



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı
2021

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Arş. Gör. Dr. Nübar Hacıyeva
Prof. Dr. Nazan Sarper



Olgu -1

- 2 yaş 5 aylık kız hasta
- **şikayet:** Burun kanaması
- **Hikaye:** Ayda 1-2 kez olan 1 saatten uzun süren burun kanaması şikayeti ile KBB'den takip edilen hasta, tarafımıza yönlendirilmiştir.

Olgu-1 Fizik Muayene

- **Genel durum:** İyi, aktif
- **Cilt:** Turgor, tonus doğal.
- **Baş boyun:** Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok. Ön fontanel ve arka fontanel kapalı.
- **Gözler:** Işık refleksi bilateral mevcut. Pupiller izokorik. Konjonktivalar ve skleralar doğal. Göz kürelerin her yöne hareketi doğal.
- **Kulak-burun- boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal
- **Kardiyovasküler:** S1, S2 doğal. S3 yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor. Kalp tepe atımı 4. interkostal aralıkta
- **Solunum sistemi:** Her iki toraks solunuma eşit katılıyor. Toraks deformitesi yok. Dinlemekle ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- **GİS:** Batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok. Hepatomegali yok. Splanomegali yok.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen kız.

Özgeçmiş

- Term , 3500 gr doğmuş.
- Hastanın YDYBÜ'nde yatış öyküsü yok. Sarılık öyküsü yok. Göbek düşerken akıntı, kanama olmamış. Anne sütü ile beslenmiş. Büyüme ve gelişmesi yaşıtları ile aynıymış. Aşıları tam.
- Operasyon öyküsü yok. Vücudunda sık sık morarma öyküsü var.

Soygeçmiş

- Anne: 30 yaş.
- Anne ilk adetinden itibaren adet süresi 10-15 gün sürüyormuş. Kansızlık nedeniyle demir tedavisi başlanmış. Ancak adetinin uzun sürmesi ile ilgili doktora başvurmamış.
- Annenin baba tarafında sünnetten sonra uzun süreli kanama öyküsü mevcut.
- Baba: 32 yaş, sağ-sağlıklı, baba tarafında kan hastalığı öyküsü yok
- Anne baba akraba değil
- 1. Çocuk: 6,5 yaş kız. Sağlıklı, kanama öyküsü yok.
- 2. Çocuk: hastamız

Olgu-1

- Ön tanımlar ve ek tetkik ?

LABORATUVAR

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
Protrombin Zamanı				
PTZ(Protrombin Zamanı)	13,3		s	11,5 - 15,5
PTZ (Aktivasyon)	96		%	70 - 100
PTZ(Protrombin Zamanı) < veya > şeklinde sonuçlandığında PTZ (Aktivasyon) hesaplanamamaktadır.				
PTZ (INR)	1,03		.	0,8 - 1,4
PTZ(Protrombin Zamanı) < veya > şeklinde sonuçlandığında PTZ (INR) hesaplanamamaktadır.				
APTT	49,2	Y	s	26,5 - 40
Fibrinojen	2,40		g/L	2 - 4
Von Willebrand Faktör	6	D	%	50 - 160
Faktör VIII	9	D	%	60 - 150
Kollajen Epinephrin Agregasyonu	> 283	Y	s	85 - 157
Kollajen ADP Agregasyonu	> 300	Y	s	65 - 125
Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
Ristosestin Kofaktör	15	D	%	> 55

