



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Olgu Sunumu

07 Eylül 2023

Araş.Gör.Dr. Kübra Üstüntepe Avcı



VAKA

- 1 yaş 8 ay, kız hasta
- Şikayet: Alında morluk, şişlik, solukluk, huzursuzluk

HIKAYE

- Ailenin fark ettiği solukluk nedeniyle hasta önce dış merkeze başvurmuş.
- Dış merkezde alınan tetkiklerinde Hgb:5.5 g/dL gelmesi ve hastanın taşikardisi de olması üzerine tarafımıza sevk edilmiş.
- Hastanın 20 gün önce 1 metre mesafeden düşme öyküsü var.
- Hastanın dođduđundan beri ara ara olan mukokütanöz kanama öyküsü mevcut.

ÖZGEÇMİŞ

- **Prenatal** : Kontrollü gebelik, özellik yok
- **Natal** :2665 gr, 36 GH, plasenta dekolmanı nedeniyle acil C/S ile doğum
- **Postnatal:** -Hipoksik İskemik Ensefalopati nedeniyle soğutma tedavisi uygulanmış ve 1 ay YDYBÜ'de yatış öyküsü mevcut
- -Aşıları zamanında ve tam.

SOYGEÇMİŞ

- Anne: 32 yaş, sağ-sağlıklı
- Baba: 33 yaş, sağ sağlıklı

- Anne baba arasında 1. derece akrabalık var (kuzenler)
 - 1.çocuk : 9 yaş, erkek, sağ-sağlıklı
 - 2.çocuk :ölü doğum
 - 3.çocuk :5 yaş, erkek, sağ-sağlıklı
 - 4.çocuk :4 yaş,erkek, sağ-sağlıklı
 - 5.çocuk :3 yaş, erkek, sağ-sağlıklı
 - 6.çocuk :hastamız

FİZİK MUAYENE

- Bilinç açık,oryante koopere

Ateş : 36.6 °C

Nabız : **150/dk (98-135/dk)**

Tansiyon : 90/60 mmHg

Solunum sayısı : 33/dk (25-40/dk)

SPO2 : %98

Ağırlık: 12.5 kg (0,29 SDS)

Boy : 86 cm (0,13 SDS)

FİZİK MUEYENE

- **Cilt:** Turgor, tonus doğal. Ödem, ikter, siyanoz, peteşi, purpura yok.
- **Baş boyun:** **Oksipital bölgede hematoma**
- **Gözler:** Işık refleksi bilateral mevcut. Pupiller izokorik. Göz kürelerinin her yöne hareketi doğal.
- **Kulak-burun-boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal
- **Kardiyovasküler:** S1, S2 doğal. Üfürüm yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor.
- **Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Toraks deformitesi yok. Retraksiyon yok. Dinlemekle ral, ronküs, ekspiriyum uzunluğu yok.
- **Gastrointestinal sistem:** **Batında yaygın hassasiyet, defans ve rebound mevcut.** Hepatomegali ve splenomegali iyi değerlendirilemedi.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen kız. Anomali yok.
- **Nöromusküler sistem:** Bilinç açık. Koopere, oryante, çevreyle ilgili. Ense sertliği, kernig, brudzunski negatif. Babinski, klonus negatif. Kranial sinir muayeneleri doğal.

LABORATUVAR

- **Glukoz:** 99 mg/dL
- **Üre:** 40 mg/dL
- **Kre:** 0,3 mg/dL
- **AST:** 32 U/L
- **ALT:** 33 U/L
- **LDH:** 255 U/L
- **Albumin:** 39,6 g/L
- **Na:** 137 mmol/L **K:** 4,5 mmol/L
- **Cl:** 105 mmol/L **Ca:** 9,0 mg/dL
- **Mg:** 2,4 mg/dL **P:** 4,4 mg/dL
- **Ürik asit:** 5,5 mg/dL

- **WBC:** 17.570 /mm³
- **NEU:** 11.360 mm³
- **LYM:** 4.920 mm³
- **HGB:** 5,1 g/dL
- **MCV:** 63 fL
- **RBC:** 2,6 mm³
- **MCHC:** 31 g/dL
- **PLT:** 305.000 mm³

- **PTZ:** 180 s (10-14)
- **INR:** >20 (0,8-1,25)
- **aPTT:** 55 s (17-31)
- **Fibrinojen** < 30 mg/dL (170-420)

Patolojik Bulgular

- Hg:5,1 g/dL
- aPTT, PT, INR yüksekliği, Fibrinojen düşüklüğü
- Bir metre yükseklikten düşme ve oksipital bölgede hematom

- TANI?
- Acilde bu olguyu nasıl yönetirsiniz?

