

## YAYGIN İNTRAABDOMİNAL KANAMASI OLAN İNHİBİTÖR GELİŞMİŞ HEMOFİLİ A HASTASINDA FEİBA KULLANIMI

Orhan Ayyıldız\*, Abdurrahman Işıkdöğün\*, Sabri Batun\*, Murat Söker\*\*,  
Murat Çelik\*, Ekrem Müftüoğlu\*

### ÖZET

*İnhibitör gelişimi Hemofili A vakalarında önemli sorunlardan biridir. Bu durumlarda yüksek doz faktör VIII , rekombinan Faktör VIIa veya Faktör VIII inhibitör bypass aktivatörü (FEİBA) tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Acil servise şuur bulanıklığı, soğuk terleme ve hipotansiyon gibi şok bulguları ile başvuran 42 yaşında erkek hastada, fizik muayenede karında yaygın hassasiyet ve sağ orta ve alt kadran boyunca ele gelen, sınırları belirsiz, sert kitle saptandı. Laboratuvar verilerinde hemoglobün değeri 5 gr/dl, Hematokrit %16, lökosit:11.000/mm<sup>3</sup>, trombosit. 250.000/mm<sup>3</sup>, aPTT : 106 sn, Faktör VIII :%0, İnhibitör düzeyi 14 BÜ idi. Acil batın komputere tomografisinde batın içi ve psoasta kanama bulguları gösterildi. Hastaya acil kan transfüzyonu yanında 100 U/kg günde 2 kez FEİBA başlandı. 4 gün süreyle tedavisi verilen hastada genel durum 2.günde düzelmeye başladı, vital bulguları ve hematolojik parametreleri toparlandı. İmmune tolerans indüksiyonu planlanan hasta iyileşerek taburcu edildi. FVIII'e karşı inhibitör gelişen hemofilik hastalarda acil kanamalarda destek tedavisiyle birlikte FEİBA tedavisi yararlı olmaktadır.*

*Anahtar Kelimeler : Hemofili A, İnhibitör gelişimi, FEİBA*

### THE USE OF FEİBA IN HEMOPHILIA A PATIENT WITH INHIBITORY AND SIGN OF SEVERE INTRAABDOMINAL HEMORRHAGE

#### SUMMARY

*The development of a factor VIII inhibitory is the most serious problem of Hemophilia A. High dose FVIII, recombinant FVIIa or FVIII inhibitor bypass activator (FEİBA) only or combined may use in the treatment of hemophilia with inhibitory. We present here 42 year-old male was admitted to our clinic with sign of shock, abdominal tenderness and image of mass. In laboratory, Hemoglobin was found 5 gr/dl, aPTT: 106 sec, FVIII: %0 and inhibitory level was found 14 BU. Abdominal computerized tomography was shown hemorrhage in abdominal cavity and in psoas muscle. In treatment; We used blood transfusion and 100 U/kgx2/d FEİBA along 4 days. General symptoms and signs was healed after 2 days and hematologic parameters turned to normal. Immune tolerans treatment program was planned for patient, later. FEİBA treatment is very useful in hemophilia patients suffered from hemorrhage and inhibitors in addition to supportive treatment.*

*Key words: Hemophilia A, Inhibitory development, FEİBA*

### GİRİŞ

Hemofili A tedavisi sonrasında FVIII'e karşı inhibitör gelişimi en önemli klinik sorunlardan biridir. FVIII'e karşı gelişen bu antikorlar genellikle IgG<sub>4</sub> sınıfından olup bazende IgG<sub>1</sub> ve IgM sınıfındadır (1). Bu antikorlar FVIII' e karşı hassas olup onu nötralize ederler. Hemofili A vakalarında dışarıdan verilen FVIII yabancı protein gibi algılanır ve olguların yaklaşık %10-15'inde bunlara karşı

inhibitör gelişir (2,3). Özellikle ağır Hemofili vakalarında bazı çalışmalarda %45'lere varan inhibitör sıklığı oranları bildirilmiştir (4). İnhibitör oluşumuna, kullanılan faktörlerle birlikte bulunan protein yapıları maddeler ve stabilizatörlerin de katkısı vardır. İnhibitör oluşmasının önemli nedenlerinden biride hastalığın genetik yapısıdır. Özellikle delesyon ve nonsens mutasyonu olan hemofililerde bu

\*Dicle Üniv.Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji AD.

