

HEMOPHILIA TREATMENT

DR MAJID NADERI

• درمان بیماران هموفیلی

- توجهات بالینی خاصی در بیماران هموفیلی باید مد نظر قرار گیرد:
- ۱. مصرف داروهایی که با سیستم انعقاد تداخل دارند مثل آسپرین، در این بیماران قدغن است.
- ۲. تزریق عضلانی در این بیماران کنتراندیکه است.
- ۳. از ورزش‌های رزمی و ورزش‌هایی که احتمال ضربه به سر در این بیماران وجود دارد مثل فوتبال، بهتر است اجتناب شود.
- ۴. ورزش‌های مثل شنا، دوچرخه سواری، تنیس روی میز و پیاده روی در این بیماران توصیه می‌شود.

- در درمان بیماران هموفیلی یا از درمان‌های جایگزین فاکتور یا از درمان‌های غیر جایگزین مثل DDAVP، آمیکار، ترانس آمین، OCP و استروژن استفاده می‌شود.
- مشکلاتی که بیماران هموفیلی با آن مواجه می‌شوند شامل: خونریزی، آرتروپاتی مزمن، انتقال عفونت، و ایجاد م‌ه‌ار کننده می‌باشد.
- ه‌مارتروز شایع‌ترین خون ریزی در این بیماران می‌باشد و به صورت ه‌مارتروز حاد و تحت حاد و مفصل هدف نام گذاری می‌شود.

• **تعریف معضل هدف :** تعاریف مختلفی برای مفصل هدف وجود دارد ولی بیشتر با تعریف ۴ یا بیشتر از ۴ اپیزود خونریزی در یک مفصل در عرض ۶ ماه، اتفاق نظر وجود دارد.

نکات مهم در کنترل خون ریزی‌های بیماران هموفیلی

- هدف اصلی در درمان بیماران هموفیل باید **پیشگیری از بروز خون ریزی** باشد.
- خون ریزی حاد بایستی هر چه زودتر و در صورت **امکان در ۲ ساعت نخست** درمان شود.
- باید همه خون ریزی‌های جدی در محیط بیمارستان یا درمانگاه‌های مجهز درمان شود. البته در موارد متوسط و خفیف خون ریزی بدون عارضه درمان در منزل هم انجام شده است.
- بیماران باید روش زندگی شان را طوری تنظیم کنند که از ضربه به بدن جلوگیری شود.
- قبل از هر گونه اعمال تهاجمی جایگزینی فاکتور انعقادی تغلیظ شده لازم است.
- بیماران تا آنجا که میسر است از مصرف داروهای ضدپلاکتی مثل آسپرین و سایر NSAIDها خودداری کنند.
- مصرف مهار کننده های مسیر سیکلواکسیژناز تیپ ۲ مثل celecoxib منعی ندارد. استامینوفن می‌تواند جایگزین مطمئن در مهار درد باشد.
- از تزریق عضلانی و خون‌گیری‌های دشوار سیاهرگی و تزریقات شریانی باید پرهیز شود.
- تمرینات ورزشی منظم با تقویت ماهیچه‌های بیمار به محافظت از مفاصل و کاهش خون ریزی منجر می‌شود.
- از انجام ورزش‌های تماسی مثل ورزش‌های رزمی باید اجتناب شود.

درمان خون ریزی مفصلی در هموفیلی:

- علاوه بر بالا بردن سطح فاکتور انعقادی با استفاده از فاکتورهای تغلیظ شده انعقادی جهت کنترل خون ریزی مفصلی، توصیه به اقدام RICE می‌شود که شامل Rest ,Ice,Compression, Elevation می‌باشد.
- کمپرس سرد در ساعات اولیه خون ریزی بسیار موثر است معمولاً به صورت کمپرس یخ به مدت ۲۰ دقیقه هر ۴ تا ۶ ساعت تا زمان کاهش تورم و درد انجام شود.
- از تماس مستقیم یخ با پوست اجتناب شود. استفاده از داروهای آنتی فیبرینولیتیک مثل ترانس آمین، به عنوان درمان جانبی در خون ریزی‌های مخاطی مثل دهان و بینی توصیه می‌شود. لازم به ذکر است که از این داروها در خونریزی مفصلی و کلیوی (هماچوری) نباید استفاده شود.

