

Faktör VIII'e Karşı İnhibitör Gelişen Hemofili Hastalarında Dental Tedavi Yaklaşımı

Dental Treatment Of Patients With Factor VIII Deficiency Who Developed Inhibitor

H. Oğuz Kazancıoğlu^a, DDS,PhD, Gülsüm Ak^b, DDS,PHD

^aAraştırma Görevlisi, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

^bProfesör, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D.

Özet

Hemofili A erkek bebeklerin 1/5000'ini etkileyen en yaygın kalıtsal koagülasyon bozukluğudur. Hemofili A hastalarının %25-30'unda, Hemofili B hastalarının ise %1-3'ünde yaşamları boyunca inhibitör gelişebilir. İnhibitör gelişen hemofili hastalarını tedavilerini yapmanın en etkili yol ise bu hastalara rekombinant faktör VIIa uygulanmasıdır. FVIIa plazmada pıhtının erime zamanını uzatır ve trombin ile aktive olabilen fibrinolizis inhibitörü yolu ile fibrinolizisi azaltır. Bu makalede faktör VIII'e karşı aşırı inhibitör gelişen bir hemofili hastasının yapılan başarılı dental tedavisini anlattık. rFVIIa'nın geleneksel tedavilere (örneğin faktör konsantresi) göre avantajları antijenitesinin olmaması ve viral güvenliğidir. Ancak geleneksel yöntemlere göre daha pahalı bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, İnhibitör, rFVIIa

Abstract

Hemophilia A is the most common hereditary coagulation disorder, affecting 1/5000 males born live. In approximately 25% to 30% of patients with hemophilia A and in approximately 1% to 3% of the patients with hemophilia B inhibitors develop during their lifetime. A novel way to treat hemophilia patients with inhibitors is the administration of recombinant factor VIIa. Factor VIIa prolong clot lysis time in plasma and down regulate fibrinolysis via activation of trombin activatable fibrinolysis inhibitor. In this report we present the successful dental treatment of one patient who have severe inhibitor to Factor VIII using recombinant Factor VIIa. Advantages of rFVIIa over traditional treatment (ie, factor concentrates) are the lack of antigenicity and viral safety. On the other hand that is more expensive than traditional treatment.

Key Words: Hemophilia, Inhibitor, rFVIIa

Giriş

Hemofili A (Faktör VIII eksikliği) ve Hemofili B (Faktör IX eksikliği); X kromozomuna bağlı, resesif geçişli kalıtsal hastalıklardır. Hemofili A yeni doğan her 10.000 erkek bebekten birinde görülmektedir. Hemofili B sıklığı ise Hemofili A'nın beşte biri kadardır. Tedavi gereksinimi olan hastaların toplum genelinde sıklığı milyonda 60'tır.¹

Hemofili A pıhtılaşma faktörü VIII'in eksik olması sonucu ortaya çıkan ve ölümcül kanamalara yol açabilen en yaygın görülen kalıtsal pıhtılaşma bozukluğudur. Hastalıkta, kanamanın şiddeti ve sıklığı

faktör VIII düşükliğünün derecesi ile paralel olarak seyreder. Faktör VIII düzeyi ne kadar düşük ise kanama şiddeti ve sıklığı aynı oranda fazladır. Hastalık ağır (Faktör VIII aktivitesinin normalin %1'inin altına düşmesi), orta (normal aktivitenin %1-5'i) ve hafif (normal aktivitenin %5-25'i) olmak üzere hastalığın şiddetine göre üç sınıf altında toplanabilir.²

Hemofili A'da intrinsik koagülasyon mekanizması bozulmuştur. Defekt sekonder hemostazdadır. Bu nedenle purpura görülmez.^{1,2} Trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları ve Von Willebrand faktörü düzeyi normaldir. Bu nedenle primer hemostazda bir bozukluk yoktur. Hemofililerde eklem içine kanama karakteristiktir. Eklem içine kanamalar sonucu hemartrozlar gelişir. Hemofilde korkulan iki önemli kanama, orofarinks ve beyin kanamasıdır. Hemofili B'deki semptomlar, klasik Hemofili A'ya nazaran daha hafiftir.¹