VAKA

- **TANI:**Konjenital afibrinojenemi
- Hemotoloji bilim dalına danışılarak hastaya acilen Fibrinojen 1 g (Hemocompletan) i.v bolus, ve ES replasmanı yapıldı.
- Oksipital bölgede hematoma nedeniyle beyin BT çekildi, patoloji görülmedi.
- Batındaki hassasiyet nedeniyle yapılan batın USG'de:
'Dalak parankiminde orta düzeyde başlayarak süperiora uzanan 35x20x25 mm boyutta laserasyon alanı mevcuttur. Batın içi tüm kadrantlarda yüksek dansiteli sıvı izlendi. Hemoraji ile uyumlu olabilir.' olarak raporlandı ve hasta ÇYBÜ'ne yatırıldı.
- Hasta çocuk cerrahisine danışıldı, acil girişim düşünülmedi.

VAKA

- Afibrinojenemi** tanısı olan hastanın yenidoğan döneminde tanı aldığındaki koagülometrik testleri:

Protrombin Zaman...		
PTZ (Protrombin Za...	27,4	s
PTZ (Aktivasyon)	37	%
Protrombin Zamanı < veya > şeklinde sonuçlandıığında PTZ (A...		
PTZ (INR)	2,07	.
Protrombin Zamanı < veya > şeklinde sonuçlandıığında PTZ (IN...		
APTT	48,1	s
Trombin Zamanı	29,5	s
Faktör VIII	124	%
Von Willebrand Faktör	144	%

Protrombin Zaman...		
PTZ (Protrombin Za...	45,7	s
PTZ (Aktivasyon)	20	%
Protrombin Zamanı < veya > şeklinde sonuçlandıığında PTZ (A...		
PTZ (INR)	3,52	.
Protrombin Zamanı < veya > şeklinde sonuçlandıığında PTZ (IN...		
APTT	55,9	s
APTT	41,8	s
Fibrinojen	0,40	g/L
Protein S	58	%
Protein C	24	%
Faktör II	45	%
Faktör V	91	%
Faktör VII	33	%
Faktör IX	28	%
Faktör X	38	%

Tablo 1 • Koagülasyon Faktörleri ve İşlevleri

Adı	Fonksiyonu
I (fibrinojen)	Pıhtıyı oluşturur (fibrin)
II (protrombin)	Edimsel formu (IIa) ve I, V, VII, VIII, XI, XIII, Protein C ve trombositleri aktive eder
Doku faktörü (TF)	VIII'a'nın kofaktörüdür (önceleri faktör III olarak adlandırılırdı)
Kalsiyum	Koagülasyon faktörlerinin fosfolipidlere bağlanmasını sağlar (önceleri Faktör IV olarak adlandırılırdı)
V (proakselerin, labil faktör)	Faktör X'un kofaktörüdür ve protrombinaz kompleksini oluşturur
VI	Atanmamıştır (önceleri Va olarak adlandırılırdı)
VII (prokonvertin, stabil faktör)	Faktör IX ve X'u aktive eder
VIII (Antihemofilik faktör-A)	Faktör IX'un kofaktörüdür ve tenaz kompleksini oluşturur
IX (Antihemofilik faktör-B)	Christmas faktörü, Faktör X'u aktive eder, Faktör VIII'le tenaz kompleksini oluşturur
X (Stuart-Prover faktörü)	Faktör II'yi aktive eder ve Faktör V ile protrombinaz kompleksini oluşturur
XI (Plazma tromboplastin öncülü)	Faktör IX'u aktive eder
XII (Hageman faktörü)	Faktör XI, VII ve prekallikrein'i aktive eder
XIII (fibrini stabilize eden faktör)	Fibrin monomerlerini fibrin polimerlerine dönüştürür
von Willebrand Faktör	Faktör VIII'e ve subendoteldeki kollajene bağlanır, trombositlerin adhezyonunu sağlar
Prekallikrein (Fletcher faktörü)	Faktör XII ve prekallikrein'i aktive eder, yüksek moleküler ağırlıklı kininogeni böler
Yüksek moleküler ağırlıklı kininogen (YMAK) (Fitzgerald faktörü)	Faktör XII, XI ve prekallikrein'in karşılıklı aktivasyonunu destekler

Çocuklarda kanama bozukluğu oranı sizce ne kadardır?