Factors	Common name	Biolog y half- life (h)	Plasma concentratio n (nM)	Plasm a level (unit/ dl)
I	Fibrinogen	90	8800	200-400
II	Prothrombin	60	1400	50-150
III	Tissue thromboplastic	N/A		0
V	Proaccelerin, labile factor	12-36	20	50-150
VII	Proconvertin, stable factor	6-8	10	50-150
VIII	Antihemophilic factor	8-12	0.7	50-150

درمان هموفیلی A

۱. **کنسانتره VIII: ۲ نوع فاکتور کنسانتره** در بازار موجود است یک نوع مشتق از پلاسما و نوع دیگر فاکتورهای نو فاکتور ترکیب، که دوز مصرفی هر دو یکی است فاکتور VIII کنسانتره در ویال‌های ۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ واحدی دردسترس است. هر یک واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن سطح فاکتور VIII را به اندازه‌ی دودرصد بالا می‌برد. نیمه عمر فاکتور VIII در خون حدود ۸-۱۲ ساعت است. میزان داروی تجویزی با ضرب کردن وزن بیمار بر حسب کیلوگرم در سطح خونی فاکتور مورد نظر بخش بر ۲ قابل محاسبه است. نتیجه محاسبه میزان فاکتور مورد نیاز را نشان دهد.

• کرایوپرسی پیتیت و FFP: تنها در صورت نبود فاکتورهای انعقادی کنسانتره قابل استفاده است. هر واحد کرایو ۵۰ تا ۱۰۰ واحد و به طور متوسط ۸۰ واحد فاکتور VIII دارد. همچنین ۱ سی سی FFP محتوی یک واحد فاکتور VIII فعال است.

• دسموپرسین یک تزریق وریدی 0/3 میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن $\frac{\mu}{kg}$ سطح فاکتور VIII را ۳ تا ۶ برابر افزایش می دهد. این ترکیب در موارد هموفیلی A شدید موثر نیست. همچنین در هموفیلی B هم اثری ندارد. برتری دسمپرسین به فرآورده های پلاسمایی قیمت بسیار پایین و عدم انتقال عفونت های ویروسی است. روش مصرف آن به صورت 0/3 با ۵۰ تا ۱۰۰ سی سی نرمال سالین در عرض ۲۰ تا ۳۰ دقیقه می باشد.

داروهای آنتی فیبرینولیتیک (ترانکسامیک اسید): فرم خوراکی به صورت ۲۵mg/kg هر ۶ ساعت و فرم تزریقی دارو ۱۰mg/kg هر ۸ ساعت قابل استفاده است. فرم تزریقی دارو حتماً باید به صورت وریدی آهسته تزریق شود. تزریق سریع باعث ضعف و کاهش فشار خون می‌شود. مصرف ترانکسامیک اسید **در هماچوری به علت ایجاد لخته خون و انسداد خروجی لگنچه کلیوی ممنوع** است. همچنین در بیمارانی که **جراحی توراکس** انجام می‌دهند به دلیل تشکیل هماتوم غیر قابل جذب قدغن است. ضمناً در بیمارانی که دارای مهار کننده بوده و از **فاکتورهای APCC (FEIBA)** استفاده می‌کنند به علت خطر ترومبوآمبولی باید از مصرف همزمان FEIBA و ترانس آمین اجتناب شود.

• درمان هموفیلی B

• فاکتور IX تغلیظ شده: ویالهای فاکتورهای IX نوع کنسانتره در دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ واحدی در دسترس است تجویز هر واحد فاکتور IX به ازای هر کیلو وزن بدن ۱٪ سطح فاکتور ۹ پلاسما را افزایش می‌دهد. نیمه عمر فاکتور IX، ۱۸ تا ۲۴ ساعت است. فاکتور IX نو ترکیب بازدهی کمتری دارد و **تجویز ۱ واحد به ازای هر کیلو وزن بدن فاکتور IX نو ترکیب باعث افزایش ۸٪/ درصد سطح فاکتور در بزرگسالان و ۷٪/ درصد در کودکان زیر ۱۵ سال می‌شود.**

• FFP در صورت در دسترس نبودن فاکتور IX کنسانتره ۲۰-۱۵ سی سی FFP تجویز می‌شود. فواصل تزریق فاکتور VIII هر ۸ تا ۱۲ ساعت و فواصل تزریق فاکتور IX هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت می‌باشد.