Eski dönemlerde hemofili hastalarında ciddi bir problem de özellikle Hepatit C ve AIDS gibi bazı hastalıkların kan yoluyla bulaşması riskiydi. Fakat yeni

Dr. H. Oğuz KAZANCIÖĞLU
İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD
34093 Çapa/ Fatih/ İstanbul
Tel: (212) 414 20 20 (30351)
Faks: (212) 531 22 30
E-posta: dt_oguz@yahoo.com

geliştirilen aletler ve sterilizasyon yöntemleri ile bu risk oldukça azaltılmıştır.^{3,4}

Hemofili hastalarında spontan veya ağız cerrahisi işlemlerinden sonra oluşan kanama bazı yöntemlerle kontrol altına alınabilir. Bunlar arasında eksikliği bilinen pıhtılaşma faktörlerinin cerrahi işlem öncesinde hastaya transfüzyonu, fibrinolitik sistemin ilaçlarla inhibisyonu ve lokal önlemler sayılabilir.⁵

Fibrinolitik sistemi inhibe eden epsilon amino kaproik asit (EACA) ve traneksamik asit gibi ajanlar, cerrahi işlemden sonra kanamayı ve transfüzyon gereksinimini azaltır ve pıhtının erimesini önler.⁵ Antifibrinolitikler ayrıca oral fibrinolitik aktivatörü nötralize etmek için ağız gargaraları olarak da kullanılabilirler.⁶

Hemostaz kontrolünde diğer bir yöntem de sistemik replasmanla birlikte veya onun yerine fibrin yapıştırıcılar gibi koagülasyon sağlayıcı ajanların uygulanmasıdır.^{7,8}

Hemofili hastalarında kanama meydana geldiğinde hastalara faktör VIII replasman tedavisinin uygulanması gerekmektedir. Sentetik vasopressin analogu olan desmopressin (DDAVB) kullanımı hafif ve orta Hemofili A hastalarında replasman tedavisinin gerekliliğini azaltır.^{7,9} Desmopressinin patojen olmaması, koagülasyon faktörü ve trombosit konsantrasyonlarının değişimini engelleyerek immünizasyon riskini ortadan kaldırması gibi avantajları mevcuttur. Bazı orta dereceli hemofili hastalarında desmopressine cerrahi işlem öncesinde başlanır ve 12 saatte bir eğer gerekirse 4 güne kadar uygulanabilir.¹⁰ Traneksamik asit hemofili hastalarında cerrahi sonrası kanamayı belirgin olarak azaltır ve topikal ya da sistemik olarak uygulanabilir.^{11,12}

Hemofili hastalarında ortaya çıkan en önemli problemlerden biri ise kanda eksik olan ve kanama olduğunda dışarıdan verilen Faktör VIII'e karşı antikor gelişmesidir. Hemofili A hastalarının yaklaşık %25-30'unda ve Hemofili B hastalarının ise %1-3'ünde inhibitör gelişebilir.^{13,14}

İnhibitör gelişen bu hemofili hastalarını tedavi etmenin en etkili yolu ise bu hastalara sentetik bir ilaç olan rekombinant faktör VIIa (rFVIIa, NovoSeven, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) uygulamasının yapılmasıdır.¹⁵ rFVIIa kanama dönemlerinde ya da cerrahi işlemlerde kullanılan güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış bir prohemostatik ajandır. 1988'den beri rFVIIa, faktör VIII ve IX'a karşı inhibitör gelişen hemofili hastalarında kanama kontrolünün sağlanmasında başarı ile kullanılmaktadır. rFVIIa tedavisinin, faktör tedavisi gibi geleneksel tedavi yöntemlerine karşı avantajları antijenitesinin olmaması ve viral güvenliğidir. Dezavantajı ise daha pahalı bir tedavi yöntemi olmasıdır.^{16,17,18,19,20,21}