- A.%1-2
- B.%3-4
- C.%5-7
- D.%10-12

Kanamalı Hastada Tanıda yapılması Gereken İlk Basamak Testler

Primer Hemostaz

- ❖ Tam kan sayımı
- ❖ Parmak ucu periferik yayma
- ❖ Kanama zamanı(KZ)/PFA 100

Sekonder Hemostaz

- ❖ Protrombin zamanı(PT)
- ❖ Aktive parsiyel tromboplastin zamanı(APTT)
- ❖ Fibrinojen düzeyi
- ❖ Trombin zamanı(TT)
- ❖ Ailede bir kan hastalığı varsa ona yönelik testler

PTZ	Uzun
aPTT	Uzun
TT	Uzun
Fibrinojen	Normal/Anormal
Trombosit sayısı	Normal

→ Heparin varlığı, hipo- dis- veya afibrinojenemi, karaciğer hastalığı ve sistemik hiperfibrinoliz akla gelmelidir.

PTZ	Uzun
aPTT	Normal
TT	Normal
Fibrinojen	Normal
Trombosit sayısı	Normal

→ Konjenital veya karaciğer hastalığına bağlı FVII eksikliği, antikoagülan tedavi başlangıcı

PTZ	Normal
aPTT	Uzun
TT	Normal
Fibrinojen	Normal
Trombosit sayısı	Normal

→ İntrinsik yolaktaki faktörlerin (VIII, IX, XI, XII, prekallikrein) eksiklikleri, düşük FVIII seviyesi olan Von Willebrand hastalığı

PTZ	Uzun
aPTT	Uzun
TT	Normal
Fibrinojen	Normal
Trombosit sayısı	Normal

→ K vitamini eksikliği, oral antikoagülan ilaç kullanımı, birden çok faktörün eksikliğine neden olan karaciğer hastalığı



- ✓ Doku bütünlüğü bozulduğunda aşırı kanamanın engellenmesi
- ✓ Fizyolojik koşullarda kanın damar içinde sıvı halde kalması
- ✓ Yeterli ve kaliteli bir yara iyileşmesi