•
•
•

نوع خونریزی	هموفیلی A	هموفیلی B
همارتروز	50 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 8 کنستانتره؛ سپس 20 واحد به ازای هر کیلوگرم در روزهای 2، 3 و 5 تا زمانی که عملکرد مفصل طبیعی شده یا به حد پایه برگردد درمان تکمیلی به صورت یک روز در میان به مدت 7 تا 10 روز ادامه یابد. درمان پروفیلاکسی را مدنظر داشته باشید.	80 تا 100 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز اول؛ سپس 40 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزهای 2 و 4 درمان تکمیلی به صورت یک روز در میان به مدت 7 تا 10 روز ادامه یابد، درمان پیشگیری را مدنظر داشته باشید.
هماتوم عضله یا هماتوم قابل توجه زیر جلدی	50 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 8 کنستانتره 20 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تا حذف کامل به درمان یک روز در میان نیاز می باشد.	80 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 9 کنستانتره، ممکن است تا حذف کامل به درمان 2 تا 3 روز یکبار نیاز باشد.
دهان، دندان لق، یا کشیدن دندان	20 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 8 کنستانتره، درمان آنتی فیبریلولیتیک، کشیدن دندان لق	40 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 9 کنستانتره، درمان آنتی فیبریلولیتیک
خونریزی از بینی	15 تا 20 دقیقه فشار دهید، گاز آغشته به پترولانوم بگذارید، درمان آنتی فیبریلولیتیک در صورت شکست درمان های بالا، 20 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 8 کنستانتره	15 تا 20 دقیقه نشان دهید، گاز آغشته به پترولاتوم بگذارید، درمان آنتی فیبریلولیتیک، در صورت شکست درمانهای بالا، 30 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 9 کنستانتره
جراحی بزرگ، خونریزی تهدید کننده حیات	50 تا 75 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 8 کنستانتره سپس انفوزیون مداوم به میزان 2 تا 4 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت جهت حفظ سطح فاکتور 8 بالای 100 واحد بر دسی لیتر برای مدت 24 ساعت شروع کنید سپس 2 تا 3 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت به مدت 5 تا 7 روز بعد در سطح بالای 30 واحد بر دسی لیتر باشد.	120 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 9 کنستانتره، سپس 50 تا 60 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر 12 تا 24 ساعت بدهید تا سطح فاکتور 9 بالای 40 واحد بر دسی لیتر به مدت 5 تا 7 روز و سپس بالای 30 واحد بر دسی لیتر به مدت 7 روز حفظ شود.
نوع خونریزی	هموفیلی A	هموفیلی B
خونریزی ایلئوپسواس	50 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 8 کنستانتره، سپس 25 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر 12 ساعت تا بیمار بدون علامت شود و بعد 20 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت یک روز در میان به مدت 10 تا 14 روز	120 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 9 کنستانتره سپس 50 تا 60 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر 12 تا 24 ساعت بدهید تا سطح فاکتور 9 بالای 40 واحد بر دسی لیتر حفظ شود. سپس 40 تا 50 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت یک روز در میان به مدت 10 تا 14 روز
هماچوری	استراحت در بستر، مایعات 1/5 برابر مقدار نگهدارنده اگر ظرف مدت 1 تا 2 روز کنترل نشد، 20 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فاکتور 8 کنستانتره بدهید، اگر کنترل نشد پردنیزون بدهید (جز در موارد عفونت HIV)	استراحت در بستر، مایعات 1/5 برابر مقدار نگهدارنده، اگر ظرف مدت 1 تا 2 روز کنترل نشد پردنیزون بدهید (جز در موارد عفونت HIV)
1. برای همارتروز مفصل هیپ، ارزیابی ارتوپدی توصیه می شود؛ برای بررسی 2. برای هموفیلی خفیف و متوسط اگر بیمار به سطح هموستاز فاکتور 8 پاسخ می دهد، به جای کنستانتره فاکتور 8، باید 0/3 میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن		

