kafa travmaları ve şiddetli baş ağrısı öncelikle intrakranyal kanama oluşmuş gibi acil olarak tedavi edilmelidir. Faktör VIII 50 IU/kg (faktör düzeyi %80-100) olacak şekilde hemen başlanmalıdır, sonraki dozlar görüntüleme sonuçlarına (kranyal BT/MR) göre ayarlanmalıdır. Kafa travması geçiren olgular, geç dönemde de kanama açısından dikkatle izlenmelidir.

Intrakranyal kanamalarda FVIII aktivitesi ilk 1-7 gün %80-100 sonraki günlerde (8-21 gün) %50'lerde olmalıdır. Hemofili B'de ise FIX aktivitesi ilk 1-7 gün %60-80, sonraki günlerde (8-21 gün) %30'larda tutulmalıdır.

Akut dönem tedavisi (14-21 gün) sonrası, en az 6 ay profilaktik tedavi verilmelidir. Bu amaçla: FVIII 20-40 U/kg, gün aşırı, FIX 20-50 U/kg, haftada 2 kez uygulanmalıdır.

9. Boğaz ve Boyun Kanaması

Tıpkı MSS ve iliopsoas kanaması gibi hipofarenjyal kanamaların morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Acil müdahalede bulunmak gerekir. Öncelikle havayolu

açıklığı kontrol edilmeli, faktör verilmeli, sonra değerlendirme yapılmalıdır. İzlemi hastanede ve diğer ilgili disiplinlerle birlikte yapılmalıdır.

10. Ağız İçi Kanama ve Burun Kanaması

Hafif kanamalarda sadece traneksamik asit yeterli olabilir. Orta ve ağır kanamalarda ise faktör verilmelidir. Traneksamik asit ağız içi gargara şeklinde kullanılabilir. Parça buz tedavisi de etkili olabilir. Gereğinde Diş Hekimi/Kulak Burun Boğaz uzmanları ile konsültasyon yapılmalıdır. Burun kanamasında ise, baş öne doğru pozisyonda, her iki burun boşluğuna en az 20 dakika bası yapılmalıdır. Kanama uzar ya da sık tekrarlırsa uygun dozda faktör tedavisi verilmelidir. Traneksamik asit kanama kontrolünde yardımcı olabilir.

11. Akut Sindirim Sistemi Kanaması

Faktör verilmesi açısından uygun doz, sıklık ve süre açısından tabloya bakınız. Mukozal kanamalarda kontraendikasyon yok ise traneksamik asit eklenmelidir. Hipovolemi ile mücadele gözden kaçırılmamalıdır.

12. Üriner Sistem Kanaması

Ağrısız hematüride yatak istirahati uygulanmalı, hidrasyon (3 litre/m²) ve steroid tedavisine (prednizolon 0.5 mg/kg/gün, 3-4 gün) başlanmalıdır. Hastanın ağrısı ya da persistan gross hematürisi varsa faktör desteği hematüri düzeline kadar yapılmalıdır. Hematüri devam eder ya da tekrarlırsa üroloji konsültasyonu istenmelidir. Traneksamik asit kullanımı kontrendikedir.

13. Yüzeysel Kanamalar

Hasta, kanamanın ciddiyeti ve nörovasküler tutulum açısından değerlendirilmelidir. Yüzeysel kanamalarda faktör tedavisi gerekmez. Bası ve buz uygulaması yararlıdır. Periton arkasında, skrotum, gluteal bölge ve uyluk kanamalarında kan kaybı fazla olabilir, acil tedavi yapılmalıdır. Yüzeysel laserasyonlarda yara temizliği, bası ve yara bandı, abrazyonlarda ise temizleme ve bası yeterlidir. Derin laserasyonlarda ise faktör tedavisi (tabloya uygun olarak), sonra dikme işlemi uygulanır. Dikiş alınırken de bir doz faktör yapılmalıdır.