\*\* Dicle Üniv.Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji AD.

oran daha yüksek bulunmuştur. İnhibitör gelişimi hastalarda faktör verilmesine rağmen yeterli cevabın alınmaması ile anlaşılır. Plazmada inhibitör titresi minimum 0.6 Bethesda ünitesine (BÜ) kadar saptanabilir. Klinik olarak cevapsızlık veya ürün verilmesine karşın plazmada faktör saptanamaması gibi ciddi problemler ancak 10 BÜ inhibitör varlığında mümkündür (5). İnhibitör oranının 15.000 BÜ'e kadar çıktığı olgular da bildirilmiştir (6). İnhibitör gelişen olgularda protrombin kompleks konsantratları, aktive protrombin kompleks konsantratları (FEİBA- Faktör VIII inhibitör baypass aktivatörü), Porcin FVIII, yüksek doz Faktör VIII, rekombinan Faktör VIIa, plazma exchange ve Protein A kromatografi yöntemiyle immunoadsorbsiyon yöntemleri tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilir (7). Burada FEİBA ile başarılı bir şekilde tedavi edilen ağır batın içi kanaması olan bir Hemofili A vakası sunulacaktır.

#### OLGU SUNUMU

45 yaşında, erkek, anamnezinden Hemofili A olduğu bilinen hasta. acil servise şuur bulanıklığı, soğuk terleme ve hipotansiyon gibi şok bulguları ile başvurdu. Fizik muayenede karında yaygın hassasiyet ve sağ orta ve alt kadran boyunca ele gelen, sınırları belirsiz, sert kitle saptandı. Laboratuvar verilerinde hemogloblin değeri 5 gr/dl, Hematokrit %16, lökosit:11.000/mm<sup>3</sup>, trombosit. 250.000/mm<sup>3</sup>, aPTT : 106 sn, Faktör VIII :%0, İnhibitör düzeyi 14 BÜ idi. Çekilen acil batın US ve komputere tomografisinde batın içi ve psoas kasında kanama bulguları vardı. Hastaya acil kan transfüzyonu (toplam 10 ünite) yanında 100 U/kg günde 2 kez FEİBA başlandı. 4 gün süreyle bu tedavisi verilen hastada genel durum 2.günde düzelmeye başladı. Vital bulguları ve hematolojik parametreleri toparlandı. İmmune tolerans indüksiyonu planlanan hasta iyileşerek 15.günde taburcu edildi.

#### TARTIŞMA

İnhibitör gelişmiş hemofili hastalarında tedavi önemli sorunlardan biridir. Günümüzde tıbbi teknolojideki hızlı ilerlemeler sayesinde etkinlik ve güvenilirliği yüksek ürünler elde edilmiştir. Ancak gerek bu ürünlerin yüksek maliyeti ve gerekse tromboz gibi önemli komplikasyonlarının azda olsa görülmesi hala bir sorun olarak durmaktadır. Bu amaçla 1975 yılında üretilen aktive prothrombin kompleksi preparatı (FEİBA) kullanıma girmiştir.