• یکی از عوارض درمان **هموفیل مہار کننده ها** می باشد. مہار کننده ها آلو آنتی بادی هایی هستند که اختصاصاً فعالیت فاکتور VIII یا IX را مہار می کنند این بدان معنی است فاکتور تزریق شده به سرعت از بین می رود این یک عارضه جدی در بیماران هموفیلی است و بیماران هموفیل با مہار کننده خون ریزی شدید و جدی دارند و ممکن است متعاقب خونریزی فوت نمایند. مہار کننده در کمبود فاکتور VIII شایع تر از فاکتور IX می باشد و خوشبختانه در **۶۰ درصد موارد مہار کننده ظرف مدت ۹ ماه از بین می رود. اولین نشانه وجود مہار کننده عدم پاسخ به درمان جایگزین می باشد.**

- توصیه می‌شود در کودکان هر ۳ تا ۱۲ ماه یا پس از ۱۰ تا ۲۰ بار تزریق فاکتور آزمایش مهار کننده انجام شود همچنین هر موقع بیمار نیاز به عمل جراحی داشته باشد یا پاسخ مناسب به درمان‌های قبل هم ندهد باید مهار کننده چک شود.
- درمان‌های متعددی برای بیماران هموفیلی با مهار کننده پیشنهاد شده است. شامل ITI (immune tolerance induction) که ۶۰ تا ۷۵ درصد موارد بیماران هموفیلی A با مهار کننده پاسخ مناسب به ITI می‌دهند. **درمان با ۱۰۰ U/kg دو بار در روز برای ۱ تا ۳ سال انجام میشود. عیار مهار کننده در ماه‌های اول افزایش می‌یابد سپس با ادامه تجویز فاکتور VIII کاهش می‌یابد.**
- ITI در بیماران هموفیلی B با مهار کننده پاسخ خوبی ندارد و تجویز مکرر فاکتور IX ممکن است باعث واکنش آلرژیک شود و حتی ممکن است به سندرم نفروتیک مبتلا شوند،
- تجویز IVIg ممکن است در هموفیلی اکتسابی موثر باشد ولی در هموفیلی با مهار کننده موثر نیست.

- درمان بیماران هموفیلی A با مهار کننده با داروهای میان بر شامل FEIBA (APCC)، PCC و فاکتور VII نوترکیب:
- ۱- PCC با دوز ۷۵ U/kg هر ۸ تا ۱۲ ساعت استفاده می‌شود، این فاکتور باعث فعال شدن فاکتور VII و X و II می‌شود. و مسیر فاکتور VIII را دور می‌زند. در صورت استفاده مکرر از PCC خطر DIC و سکتة قلبی افزایش می‌یابد.
- ۲- APCC نمونه موجود این دارو در کشور ما FEIBA است باعث افزایش میزان فاکتور VII و X و IX و ترومبین می‌شود. دوز اولیه ۷۵ U/kg هر ۸ تا ۱۲ ساعت است. از درمان همزمان آنتی فیبرینولیتیک باید اجتناب شود.
- ۳- فاکتور VII نوترکیب: دوز معمول ۹۰-۱۲۰ μ /kg هر ۲ ساعت برای ۲-۳ تزریق می‌باشد. تکرار دوز بسته به وضعیت کلینیکی بیمار دارد. پاسخ درمانی در PCC تقریباً ۵۰٪، APCC ۷۵٪ و فاکتور VII نوترکیب تا ۹۰٪ می‌باشد.
- در هموفیلی B با مهار کننده هم می‌توان APCC و هم فاکتور VII نوترکیب با همان دوز هموفیلی A با مهار کننده استفاده کرد.

Table 4. Classification of von Willebrand disease, modified from Sadler *et al.*⁶

Quantitative deficiency of VWF

Type 1 Partial quantitative deficiency of VWF

Type 3 Virtually complete deficiency of VWF

Qualitative deficiency of VWF

Type 2 Qualitative deficiency of VWF

Type 2A Qualitative variants with decreased platelet-dependent function associated with the absence of high and intermediate-molecular-weight VWF multimers

Type 2B Qualitative variants with increased affinity for platelet GPIb

Type 2M Qualitative variants with decreased platelet-dependent function not caused by the absence of high-molecular-weight VWF multimers

Type 2N Qualitative variants with markedly decreased affinity for factor VIII

Von Willebrand Factor Replacement Products (available in United States)

Product	VWF:RCO activity (IU/ml) ¹	FVIII activity (IU/ml) ¹	Ratio of VWF:RCO to FVIII activity
Humate-P® ²	120	50	2.4:1
Wilate® ²	90	90	1:1
Koate DVI®	50	50	1:1
Alphanate SD/HT® ²	16-72	40-180	1:2

¹Potency may vary. Refer to each individual carton or vial prior to reconstitution.