rFVIIa prohemostatik etkisini ekstrinsik koagülasyon yolunun etkinliğini artırarak ortaya çıkarır. Koagülasyonun hücre tabanlı modeline göre damar duvarında kanama olduğunda doku faktörü (TF) açığa çıkar. Faktör VIIa TF'ye bağlanır ve bu yolla faktör IX ve X'un ikisini de aktive edebilir. Bu sayede trombinin başlangıç jenerasyonunun oluşması sağlanır. TF'nin yüksek konsantrasyonlarında TF-FVIIa kompleksi faktör X için substrat olarak tercih edilir; oysa düşük TF konsantrasyonunda faktör IX'un aktive edilmesi tercih edilir. Yüksek doz rFVIIa'nın, plazma faktör VII'nin koagülasyon üzerine inhibitör etkisini ortadan kaldırması rFVIIa tarafından trombin oluşumunun artırılması için önemli bir rol oynayabilir. Fibrin pıhtısının formasyonundan sonra, trombin oluşumu intrinsik yol ile faktör XI'un trombin tarafından aktivasyonu ile devam eder. Bu durum faktör XI geri besleme döngüsü ile şekillenen sekonder trombin oluşumu fibrin ağının bozulmasını önleyen, trombin tarafından aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörünün(TAFI) aktive olmasına neden olur. Faktör VIIa TAFI'nın aktivasyonu yolu ile plazmada pıhtı erime zamanını uzatır ve fibrinolizisi azaltır.^{22,23}

Olgu Sunumu

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı'na İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından diş tedavilerinin yapılması için gönderilen Faktör VIII'e karşı 248-280 Bethesda ünitesi düzeyinde inhibitör varlığı gelişmiş, 35 yaşında erkek Hepatit C'li ağır hemofili A (faktör düzeyi %) hastasının diş tedavileri kliniğimizde yapılmıştır.

Hastamızda 7 yıl önce faktör VIII'e karşı antikor gelişmiştir. Yapılan intraoral ve radyografik muayenesinde 15, 16, 18 ve 27 nolu dişlerde tedavi olamayacak şekilde aşırı kuron harabiyeti ve hastanın diğer dişlerinde de periodontitis olduğu saptandı.



Resim 1. İnhibitör gelişen hemofili hastasının ağız içi görüntüsü

Hastanın tedavisi 90mcg/kg Faktör VIIa (rFVIIa, NovoSeven, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) transfüzyonu yapıldıktan hemen sonra sırasıyla önce periodontal tedavi daha sonra ise çekimler yapılarak aynı seansta başarılı bir şekilde tamamlandı.



Resim 2. Diş

çekimlerinden hemen sonraki görüntü

Transfüzyon, operasyon sonrası 2.,4.,6. saatlerde tekrarlandı ve ayrıca 3 gün boyunca transamin ampül 10mg/kg olarak uygulandı. Kanama devam ettiği için rFVIIa replasman tedavisine diş çekiminde sonra 3 gün boyunca devam edildi. Transamin ampül kesildi ve transamin kapsül 20mg/kg olarak başlandı ve 3 gün boyunca bu tedaviye devam edildi. Bu tedavi protokolü ile hastamız başarılı bir şekilde tedavi edildi ve daha sonra yapılan kontrollerinde herhangi bir kanama komplikasyonuna rastlanmadı.