Hemogram				
WBC (Lökosit)	9,97		x10 ³ /µL	3,46 - 10,04
NEU (Nötrofil Sayısı)	3,680		x10 ³ /µL	1,47 - 7,34
NEU % (Nötrofil Yüzdesi)	37,0	D	%	42,7 - 73,2
LYM (Lenfosit Sayısı)	4,820	Y	x10 ³ /µL	1,05 - 3,17
LYM % (Lenfosit Yüzdesi)	48,3		%	21,6 - 48,5
MONO (Monosit Sayısı)	0,880		x10 ³ /µL	0,25 - 0,95
MONO % (Monosit Yüzdesi)	8,8		%	4,2 - 13,5
EOS (Eozinofil Sayısı)	0,530	Y	x10 ³ /µL	0,03 - 0,29
EOS % (Eozinofil Yüzdesi)	5,3	Y	%	0,6 - 5,2
BASO (Basofil Sayısı)	0,060		x10 ³ /µL	0,02 - 0,07
BASO % (Basofil Yüzdesi)	0,6		%	0,2 - 1,4
RBC (Eritrosit)	4,56		x10 ⁶ /µL	3,87 - 5,62
HGB (Hemoglobin)	12,00	D	g/dL	12,1 - 16,6
HCT (Hematokrit)	35,8	D	%	36,9 - 52,9
MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi)	78,50	D	fL	81,8 - 98
MCH (Ortalama Hücre Hemoglobin)	26,30		pg	25,6 - 32,3
MCHC (Ortalama Hücre Hemog.Konsant.)	33,50	Y	g/dL	28,2 - 31,7
RDW-SD	36,80	D	fL	38 - 50
RDW-CV	13,00		%	11,2 - 14
PLT (Trombosit)	395	Y	x10 ³ /µL	172 - 380
MPV (Ortalama Trombosit Hacmi)	9,60		fL	9,2 - 12,2
PCT (Platekrit)	0,38		%	0,19 - 0,41
PDW (Trombosit Dağılım Genişliği)	10,50		fL	9,5 - 15,5
NRBC	0,00		x10 ³ /µL	0 - 0,015
NRBC %	0,0		%	0 - 0,029

Olgu-2

- 3 aylık kız hasta
- **Şikayet:** Sol dizde kızarıklık, şişlik
- **Hikaye:** Septik artrit nedeniyle izlenen hastanın bakılan tetkiklerinde PT: 45 sn, aPTT 33.2 sn, INR: 5 gelmesi üzerine tarafımıza danışılmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

- 38 GH'da 4280 gr doğmuş.
- Hastanın YDYBÜ'nde yatış öyküsü yok, sarılık öyküsü yok. Göbeği 9. günde düşmüş. Göbek düşerken akıntı kanama olmamış. Anne sütü ile beslenmiş. Büyüme ve gelişmesi yaşıtları ile aynıymış. Aşılı tam. Operasyon, kan alma, ilaç kullanım, yineleyen hastalık öyküsü yok.

SOYGEÇMİŞ

- Anne: 35 yaş sağ sağlıklı
- Baba: 36 yaş sağ sağlıklı
- Anne ve baba birbirlerinin amca çocukları.
- Annenin 1. gebeliği düşük ile sonuçlanmış.
- Amcada pıhtılaşma bozukluğu?
- 1. Çocuk: 8 yaş erkek sağ sağlıklı
- 2. Çocuk: 5 yaş erkek sağ sağlıklı
- 3. Çocuk: hastamız

OLGU-2 FİZİK MUAYENE

- **Genel durum:** İyi, aktif
- **Cilt:** Turgor, tonus doğal.
- **Baş boyun:** Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok. ON fontanel 3x2 cm. Arka fontanel kapalı.
- **Gözler:** Işık refleksi bilateral mevcut. Pupiller izokorik. Konjonktivalar ve skleralar doğal. Göz kürelerin her yöne hareketi doğal.
- **Kulak-burun- boğaz:** Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok. Orofarenks ve tonsiller doğal
- **Kardiyovasküler:** S1, S2 doğal. S3 yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor. Kalp tepe atımı 4. interkostal aralıkta
- **Solunum sistemi:** Her iki toraks solunuma eşit katılıyor. Toraks deformitesi yok. Dinlemekle ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- **GİS:** Batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok. Hepatomegali yok. Splanomegali yok.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen kız.

EK TETKİK VE ÖN TANI ???