²FDA-approved for the treatment of von Willebrand disease

Table 7. Suggestions for replacement therapy of von Willebrand disease.

- **Spontaneous bleeding episodes:** single or daily doses of 20-60 IU/kg of VWF to maintain FVIII:C levels > 30 U/dL until bleeding stops (usually 2-4 days)¹.
- **Major surgery:** daily doses of 50-60 IU/kg of VWF to maintain pre-operative FVIII:C and VWF:RCo levels of 80-100 U/dL until 36 h postoperatively and then > 50 U/dL until healing is complete (usually 5-10 days).¹
 - Measure plasma levels of FVIII:C (and VWF:RCo) every 12 h on the day of surgery, then every 24 h.
 - Usual thrombo-prophylactic treatment with LMWH should be implemented in patients at high risk of venous thrombosis.
- **Minor surgery:** daily or every other day doses of 30-60 IU/kg of VWF to maintain FVIII:C level > 30 U/dL until healing is complete (usually 2-4 days)¹.
- **Dental extractions or invasive procedures:** single dose of 30 IU/kg of VWF to maintain FVIII:C level > 50 U/dL for 12 h¹.
- **Delivery and puerperium:** daily doses of 50 IU/kg VWF to maintain FVIII:C level > 50 U/dL for 3-4 days.
- **Long-term secondary prophylaxis with VWF/FVIII concentrates** may be considered for patients with severe VWD and recurrent bleeding in dangerous sites (i.e. gastrointestinal bleeding, hemarthroses, epistaxis in children).
- **Possible indications for VWF concentrates devoid of FVIII** include major elective surgery, particularly when repeated infusions are foreseen in patients at high risk for thrombosis (old age, cancer surgery, orthopedic surgery) and long-term prophylaxis (i.e. for target joints, recurrent gastrointestinal bleeding, recurrent epistaxis in children).
- **All plasma concentrates containing VWF must be avoided in type 3 VWD patients with alloantibodies** because of the risk of anaphylactic reactions. Recombinant FVIII, administered at very high doses by continuous intravenous infusion, or recombinant activated factor VII can be used instead.

Dosing should be based on VWF:RCo content where this is available. ¹These doses are indicated for VWD patients with severely reduced FVIII:C/VWF:RCo levels (less than 10 U/dL).

۱	Factor I deficiency	اختلال PT , PTT , TT
۲	Factor V D	اختلال PT , PTT
3	Factor IID	اختلال PT , PTT
4	Factor XD	اختلال PT
5	Factor XI D	مختل PTT
6	Factor XIII	<p>نرمال PT , PTT , TT, BT</p> <p>تست حلالیت لخته اوره ۵ مورد یا مونواسستیک ۱٪ مختل است</p>

- تبصره

- در بررسی در صورت کمبود فاکتور V نیاز است فاکتور VIII نیز از نظر همراهی توام V , VIII مورد بررسی قرار گیرد .

- در مورد بیماریهای RBD شدت بیماری متفاوت از فاکتور VIII می باشد که به شرح ذیل اقدام گردد .

بدون هیچ خونريزي	بدون علامت
خونريزي بعد از تروما يا مصرف دارو براي مثال آنتي پلاکت يا آنتي کواگولانت	گرید I
خونريزي هاي خودبخود مينور کبودي و اکيموز ، زخم هاي کوچک ، خونريزي حفره دهان – اپيساکسي و منوراژي	گرید II
خونريزي خودبخودي ماژور شامل همتوم – همارآتروزيس - خونريزي گوارشي – خونريزي مغزي و خونريزي بند ناف	گرید III

- برای خونریزی در RBD نیاز است بخاطر داشته باشیم رابطه قوی خطی بین فعالیت فاکتور و علائم بالینی در موارد XIII D و XD و VD+ VIII D است .
- رابطه ضعیفتر را در کمبود V D و VII D مشاهده میکنیم و در موارد کمبود فاکتور XI هیچ رابطه ای بین سطح فاکتور و علائم بالینی نیست .