FEİBA inhibitör gelişmiş hemofili A ve B hastalarında, Faktör VIII, FXI, FXII' ye otoantikör geliştirmiş hastalarda, ağır veya hayati tehlike yaratan kanamalarda ve immün tolerans tedavisinde FVIII inhibitörünün tamamen ve sürekli yok edilmesi amacıyla FVIII preparatıyla uzun dönemde tedavide kullanılır (8). İnhibitör gelişmiş kanamalı hastalarda FEİBA'nın etkinliği bazı çalışmalarda %64-88 oranında bulunmuştur (9).Negrier ve ark.larının 433 kanama epizodundan (60 hasta) 352'sinde (%81.3) mükemmel sonuç, 73'ünde (%16.9) zayıf sonuç almışlardır. Bu çalışmada olguların %98.8'inde iyi tolerans gözlenmiş, sadece 4 hastada ciddi yan etki (3 DİC, 1 miyokardial infarktüs) görülmüştür. Bu olgularda viral bulaş gözlenmemiştir (8). İnhibitör gelişmiş kanamalı hastalarda tedavi seçimi her hastaya göre özel olarak ayarlanmalıdır. Tromboemboli riskinden dolayı FEİBA'nın dakikada 2 U/kg'dan fazla hızla verilmemesi önerilmektedir. Ciddi kanamaları olup, inhibitör düzeyi 5 BÜ'nin altında olan low responder hastalarda yüksek oranda saflaştırılmış Faktör VIII(50-150 U/kg) kullanılabilir. Ancak inhibitör düzeyi 10 BÜ'nin üzerinde ise domuz Faktör VIII (100 U/kg) verilmelidir. Hayati tehdit eden kanamalar veya cerrahi işlemlerde ister low ister high responder olsun hastaya FEİBA ve/veya yüksek dozda (100 U/kg) domuz Faktör VIII'i verilmelidir. Bu olgulara steroid ve cyclophosphamid de eklenebilir. Şayet inhibitör düzeyi 10-30 BÜ arasında ve hem insan ve hem de domuz FVIII'e karşı oluşmuş ise 1.5 hacim plazmaferez, immunoadsorbsiyon veya FEİBA kullanılır. FEİBA sık kanama anamnezi olan high responder hastalarda FVIII inhibitörü 1 BÜ olana kadar FVIII ile birlikte 50-100 U/kg günde 2 kez dozunda kullanılabilir. Yüksek doz FVIII ile immün tolerans sağlanamamışsa kanama profilaksisi için haftada 3 kez 50-100 U/kg dozunda monoterapi olarak uygulanabilir. Bizim olgumuz acil servise şuur bulanıklığı, soğuk terleme ve hipotansiyon gibi şok bulguları ile başvurdu. Hemofili A olduğu bilinen hastaya şok bulguları sebebi ile kan transfüzyonu yapıldı. Genel durum stabilizasyonuna ilaveten hastada FVIII inhibitörü varlığı nedeniyle FEİBA başlandı. ve 2. günde kanamsı kontrol altına alındı, aPTT :36 sn, FVIII :%25 oldu.

Sonuç olarak ; inhibitörlü hemofili hastalarında acil durumlarda destek tedavisi ile birlikte FEİBA kullanımı hastaların genel durumunu düzeltmekte ve kanamanın kontrolünde etkili olmaktadır.



#### **KAYNAKLAR**

1. Hay CR. Factor VIII inhibitors. *Haemophilia*, 1995; 1(suppl 3): 14-21.
2. Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. *Prog Hemost Thromb*, 1989; 9: 57-86.
3. Rasi V, Ikkala E. Haemophiliacs with factor VIII inhibitors in Finland : prevalence, incidence and outcome. *Br J Haematol*, 1990; 76:369-71.
4. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharer I, Linde R, Funk M, Gungor T, Krackhardt B, Kornhuber B. Incidence of development of factor VIII and factor IX in haemophiliacs. *Lancet*, 1992; ii:594-598.
5. Zülfikar B. Hemofili El Kitabı. Türkiye Hemofili Derneği yayınları 1997, İstanbul.
6. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med*, 1994; 330: 38-47.
7. Leissinger CA. Use of prothrombin complex concentrates and activated prothrombin complex concentrates as prophylactic therapy in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*, 1999; 5(suppl.3) : 25-32.
8. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, Bertrand M, Rothschild C, Lauroua P. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with Factor VIII and Factor IX inhibitors. *Thromb Haemost*, 1997; 77:1113-1119.
9. Hilgartner M, Aledort L, Andes A, Gill J. Efficacy and safety of vapor-heated anti-inhibitor coagulant complex in hemophilia patients. *Transfusion*, 1990; 30: 626-630.