Tartışma

rFVIIa inhibitör gelişen hemofili hastalarının tedavilerinin yapılabilmesi için geliştirilen sentetik bir ilaçtır. İnhibitör antikoları gelişen hemofili hastalarında rFVIIa'nın etkisi aşağıdaki faktörlerin kombinasyonu ile açıklanabilir: 1) Doku faktörü yolu ile pıhtı oluşumunu artırır (zimojen faktör VII'nin inhibitör aktivitesini geçersizleştirerek) 2) Pıhtının stabil kalmasını sağlayan TAFI aktivasyonu sayesinde fibrinolizisin azaltılması. Yayınlanan bütün çalışmalar rFVIIa ile yapılan tedavilerin, dozun 35 µg/kg-120µg/kg olacak şekilde ayarlanmasının etkili olabileceğini bildirmişlerdir. İnhibitör oranına bakılmaksızın tavsiye edilen standart doz ilaca 90

µg/kg olarak başlanması ve 2 saat sonra işlemin tekrarlanmasıdır. Hemostazın sağlandığından emin olunmak istenen ve bu nedenle iki dozdan fazla uygulamanın yapılmasının gerektiği durumlarda, doz aralıkları 1-2 gün boyunca 4 saate çıkarılabilir ve kanamanın şiddetine göre kanama kesilinceye kadar 6 saat aralıklarla tekrarlanabilir. Cerrahi uygulanan vakalarda yada komplike kanamalarda rFVIIa ilk 24 saat içinde 2 saatte bir uygulanır ve sonra aralıklar cerrahinin türüne göre gittikçe (sonraki 3 gün içinde 2-6 saat aralıklı olarak) uzatılır. Literatürde bildirilen çoğu cerrahi çalışmada, rFVIIa çalışmamızla uyumlu olarak antifibrinolitik terapi ile birlikte uygulanmıştır. Bu durum doz gereksinimini azaltmak ve kanama komplikasyonu ihtimalini ortadan kaldırmak için tercih edilmektedir.²⁴

Shapiro ve ark.²⁵ rFVIIa'nın inhibitör gelişen hemofili hastalarında en etkili uygulama dozunun 90 µg/kg olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da inhibitör gelişen hastalarda en uygun dozun 3 saat aralıklarla 90 µg/kg ortalama 2.2 enjeksiyon uygulaması yapılmasının olduğu bildirilmiştir.²⁶ Bizim çalışmamızda da bu oranlara bağlı kalınarak rFVIIa uygulaması 90 µg/kg olarak yapılmıştır.

Millar ve ark.²⁷ hemofili hastası 5 çocuk ve 1 genç erişkin bireyin cerrahi tedavilerini rFVIIa kullanarak başarılı bir şekilde gerçekleştirdiklerini ve hastaların hiç birinde kanama komplikasyonunun görülmediğini bildirmişlerdir. Fakat bu hastaların tedavi maliyetlerinin yaklaşık 45.000 £ gibi yüksek bir maliyet ortaya çıkardığını belirtmişlerdir.

Janic ve ark. tarafından inhibitör gelişmiş 16 yaşında bir hemofili hastasına rFVIIa kullanarak aynı anda sinovektomi, kolesistektomi ve apendektomi ameliyatları uygulanmış ve operasyonlar sonrası hasta hiçbir komplikasyon görülmeden başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu hastaya tedavisi sırasında 363 ampül rFVIIa uygulaması yapılmıştır ve bunun maliyeti 281000 € olarak saptanmıştır.²⁸ Bu yüksek tedavi maliyetleri nedeni ile biz de hastamızda periodontal tedavi ve çoklu diş çekimi tedavilerini aynı anda uyguladık.

Sonuç olarak rFVIIa faktör VIII'e karşı inhibitör antikoları gelişen hemofili hastaları için geliştirilen prohemostatik bir ilaçtır. rFVIIa inhibitör gelişen hastalarda uygun tedavi protokolünün izlenmesi ile kanamayı başarılı bir şekilde tedavi edebilir ve hastaların yaşamlarına devam edebilmelerini sağlar. Geleneksel tedavi yöntemlerine (faktör konsantrisi gibi) göre rFVIIa'nın avantajları antijenitesinin ve viral