LABORATUVAR

Faktör VII - 1 %

İnhibitör Titraj (BEDESTA) NEGATİF(-)

PTZ(Protrombin Zamanı) - 42,9 sn(11-15)

PTZ (Aktivasyon) - 25 (70-100)

PTZ (INR) - 3,13

APTT - 22,9 sn(26-40)

Trombin Zamanı - 13 sn(14-21)

- WBC - 7,548 $10^3/uL$
- NEU - 5,15 $10^3/uL$
- LYM - 1,63 $10^3/uL$
- HGB - 10,66 g/dL
- MCV - 81,93 fL
- HCT - 30,88 %
- RBC - 3,769 $10^6/uL$
- PLT - 546,1 $10^3/uL$

Hemostaz

- **Hemostaz**, kendi kendine olabilecek bir kanamayı önleyen veya herhangi bir nedenle başlayan bir kanamayı durduran süreçlerin tümü. Damar bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak meydana gelen kanamanın durmasıdır.
- **Primer hemostaz**
- **Sekonder hemostaz**

Primer Hemostaz

Damar zedelenmesi olan bölgede;

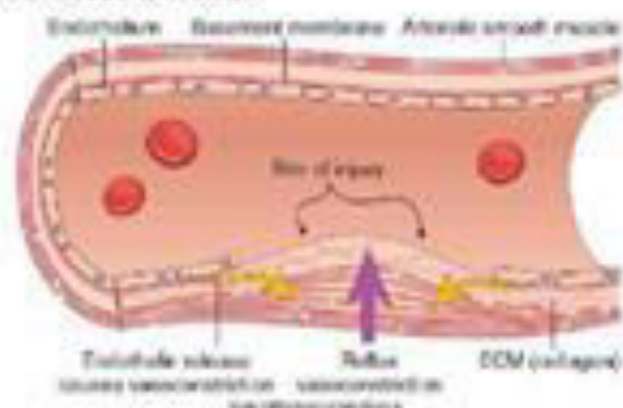
- İlk reaksiyon olan vazokonstriksiyon'un,
- Takiben trombosit adhezyonu ve agregasyonunun oluşmasıdır.

- Saniyeler içinde gelişir.
- Oluşan trombosit tıkaçı gevşektir.

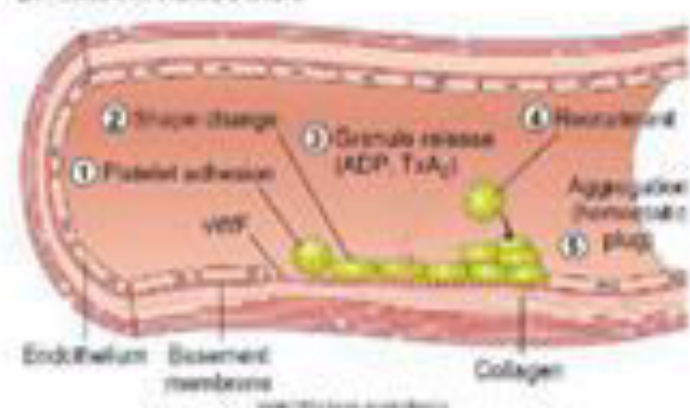
Sekonder Hemostaz

- Pıhtılaşma faktörlerinin oluşturduğu sistemin (intrensek/ekstrensek sistem) devreye girmesiyle sağlam bir pıhtı tıkaçının oluşmasıdır.
- Bu olay primer hemostaza göre daha yavaştır.