14. Hemofilide Diş Sorunları

Genellikle rutin muayene ve temizlikte faktör vermek gerekmez. Derin temizlik, yoğun plak, taş temizliğinde ise faktör ve antifibrinolitik tedavi verilmelidir. Sinir blokajı ve lokal anestezi verilecekse, öncesinde faktör verilmelidir. Hafif hemofilide desmopressin uygulanabilir. Mandibular sinir bloğu tedavisi öncesi hemofili A'da faktör düzeyi %50, hemofili B'de %40 olmalıdır. Diş çekimi faktör verilme tablosuna göre yapılmalıdır. Traneksamik asit eklenmesi ile faktör tüketimi aza indirilebilir. Yoğun tedavilerde (dikiş gerekenlerde ya da çoklu diş çekimlerinde) hastanede yatarak takip ve tedavi yapılması gerekebilir. Süt dişleri dökülürken kanama olabilir, öncelikle bası ve buz, kontrol altına alınamazsa antifibrinolitik ilaç, nadiren faktör tedavisi verilir. Ağız içi hijyenin korunması çok

önemlidir. Hemofilik aile ve hastaların buna oldukça önem vermesi gerekmektedir. Dişler günde en az 2 kez, flor içeren diş macunları ile fırçalanmalıdır. Diş hekimi randevusu ilk dişler çıkmaya başladığı andan itibaren alınmalıdır. Derin enjeksiyonlar, cerrahi girişimler –özellikle kemiği kapsayan (diş çekimi, implant) ya da rejyonal lokal anestetik blok tedavisi uygun faktör düzeyi sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Oral enfeksiyon varsa cerrahi öncesi antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. On yaşından sonra dişler mutlaka değerlendirilmelidir. Traneksamik asit topikal olarak,%5'lik solüsyondan 10 ml 2 dakika, günde 4 kez, 7 gün kullanılabilir. Diş çekiminden sonra soğuk, sıvı yiyecekler, 5-10 gün süreyle tercih edilmelidir.

15. Hasta İzlem ve Değerlendirilmesi

Hastalar 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Kas-iskelet sistemi klinik skorlar yıllık, radyolojik skorlar endike olduğunda ölçülmelidir. Faktör kullanımı, inhibitör gelişimi, transfüzyona-bağlı enfeksiyonlar (HIV, HCV, HBV, diğer), Yaşam kalitesi değerlendirilmelidir. Hemofiliklerde en iyi egzersiz ve spor yüzme ve yürüyüş kabul edilmektedir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Guidelines for the management of hemophilia. 2005 (Treatment of Hemophilia Monographs).
2. Protocols for the treatment of hemophilia and vonWillebrand disease. 3th Ed. 2008 (Treatment of Hemophilia Monographs).
3. Kasper CK. Hereditary plasma clotting factor disorders and their management. 5th Ed. 2008 (Treatment of Hemophilia Monographs).
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2011; 1–10.
5. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, de Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2009; 15: 639–658

Tablo 1: Kanama yeri ve hemofili tipine göre yerine koyma tedavisinin doz ve süresi

Kanamanın Tipi	Hemofili A		Hemofili B	
	İstenen Düzey	Gün Sayısı	İstenen Düzey	Gün Sayısı
Hemartroz	%40-60	1-2 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	1-2 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
Kas içi kanaması (iliopsoas hariç)	%40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun	%40-60	2-3 gün, yanıt yeterli değilse daha uzun
İliopsoas Kanaması				
*Başlangıç	*%80-100	*1-2	*%60-80	*1-2
**Devam	**%30-60	**3-5 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun	**%30-60	**3-5 gün, bazen sekonder profilaksi olarak fizyoterapide daha uzun
MSS/Kafa Travması				
*Başlangıç	%80-100	1-7 gün	%60-80 gün	1-7 gün
*Devam	%50	8-21 gün	%30 gün	8-21 gün
Boğaz/Boyun				
*Başlangıç	%80-100	1-7 gün	%60-80 gün	1-7 gün
*Devam	%50	8-14 gün	%30 gün	8-14 gün
Sindirim Sistemi				
*Başlangıç	%80-100	1-6 gün	%60-80	1-6 gün
*Devam	%50	7-14 gün	%30	7-14 gün
Üriner Sistem	%50	3-5 gün	%40	3-5 gün
Derin laserasyon	%50	5-7 gün	%40	5-7 gün
Cerrahi (majör)				
*İşlem öncesi	%80-100		%60-80	
*İşlem sonrası	%60-80	1-3 gün	%40-60	1-3 gün

	%40-60	4-6 gün	%30-50	4-6 gün
	%30-50	7-14 gün	%20-40	7-14 gün