Hemostatik Sistem

Damar duvarı

Trombositler

Pıhtılaşma faktörleri

Pıhtılaşma

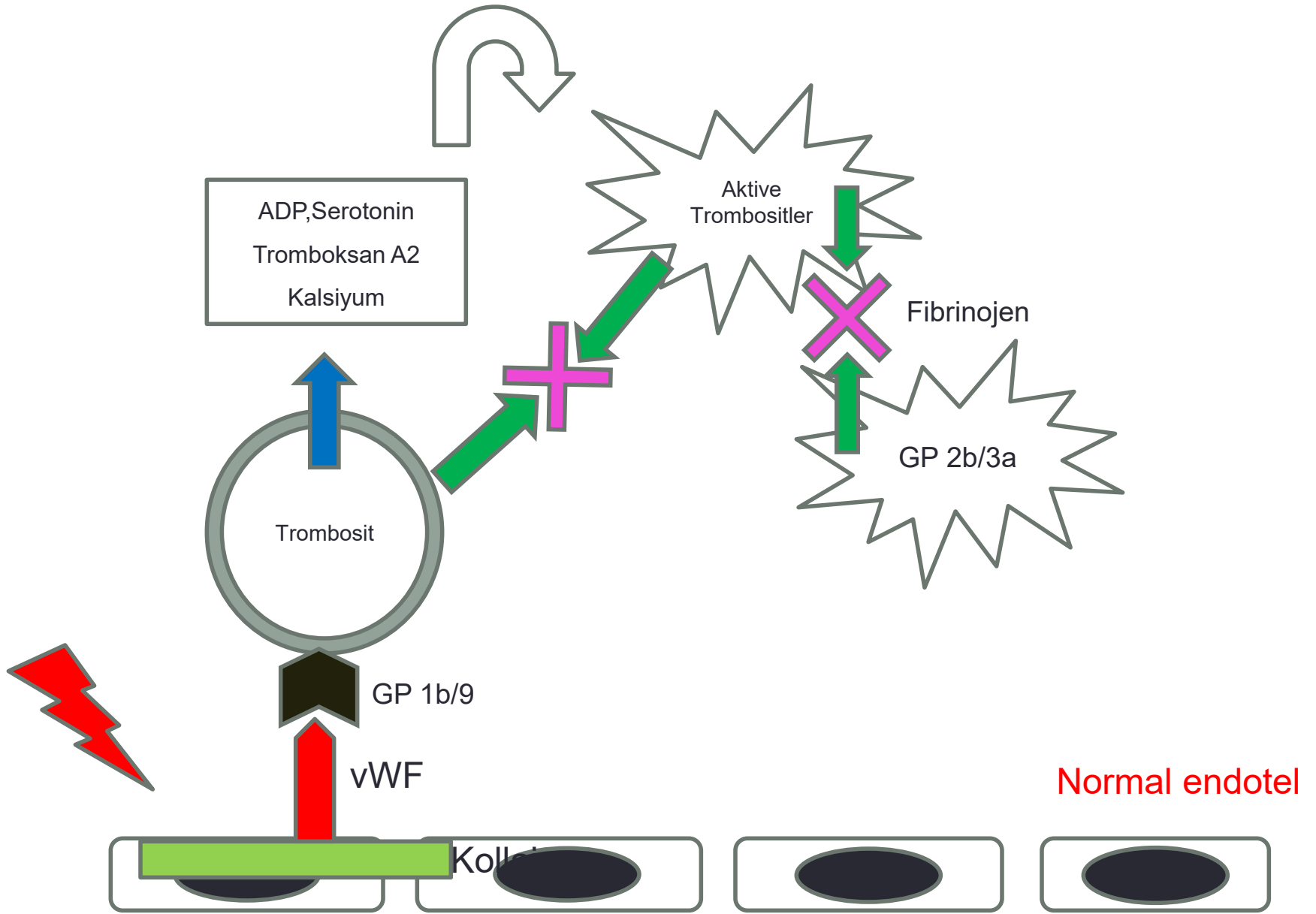
inhibitörleri

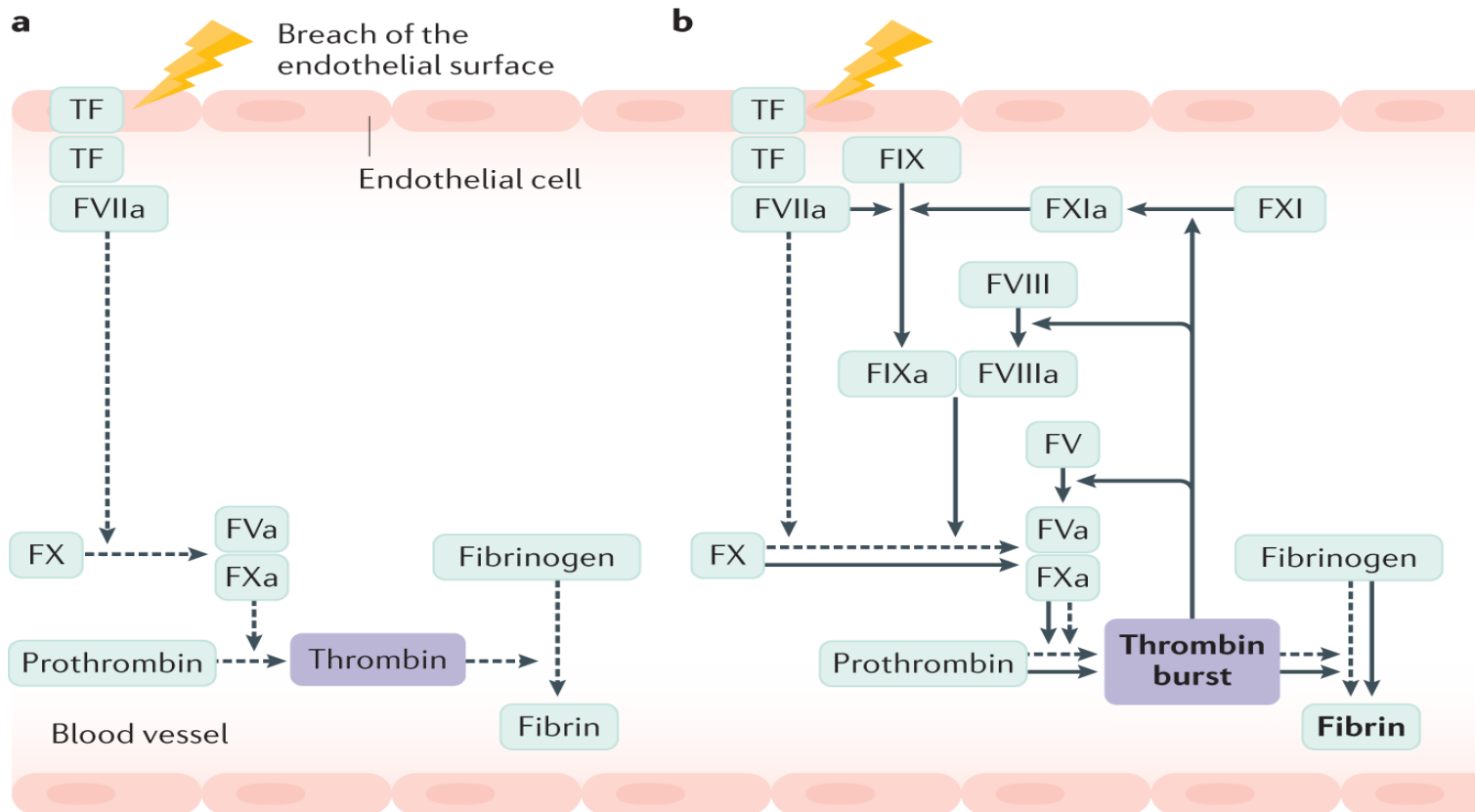