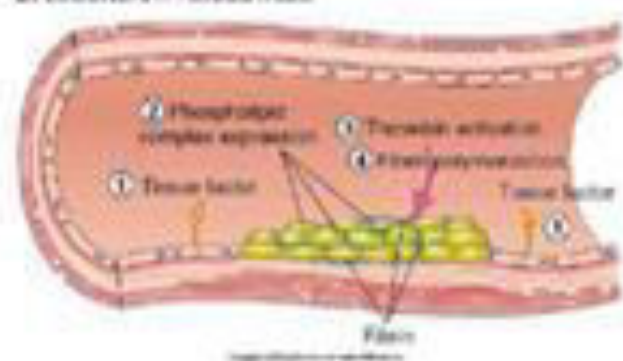
A. VASOCONSTRICTION



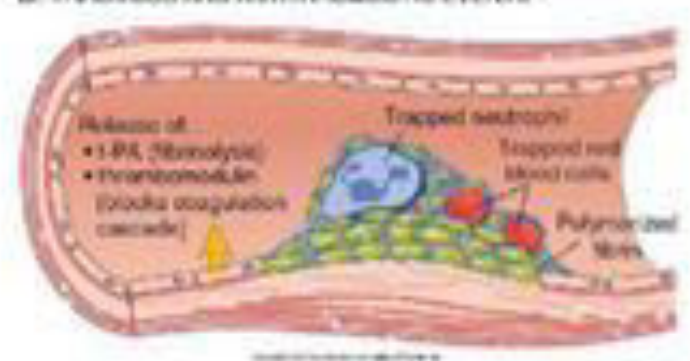
B. PRIMARY HEMOSTASIS



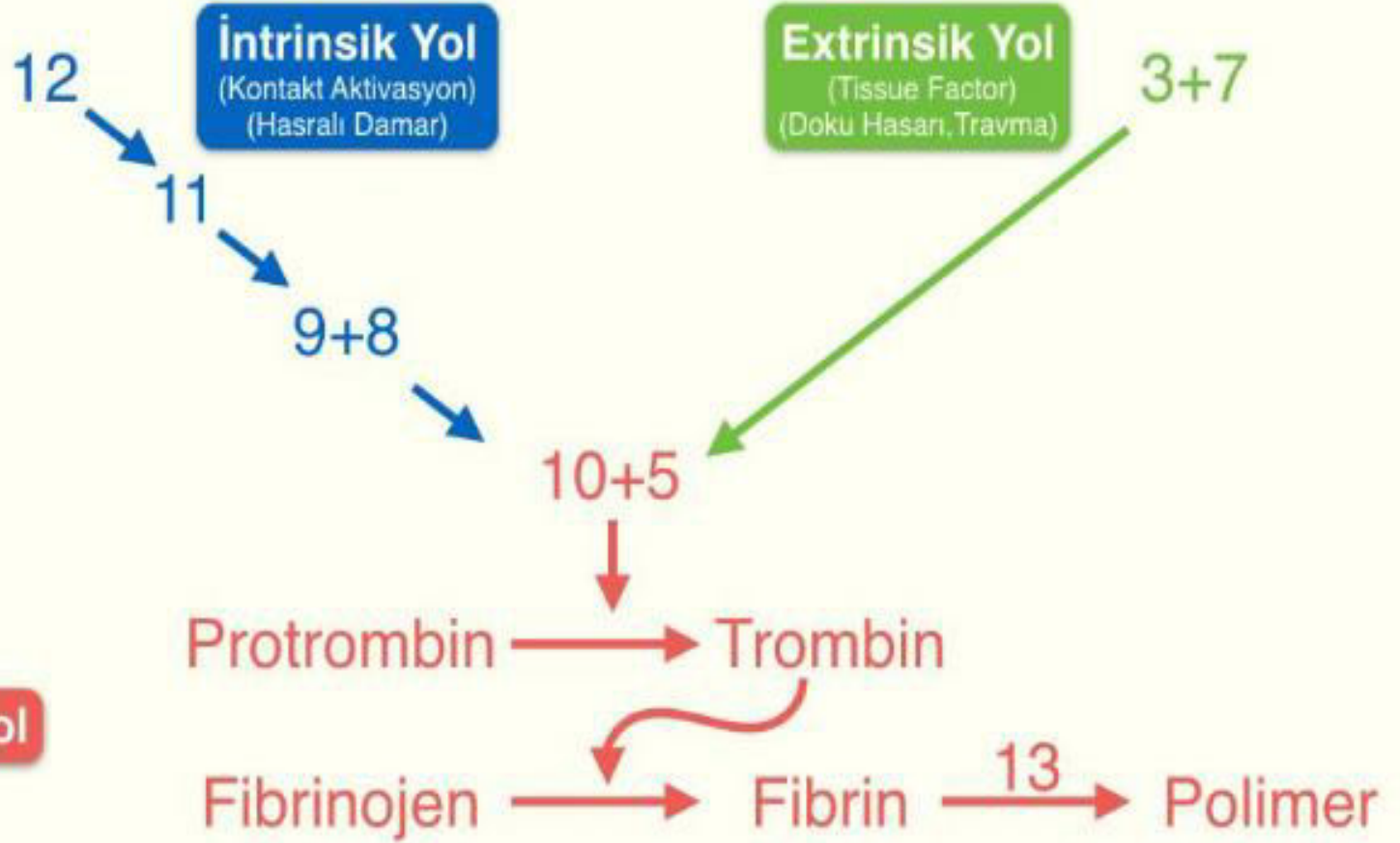
C. SECONDARY HEMOSTASIS



D. THROMBUS AND ANTITHROMBOTIC EVENTS



Koagülasyon Kaskadı



Kanama Diyatezinde Tanı

- Kanama eğilimi ile gelen bir hastada tanı koymada en iyi test

ANAMNEZ ALMA

- İyi bir öykü
- Fizik Muayene

%90 doğru ön tanı koydurur

Kanama Sorunu Olduđunu Düşündüren Anamnez Özellikleri

- ❖ Uyarıcı bir neden olmaksızın ciddi, tekrarlayan burun kanaması?
- ❖ Ciltte travma olmaksızın mavi benekler veya küçük kanamalar (özellikle beklenmedik bölgelerde)?
- ❖ Belirgin bir neden olmaksızın diş eti kanaması?
- ❖ Kanama şikayetlerinin sıklığı? (Haftada 1 veya 2 veya daha fazla)
- ❖ Ufak yaralanmalardan sonra kanamanın uzaması?

Kanama Sorunu Olduđunu Düşündüren Anamnez Özellikleri

- ❖ Tonsillektomi, apendektomi, (sünnet) veya doğum sonrası gibi cerrahi girişimlerden sonra uzamış veya yoğun kanama?
- ❖ Diş çekiminden sonra uzamış veya yoğun kanama?
- ❖ Bir cerrahi girişimden sonra kan transfüzyonu?
- ❖ Ailede kanama hastalığı?
- ❖ Ağrı kesici veya romatizma nedeniyle ilaç kullanımı? (Aspirin, antihistaminikler vb.)
- ❖ Başka bir ilaç kullanımı?
- ❖ Uzun süren menstruasyon (> 7 gün) ve/veya artmış sayıda ped değişimi?