- برای اینکه ما شاهد خونریزی سطح ۳ باشیم حداقل سطح فاکتور را باید داشته باشیم.
- فاکتور F XIII و F V و FI بصورت غیر قابل تعیین undetectable باشد
- در VIII + V کمتر از ۱۵٪
- در F VII کمتر از ۸٪
- در F X کمتر از ۱۰٪
- در F XI کمتر از ۲۵٪

- و اما سطحی که در آن فاقد خونریزی در RBD می باشیم و بعنوان سطح همومتاتیک مطرح است بشرح ذیل است
- فیبرینوژن بیشتر از 100mg/dl و
- فاکتور V بیشتر از ۱۲٪
- و $V + VIII$ بیشتر از ۴۳٪
- FVII بیشتر از ۲۵٪
- FX بیشتر از ۵۶٪
- FXI بیشتر از ۲۶٪
- FXIII بیشتر از ۳۱٪ باشد

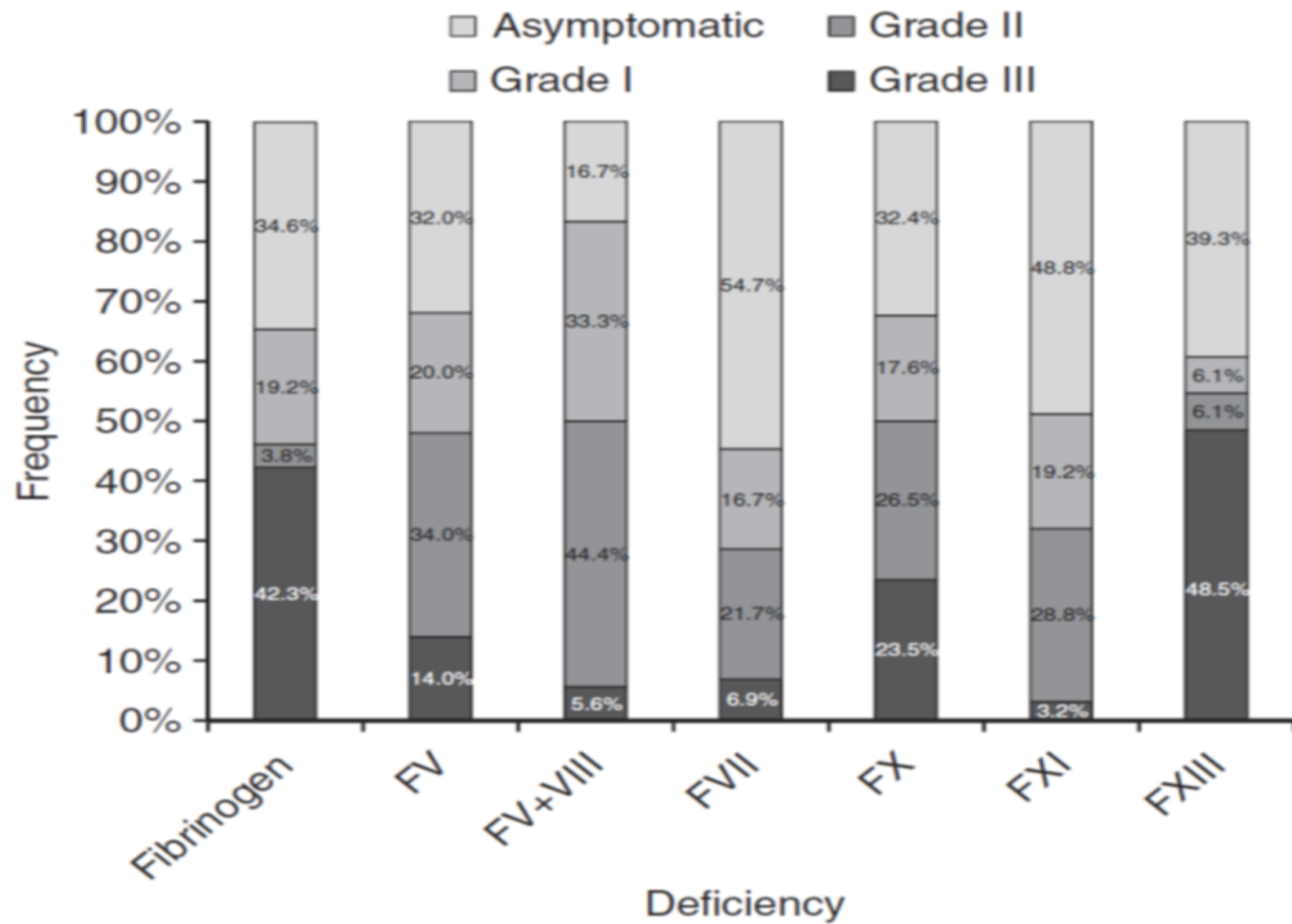


Fig. 1. Distribution of clinical bleeding severity categories within the different rare bleeding disorders.