Fibrinoliz

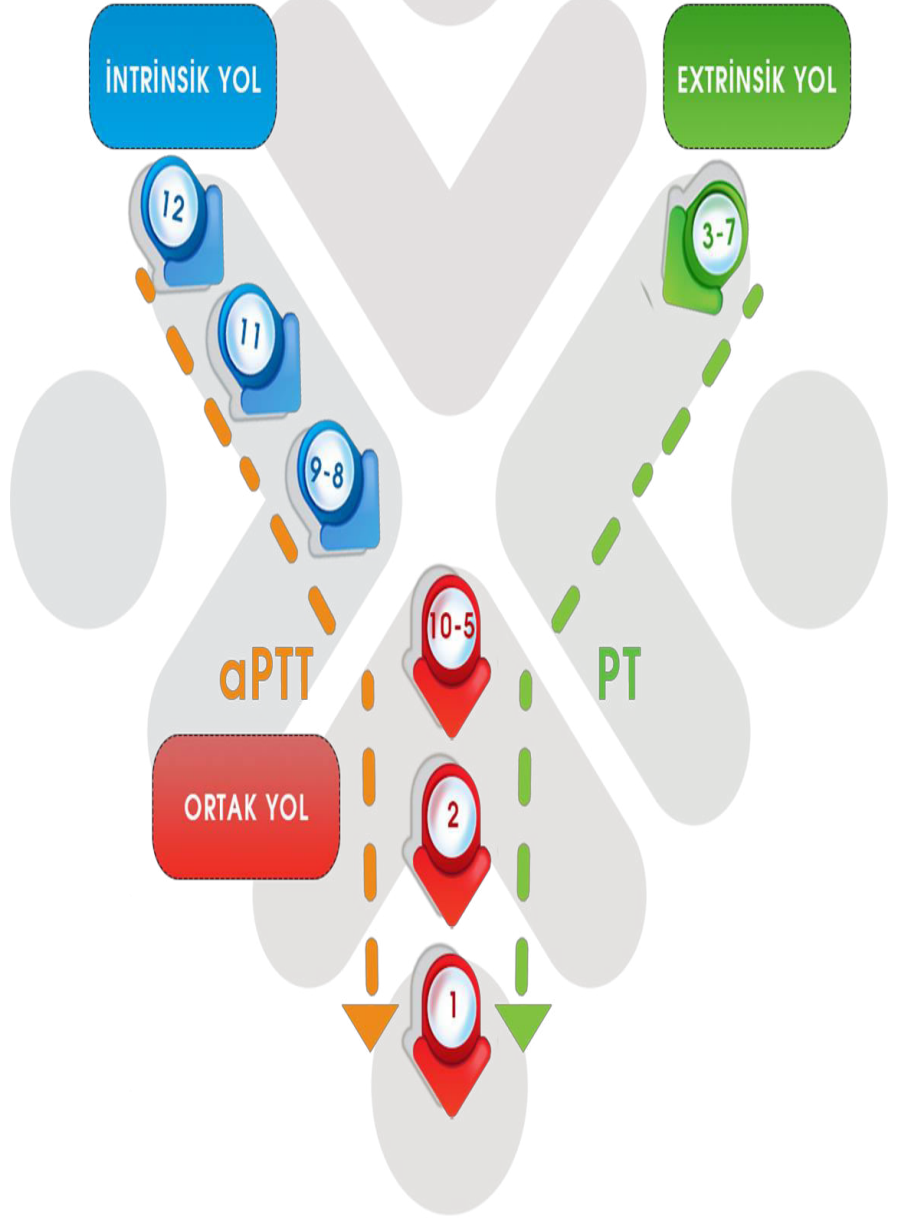
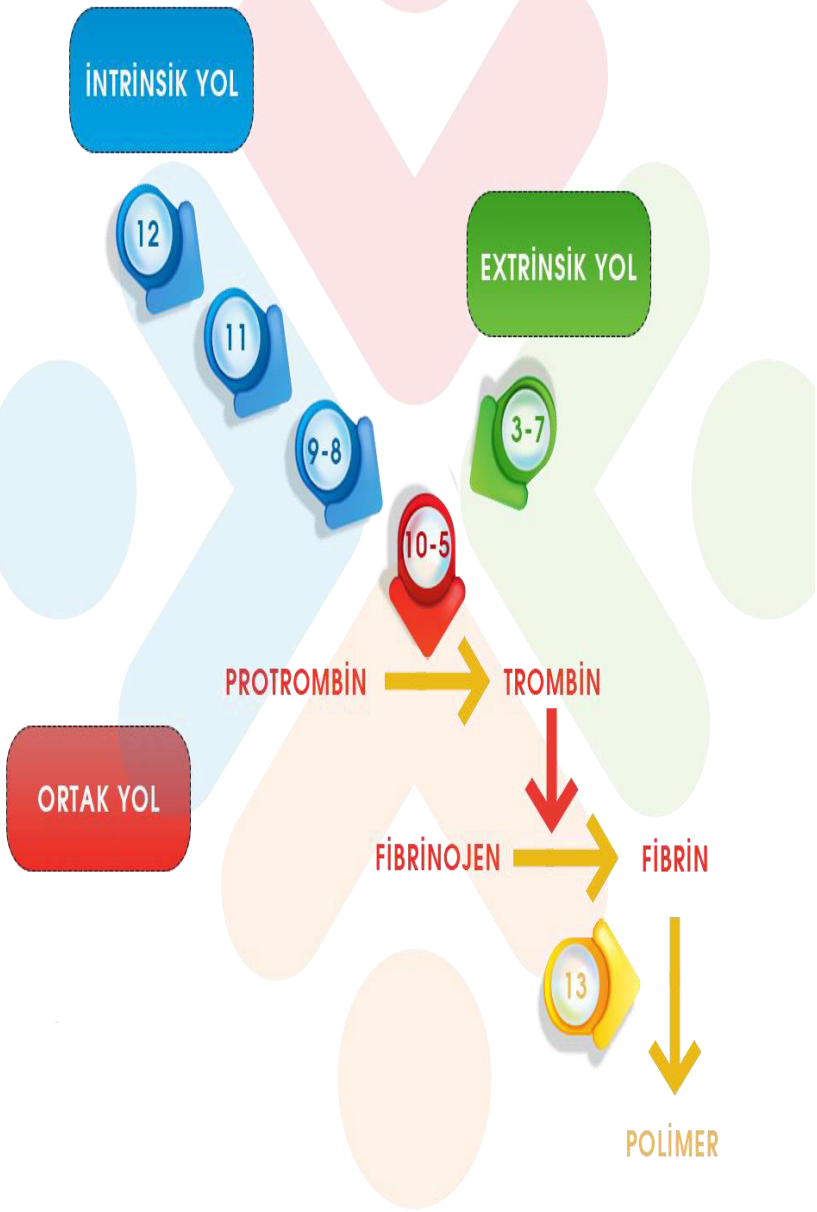