Tarama

- Tam kan sayımı ve PY
- PT
- aPTT
- Fibrinojen
- Trombin zamanı
- PFA-100

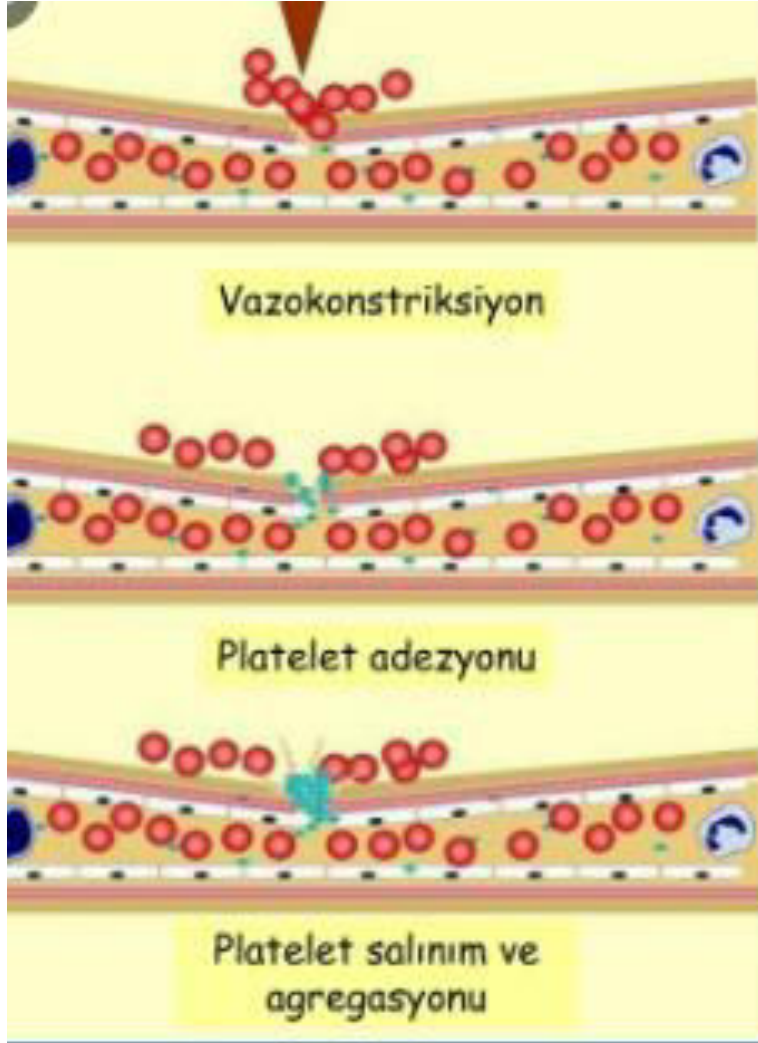
Von Willebrand Hastalığı

- **Von Willebrand hastalığı (vWh)**, von Willebrand faktörünün (vWf) eksikliği veya fonksiyon bozukluklarına bağlı, otozomal geçişli bir kalıtsal kanama diyatezidir .vWf, plateletlerin endotel altı dokuya adezyonunununu ve trombus oluşturmalarını sağlayan, ayrıca faktör VIII için taşıyıcı görevi yapan bir proteindir. vWh da yara yerinde trombus oluşmadığından, deride ve mukozal yüzeylerde minor travmalarla kanamalar olur. vWh'nın, vWf molekülündeki bozukluğun tipine göre değişen klinik ve laboratuvar özelliklerine sahip olan ve genetik geçişi birbirinden farklılık gösteren çok sayıda tipi vardır, bu farklı tiplerinin ayırt edilmesi genetik danışma ve farklı tedavi gereksinimleri yönlerinden önemlidir.

Sıklık

- **vWh** en sık görülen kalıtsal kanama diyatezlerinden biridir. Toplum taraması ile elde edilen insidans rakamları %1 dolayındadır. Bu şekilde saptanılan olguların ancak %10'unda kanama semptomu bulunmaktadır.

- **vWf** düz bir polipeptid olarak endotel hücresi ve megakaryositte sentezlenir



II. ERKEN (PRİMER) HEMOSTAZ

Gp 1b
Platelet + vWF + kollajen

TxA₂, ADP, serotonin...

(Gp IIb /IIIa) - fibrinojen

VWf'nin kan düzeyini etkileyen faktörler

- **VWf'nin kan düzeyi**, genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak değişir. Gebelik, östrojen, progesteron, glukokortikoid tedavileri, adrenalın veya adrenalın salınımını artıran stres ve ağır egzersiz, hipertiroidi, inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, diabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları vWf düzeyini artırırken, hipotiroidi ve valproik asit tedavisi vWf düzeyini azaltır. Kan grubu O olan bireylerin vWf düzeyi diğer gruplardan yaklaşık %25 daha düşük düzeydedir.

Klinik Belirtiler

- **VWh**, tipik olarak hafif veya orta şiddette deri-mukoza kanamalarıyla karakterizedir. Sık görülen semptomlar, deride kolay ekimoz oluşması, burun kanaması, diş eti kanaması, menoraji, post-partum kanamalar, yüzeysel kesilerden sonra uzun süren kanamalar ve GIS kanamalarıdır. Kanamanın şiddeti vWf'nin düzeyine ve fonksiyon bozukluğu olup olmadığına göre farklılık gösterir. vWf'nün düzeyi çok düşük olan veya fonksiyonlarında ciddi bozukluk olan hastalarda kanama semptomları daha ciddi olup erken çocukluk çağında başlarken, hafif tipler ancak mukozal yüzeylelerdeki travmatik girişimlerde (tonsillektomi, diş çekimi, küretaj) veya menarşta kendini belli ederler.

vWh'nın Tipleri

- **Tip 1 vWh** : Normal vWf'ün kısmi eksikliği
- **Tip 3 vWh** : Normal vWf'ün tam eksikliği
- **Tip 2 vWh**: vWf'ün yapısal anormalliklerine bağlı (kalitatif) bozuklukları

Tip 2A: Gplb'ye bağlanma azalmış, büyük multimerler eksik

Tip 2B: Gplb'ye bağlanma artmış, büyük multimerler eksik

Tip2M: Gplb'ye bağlanma azalmış, multimerik yapı normal

Tip 2N: FVIII bağlama azalmış, multimerik yapı normal.