• انتخاب فرآوردهای درمانی

- اگر چه مصرف مواد بند آوردنده موضعی و ترانس آمیک اسید در ابتداء مواجهه با خونریزی توصیه می شود اما با توجه به اینکه ، با موارد نقص انعقادی Secondary Hemostatic disorder مواجهه هستیم جایگزینی فاکتور تنها اقدام موثر خواهد بود
- برای فاکتور I, X, II از P.CC برای فاکتور VII از rFVIIa استفاده می کنیم
- در صورت عدم دسترسی به P.CC و کنسانتره برای ID کرایو و برای D XIII کرایو یا FFP برای FIID, XD. XD از FFP استفاده میکنیم

- توصیه های کلی برای RBD

- توجه به نیمه عمر در تجویز فاکتور و نوع اقدام درمانی یا نیاز به پروفیلاکسی یا وضعیتی که بیمار در آن قرار دارد مانند جراحی ، زایمان یا حاملگی مهم می باشد

Recommendations

DEFICIENT FACTOR target	HALF LIFE	TREATMENT				NOTES
		Spontaneous	Surgery	Prophylaxis	Pregnancy/Delivery	
Fibrinogen 50 mg/dL	3-5 d	50-100 mg/dL	100 mg/dL + anticoagulant in dysfibrinogenemia	oestrogen/progesteron in menorrhagia	>100 mg/dL ASAP + anticoagulant if risk of thrombosis	dysbrinogen may interfere with lab data (100 mg/dL in known bleeding patients)
Prothrombin 20-30%	2-3 d	20-30 IU/Kg	Higher doses in major surgery	20-30 IU/Kg	NA data	Very few data
FV 15%	36h	15-20 ml/Kg	as for spontaneous	NA data	NA data	repeated doses of FFP could be a risk of fluid overload
FV+FVIII 10-15%	36h, 8-12h	+ FVIII conc 30-50 IU/dL	+ FVIII conc 30-50 IU/dL 12 hourly	NA data	NA data	
FVII 10-15%	4-6h	major: FVII conc 16 (adult)-37 (child) U/Kg/6 h/11 days	20-25 µg/Kg/4-6h + tranex ac 10-25 mg/Kg/8h	10-50U/Kg 1 to 3 times a week despite the short half-life	NA data	FFP and PCC are not recommended
FX 10-20%	20-40h	PCC: 30U/Kg FFP: 15-20 ml/Kg	FFP or PCC to achieve 5-35 U/dL	PCC: 30 U/Kg twice weekly, no more than 2 doses in 24h	as for prophylaxis	FX>10 U/dL does not require therapy
FXI 15-20%	48-72h	-	minor:>30-45 U/dL major: >70 U/dL FFP: 15-20ml/Kg	-	moderate: tranex ac severe: FXI conc during labour	
FXIII 2-5%	10-15 d	10-20U/Kg	as for spontaneous	Severe FXIII (risk ICH) monthly infusion 10U/Kg	as for prophylaxis	platelets infusions may help

FID

- برای جلوگیری از خونریزی نیاز به جایگزینی فیبرینوژن یا کنستانتره متشکل از فیبرینوژن می باشد. **کنستانتره فیبرینوژن با دوز ۵۰-۱۰۰ میلی گرم پر کیلوگرم هر دو تا چهار روز برای رسیدن** به فعالیت فیبرینوژن به ۱۰-۱۵ گرم بر دسی لیتر برای پیشگیری از خونریزی های بعدی مورد نیاز است.
- **در کودکان و در مواردی که با خونریزی شدید مواجه هستیم دوز بالاتر و با فرکانس بیشتر مورد نیاز است.**
- ترومبوزهای شریانی و وریدی در ۳۰ درصد موارد در مجموع گزارش شده است.
- کرایو نیز دارای اثرات مشابهی با فیبرینوژن است و انتظار می رود ۱۰ تا ۲۰ واحد کرایو ۶ تا ۱۲ گرم بر لیتر فعالیت فیبرینوژن را افزایش دهد. پرو فیلاکسی طولانی مدت با کرایو یا کنستانتره فیبرینوژن در موارد آفیرینوژنمی توصیه میشود.