Hemostaz

- ❖ **Primer Hemostaz:** Endotel-Trombosit fazı → Zayıf tıkaç
- ❖ **Sekonder Hemostaz:** Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu-Fibrin oluşumu → Sağlam tıkaç
- ❖ **Fibrinolitik Sistem:** Fibrinolizin uyarılması-Pıhtının erimesi







AFIBRINOJENEMI

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

- Kalıtsal fibrinojen hastalıkları nadirdir, başlıca tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılabilir;
 - ✓ Tip I'de dolaşımdaki fibrinojenin kantitatif özelliği etkilenir. Bu grupta **hipofibrinojenemi** (fibrinojen düzeyi <1.5 g/L) ve fibrinojenin tam eksikliği ile karakterize **afibrinojenemi** vardır.
 - ✓ Tip II'de dolaşımdaki fibrinojenin kalitatif özelliği etkilenir, bu gruptaki **disfibrinojenemide** fibrinojen antijen düzeyi normalken, **hipodisfibrinojenemide** antijen düzeyi de azalmıştır.
- Kalıtsal fibrinojen hastalıkları dışında, edinsel nedenlerin de disfibrinojenemi ve hipofibrinojenemiye neden olabileceği unutulmamalıdır.

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

- Afibrinojeneminin tahmini prevalansı 1:1.000.000'dur, ilk kez 1920 yılında tanımlanmıştır.
- Dünya Hemofili Federasyonu Global Sürveyans Raporu'na göre nadir kanama bozukluklarının %7'sini fibrinojen eksiklikleri oluşturur.
- Kadınlarda erkeklere göre daha siktir.
- Otozomal resesif geçişli olduğundan, prevalanstaki coğrafi farklılıklar akraba evliliklerine bağlıdır.

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

- Fibrinojen trombosit membranında bulunan glikoprotein IIB/IIIA ile etkileşime girer, bu durum trombosit agregasyonu için gereklidir.
- Fibrinojen ayrıca faktör 13 ve plazmin için de bir substrattır.
- Diğer yandan, fibrinojen düzeyi trombin üretiminden fazla olduğunda antitrombin ve antikoagülan fonksiyona sahiptir.
- Fibrinojenin plazma konsantrasyonu yaklaşık 1.5-3.5 g/l, yarı ömrü de yaklaşık 3-5 gündür.
- Afibrinojenemi değişen ağırlık derecesine göre kanama eğilimi gösterir.

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

- Klinik fenotip ile genotip her zaman paralellik göstermez, aynı genotipe sahip iki farklı hastanın kanama paterni farklılık gösterebilir.
- Uzun süre bir problem olmayabileceği gibi, spontan, yaşamı tehdit eden kanamalar olabilir.
- Olguların %85'i yenidoğan döneminde göbek kanaması ile kendini gösterir.
- Mukoza kanaması, hematomlar en sık rastlanan diğer kanama bulgularıdır.

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

- Kas-iskelet sistemi kanamaları hemofiliden daha az olmakla birlikte relatif olarak sıktır, ancak genellikle ağır artropati gelişimine neden olmaz.
- Merkezi sinir sistemi kanaması ise en ciddi kanama yerlerindedir. Ayrıca, menometrorajiye de neden olabilir.
- Bu vakalarda, paradoksal olarak hem arter, hem ven trombozu gelişebilir.
- Afibrinojenemi ve hipofibrinojenemide tekrarlayan düşükler ve post-partum kanamalar olabilir.

FİBRİNOJEN (FAKTÖR I) EKSİKLİĞİ

- Afibrinojenemili olgularda cerrahiyi takiben yara iyileşmesinde bozulma da bildirilmiştir.
- Ayrıca, bazı vakalarda spontan dalak rüptürü gelişimi saptanmıştır.
- **Afibrinojenemi laboratuvar tanısı:** PT, aPTT ve TT belirgin uzamıştır. Kanama zamanı da genellikle uzundur. Fibrinojen gerek fonksiyonel, gerek antijenik ölçümle saptanamaz.

Kanama Zamanı



- Normali çocuklarda 2-9 dakikadır.
- Günümüzde kanama zamanı artık standardize edilebilmesi amacıyla PFA-100 denilen bir aletle bakılmaktadır.