Tablo 1. VWh tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

<i>Tip</i>	<i>Genetik geçiş</i>	<i>sıklık (%)</i>	<i>FVIII %</i>	<i>vWF</i>	<i>Rcof</i>	<i>RIPA</i>	<i>Multimerik yapı</i>
Tip1	Otozomal dominant	60- 70	Azalmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış/ Normal	Normal
Tip 3	Otozomal resesif	5-25	3-5 U	Ölçülebilir düzeyin altında	Ölçülebilir düzeyin altında	Cevap yok	Görülmez
Tip 2A	Çoğunlukla otozomal dominant.	10-15	Azalmış/Normal	Azalmış /Normal	Çok azalmış	Çok azalmış/Yok	Büyük multimerler eksik
Tip 2B	Otozomal dominant	2	Azalmış// Normal	Çoğunlukla azalmış	Azalmış /Normal	Artmış, düşük	En büyük multimerler eksik
Tip 2M	otozomal dominant	2	Değişken azalma	Değişken azalma	Azalmış	Değişken azalma	Normal /
Tip 2N	Otozomal resesif	2	Azalmış	Normal	Normal	Normal	Normal
Psüdo-vWh	Otozomal dominant	Ender	Azalmış/ Normal	Azalmış/ Normal	Azalmış/ Normal	Artmış	En büyük multimerler eksik

Laboratuvar Bulguları:

- ✓ Kanama zamanında uzama,
- ✓ vWf düzeyinde (vWf:Ag) azalma
- ✓ vWf ristosetin kofaktor aktivitesinde (RcoF) azalma
- ✓ FVIII koagülan aktivitesinde (FVIII) azalma,
- ✓ Ristosetin ile platelet agregasyonunda (RIPA) azalma veya artma

- **Kanama zamanı:** Bu test, duyarlılığının ve özgüllüğünün az olması nedeni ile büyük ölçüde terk edilmiştir. Bunun yerine PFA-100 (Platelet Function Analyser-100) testi tercih edilmektedir. Kolajen kaplı kapiller tüplerde ADP veya epinefrin varlığında dar bir apertüre doğru ilerletilir
- **RcoF:** Bu test vWf'nin plateletlerin Gplb reseptörüne bağlanma kapasitesini ölçer. vWf'nin platelete bağlanmasını sağlayan bir antibiyotik olan ristosetin normal plateletlere eklendiğinde aglütinasyon ortaya çıkar. Bu hastalarda vWf ristosetin kofaktör aktivitesinde azalma olur.
- **RİPA:** Bu test vWf'nin Gplb'ye bağlanmasının artmış olduğu tip IIB vWh tanısı için gereklidir.
- **Genetik testler:** Doğum öncesi tanı ve genetik danışma için genetik bozukluğun belirlenmesi amacı ile yapılır. Tip 3 ve ağır kanamalı Tip 2 vWh'da doğum öncesi tanı gereklidir; tip 1 vWh'lı hastalarda çoğunlukla genetik bozukluk bulunmadığından, genetik inceleme genellikle istenmez.

- **vWh tanısı için en az vWf, Rcof (vWf ristosetin kofaktor aktivitesi) ve FVIII testlerinin üçünün birlikte yapılması gerekir,** kesin tanı için bu testlere ek olarak kanama zamanı veya PFA-100 ile RIPA testlerinin de eklenmesi gerekir. Multimer analizi ve FVIII bağlama testleri ancak koagülyasyonda uzmanlaşmış laboratuvarlarda yapılmaktadır.