kontaminasyon riskinin olmamasıdır. Diğer taraftan geleneksel tedaviye göre oldukça pahalı bir tedavi yöntemi olması en önemli dezavantajı olarak ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Müftüoğlu E. Klinik Hematoloji. 4. Baskı. Diyarbakır: Şahin Yayıncılık 1995;561-7.
2. Caglar K, Cetinkaya A, Aytac S. Use of recombinant factor VIIa for bleeding in children with Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 435-8.
3. Lee C, Dusheiko G. The natural history and antiviral treatment of hepatitis C in haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 322-29.
4. Wilde JT. HIV and HCV coinfection in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10:1-8.
5. Bump RL, Kolodny SC. Fibrinolytic: A possible factor in the control of postoperative hemorrhage in the patient with haemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973; 36: 195-200.
6. Borea G, Hontebugnoli L, Capuzzi P, Magelli G. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 29-31.
7. Eastmen JR, Nowakowski AR, Triplett DA. DDAVP: review of indicators for its use in the treatment of factor VIII deficiency and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 246-51.
8. Racocz M, Mazar A, Varo D, Spierer S. Dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 280-82.
9. Katz JO, Terezhalmay GT. Dental management of the patient with haemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 139-44.
10. Manucci PH. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: first 20 years. *Blood* 1997; 90: 2515-21.
11. Ehl S, Severin T, Sutor AH. DDAVP (desmopressin; 1-deaminocys-8-D-argine-vasopressin) treatment in children with haemophilia B. *Brit J Haematol* 2000; 111: 1260-62.
12. Piot B, Sigaud M, Huet P, Fressinaud E, Trossa M, Mercier J. Management of dental extractions in patient with bleeding disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002; 93: 247-50.
13. High KA. Factor IX: molecular structure, epitopes, and mutations associated with inhibitor formation. In: Aledort LM, Hoyer LW, Lusher JM, Reisner HM, White CG, eds. *Inhibitors to Coagulation Factors*. New York: Plenum Press; 1995:79-86.
14. Hoyer LW. The incidence of factor VIII inhibitors in patients with severe haemophilia A. In: Aledort LM, Hoyer LW, Lusher JM, Reisner HM, White CG, eds. *Inhibitors to Coagulation Factors*. New York: Plenum Press; 1995: 35-45.
15. Hedner U. Treatment of patients with factor VIII and factor IX inhibitors with special focus on the use of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1999; 82: 531-39.
16. Ingerslev J. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 425-32.
17. Lund-Hansen T. NovoSeven—virus safety. *Haemostasis*. 1996; 26: 96-97.
18. Negrier C, Hay CR. The treatment of bleeding in hemophilic patients with inhibitors with recombinant factor VIIa. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 407-12.
19. Nicolaisen EM. Antigenicity of activated recombinant factor VII followed through nine years of clinical experience. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 119-23.
20. Franchini M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2009;7:24-8. DOI 10.2450/2008.0015-08.
21. Midathada MV, Mehta P, Waner M, Fink LM. Recombinant Factor VIIa in the treatment of bleeding. *Am J Clin Pathol* 2004;121:124-137.
22. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Human monocytes support factor X activation by factor VIIa, independent of tissue factor: implications for the therapeutic mechanism of high-dose factor VIIa in hemophilia. *Blood* 1994; 83: 38-42.
23. Monroe DM, Hoffman M, Olivier JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997; 99: 542-47.
24. Laguna P, Klukowska A. Management of oral bleedings with recombinant factor VIIa in children with haemophilia A and inhibitor. *Haemophilia* 2005; 11: 2-4.
25. Shapiro A. Inhibitor treatment: state of the art. *Dis Mon* 2003; 49: 22-38.

26. Key NS, Aledort LM, Beardsley D et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 912–8.

27. Millar CG, Stringer MD, Sugarman I, Richards M. The use of recombinant factor VIIa for bleeding in paediatric practice. *Haemophilia* 2005; 11: 171–74.

28. Janic D, Brdar R, Kristic Z, Jovanovic N, Dokmanovic L, Rodic P, Petronic I, Antovic J. Successful concurrent triple surgery in an adolescent patient with haemophilia A and inhibitors treated with recombinant factor VIIa. *Haemophilia* 2007; 13: 214–16.