TEDAVİ

- Fibrinojen eksikliklerinin konvansiyonel tedavisi **epizodik tedavi** (kanadıkça tedavi)dir, kanama sırasında en kısa zamanda fibrinojen verilmelidir.
- Bu amaçla TDP (Taze donmuş plazma) veya KP (kriopresipitat) tedavi seçenekleri arasında olsa da, viral inaktivasyon uygulanmış fibrinojen konsantresi tercih edilmelidir.
- Dünyada kullanılan ve değişik viral inaktivasyon yöntemleri uygulanan dört adet fibrinojen konsantresi vardır. Bunlar: **Clottagen, Fibrinogen HT, FibroRAAS ve Haemocomplettan P'**dir.
- Sonuncu preparat, 1 gramlık flakonlar şeklinde ülkemizde mevcuttur.

TEDAVİ

- Diğer bir yaklaşım kanamayı önlemek için erken yaşlarda ya da gebelikte düşüğü önlemek için yapılan **primer profilaksi** (birincil koruma tedavisi) veya kanaması olanlarda tekrarlayan kanamaları önlemek için uygulanan **sekonder profilaksi** (ikincil koruma tedavisi) yaklaşımıdır.
- Fibrinojen replasmanında başlıca üç sorun vardır:
 - 1. Tedavi kişiselleştirilmelidir, çünkü her hastada tedaviye yanıt ve farmakokinetik farklıdır.
 - 2. Ciddi trombotik komplikasyon riski
 - 3. Patojenlerin bulaşma riski
- Hasta ve ailesinde kanama ve/veya tromboz öyküsü tedavi yaklaşımında önemli bir rehber olabilir. Genellikle, fibrinojen düzeyi <0.5 g/L olan olgularda mikrovasküler kanama riski artmıştır.

TEDAVİ

- Verilecek fibrinojen miktarı: Genellikle 50 mg/kg verildiğinde (İngiliz Rehberi'nde 30 mg/kg) fibrinojen konsantrasyonu 1 g/l artar. İnfüze edilen fibrinojenin yarı ömrü tüketim olmadıkça 3-5 gündür.
- Ancak, yine hatırlatmak gerekirse, fibrinojenin farmakokinetiği bireysel değişkenlik gösterdiğinden, tedavi kişiselleştirilmeli, fibrinojen düzey takibine göre doz ve tedavi sıklığına karar verilmelidir.
- Viral inaktive edilmiş fibrinojen konsantresine ulaşılamayan acil durumlarda TDP veya KP da kullanılabilir, ancak bu ürünlerin viral inaktivasyonu olmadığından acil durumlar dışında kullanılmamalıdır.

TEDAVİ

- **Traneksamik asit** mukozal kanama ya da diş çekimi gibi girişimlerden sonra kanamayı önlemek için kullanılabilir, ancak tromboz riskini arttırabileceğinden, özellikle bireysel ya da ailevi tromboz riski yüksek olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.
- Hematüride, gebelik, cerrahi ya da immobilizasyon gibi durumlarda kullanımından kaçınılmalıdır.
- **Fibrin yapıştırıcılar** yüzeysel yaralarda ya da cerrahi girişimlerde kullanılabilir

Afibrinojenemide Spontan Kanamaların Tedavisi

- Fibrinojen konsantrresi tercih edilmelidir, amaç fibrinojen düzeyini >1 g/L'ye çıkarmak ve klinik cevabı takip etmektir.
- Klinik cevap ve laboratuvar monitorizasyonuna göre tedavi düzenlenmelidir, tekrarlayan dozlar gerekebilir.
- Genellikle önerilen yaklaşım; fibrinojen düzeyinin hemostaz sağlanana kadar >1 g/L, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da > 0.5 g/L'de tutulmasıdır.

Profilaksi Endikasyonları

- Kısıtlı sayıdaki veriler nedeniyle, günümüzde primer profilaksiyi şimdilik önermek mümkün değildir, ancak vakaya ve aile öyküsüne göre karar verilebilir.
- Sekonder profilaksi yaşamı tehdit eden ya da merkezi sinir sistemi kanaması gibi tekrarlama riski olabilecek kanamalarda düşünülmelidir.

Cerrahi Girişimlerde Tedavi

İran'da yapılan bir çalışmada tedavi verilmeyen 55 olgunun 23'ünde (%40) postoperatif kanama bildirilmiştir.

Bu nedenle, hemostaz sağlanana kadar fibrinojen düzeyi >1 g/L, yara iyileşmesi tamamlanana kadar da > 0.5 g/L'de tutulmalıdır.



TEŞEKKÜRLER..