Tedavi

- ✓ **Desmopressin(DDAVP)**(Tip 3'de etkisizdir).
- ✓ **Transamin** (lokal kanamalarda kullanılır)
- ✓ **Östrojen, LHRH analogları** (menstrüel kanamalarda kullanılır)
- ✓ **vWF konsantreleri**
- ✓ **Kriyopresipitat**
- ✓ **Trombosit süspansiyonu**

HASTAMIZ

- Hastamızın annesine adet dönemlerinde Transamin 3x500mg 5 gün boyunca kullanmasını önerdik. Kanama takibi yapılıyor.
- Hastamıza vWF+FVIII (haemate p) verdik

FVII eksikliži

FVII eksikliği

- FVII eksikliği asemptomatikten öldürücü kanamalara kadar varan değişik klinik tablolarla ortaya çıkabilen bir kanama bozukluğudur.
- Otozomal ressesif geçiş gösteren bu hastalıkta heterozigot veya homozigot formlar gözlenebilir

Klinik

- Faktör VII eksikliğinin klinik bulguları homozigot ve birleşik heterozigot olgularda değişkenlik gösterir. Burun ve diş eti kanamaları gibi mukozal kanamalar, vücutta kolay morarmalar, eklem içi kanamalar sık gözlenen kanama bulgularıdır.

Klinik

- Bazı olgular herhangi bir belirti olmaksızın yaşamlarına devam ederken, nadiren yenidoğan döneminde kafa içi kanamalarla tanı alan olgular da mevcuttur.
- Kadınlarda menoraji sık saptanan bulgulardandır.
- Olguların bir kısmında tanı diş çekimi ya da minor cerrahi girişimler sonrasında uzamış kanamalarla konur.
- Ağır olgularda kanama atakları yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkar.
- En sık ölüm nedeni kafa içi kanamadır.

Laboratuvar Tanısı

- Olguların yarıya yakınında ailede benzer kanama bulgusu olan birey öyküsü mevcuttur. Vücutta çoğunlukla kendiliğinden gelişen morluklar, mukozal kanamalar tanıyı düşündürmelidir. Uzamış protrombin zamanı ve FVII düzeyinin düşüklüğü tanı için önemli laboratuvar bulgularıdır.
- K vitamini eksikliği dışında da FVII eksikliğine başka faktör eksikliklerinin eşlik edebileceği bildirilmiştir. Örneğin 13. kromozomda meydana gelen geniş delesyonların FVII – FX birlikte eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir.

Laboratuvar Testi	Sonuç
Protrombin zamanı(PT)	Uzamış
aktive Parsiyel Trombin Zamanı (aPTT)	Normal
Trombin zamanı (TT)	Normal
Faktör 7 aktivite düzeyi	Düşük

Tedavi

- Hafif ve orta şiddetteki kanamalarda oral ve parenteral traneksamik asitin tek başına kullanımı yeterli olabilmektedir. Daha şiddetli kanamalarda TDP, plazma kaynaklı FVII ve rekombinant FVIIa preparatları kullanılmaktadır. Özellikle rekombinant teknoloji ile üretilen ürünün (rFVIIa, Novo Seven) kullanıma girmesi viral bulaş riskini azaltmıştır. Yarılanma ömrü 4-5 saat gibi kısa olan FVII'nin kanamalardaki kullanımı 15-30 µgr/kg/doz'dur. Birkaç saat ara ile uygulanması gerekir. Yarılanma ömrünün kısa olması nedeni ile koruma tedavisinde (profilaksi) tercih edilememektedir. Adet kanamaları şiddetli olan FVII eksikliği olan kadınlarda oral gebelik önleyici ilaçların kullanımı ve demir desteği akılda tutulmalıdır.

Taze donmuş plazma (TDP)	1 U/ml	Tanı konanana kadar kullanabilir .	Avantaj: Ucuz. Kolay bulunur ve uygulanır Dezavantaj: Sınırlı etkili, viral bulaş riski, volüm yüklenmesi, majör cerrahi için uygunsuz
rFVIIa	>25000 U/ml		Avantaj: Çok etkili, viral bulaş riski az, Dezavantaj: Pahalı

HASTAMIZ

- Őu an 5 yaşında olan hastamız, takibi sırasında birkaç kez dizinde, diş etinde, humerus bölgesinde, ayak bileğinde kanama olmuş. Kanamada Faktör VII replasmanı yapıldı.
- Ayda 3 kereden fazla sol diz ekleminde kanama olması nedeniyle profilaksi planlandık.



•