• توصیه ها

- ۱. برای خونریزی های خفیف یا جراحی جزئی در هیپو فیبرینوژنمی . آفیرینوژنمیا دیس فیبرینوژنمی خونریزی دهنده ترانگزامیک اسید ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم پر کیلوگرم یا یک گرم برای ۴ بار در روز در نظر گرفته می شود
- ۲. برای خونریزی های شدید یا جراحی بزرگ در هیپوفیبرینوژنمی و آفیرینوژنمی یا دیس فیبرینوژنمی خونریزی دهنده کنستانتیره فیبرینوژن را 50 mg/kg تا 100 mg/kg استفاده می کنند. در ۲ تا ۴ روز بعد تکرار شود تا سطح فیبرینوزن بیشتر از ۱۰۰ mg/kg باشد
- ۳. پروفیلاکسی طولانی مدت برای افراد با سابقه شخصی یا خانوادگی از خونریزی های شدید و یا سطح فیبرینوژن کمتر از 10 mg/dl باشد ..
- که کنسانتره فیبرینوژن با میزان $50-100 \text{ mg/kg}$ یکبار در هفته جهت فیبرینوژن 50 mg/dl

FID

- ۴. برای خانم هایی با فیبرینوزن اکتیویتی کمتر از 50 mg/dl یا سابقه حاملگی عارضه دار قبلی در طی حاملگی فیبرینوزن 50 تا 100 mg/kg دو بار در هفته تزریق میشود تا سطح فیبرینوزن بالای 100 mg/dl باشد. برای زنان زایمان سطح فیبرینوزن بالای 150 mg/dl برای حداقل سه روز نگه داشته شود.
- ۵. برای خانم های باردار مبتلا به دیس فیبرینوژنمی ترومبوتیک یا با آفیرینوژن و هیپو فیبرینوژن و همراهی خطر به پا ترومبوز وریدی هپارین با وزن مولکولی کم را در نظر می گیریم
- ۶. اگر کنسانتره فیبرینوژن در دسترس نبود ، کرایو با مقدار $15-20 \text{ cc/kg}$ را در نظر گرفته شود .
- ۷. در موارد دیس فیبروزنمیا که سابقه ایی از ترومبوز یا خونریزی وجود ندارد و یا سابقه خانوادگی و شخصی از نظر خونریزی غیر طبیعی با ترومبوز وجود ندارد ، ترمیوپروفلاکسی بعد از جراحی و زایمان مد نظر قرار گرفته شود و جایگزینی فیبرینوژن تنها در موارد خونریزی غیر طبیعی انجام شود.

FIID

- خونریزی شدید در موارد که سطح فاکتور کمتر از 10 u/ml می باشد و در موارد بیشتر از 10 درصد کمتر است
- مورد هتروزیگوت با سطح $40-75$ درصد بدون علامت هستند.
- نیمه عمر فاکتور 60h لذا $20-30 \text{ mg/kg P.CC}$ و اینتروال تزریق هر $2-3$ روز اگر P.CC در دسترس نبود از
- $\text{FFP } 15-25 \text{ cc/kg}$ استفاده شود
- در اطفال در بدو تولد اکتیویتی $\text{FII } 26-70$ درصد است .
- در 6 ماهگی به سطح بالغین می رسد
- در موارد کمبود P.CC کودکان $20-40 \text{ iu/kg}$ هر $5-7$ روز پروفیلاکسی طولانی مدت
- برای خونریزی خفیف یا جراحی کوچک ترانسید $20-15 \text{ mg}$ چهار بار در روز یا $1\text{g}/46\text{h}$ توصیه می شود .
-

FIID

- در خونریزی شدید یا جراحی بزرگ (ماژور) P.CC همراه با $20-40 \text{ iu/kg}$
- P.CC در ۴۸ ساعت بعد $10-20 \text{ iu/kg}$ تا سطح فاکتور با روزی ۲۰ می باشد
- - پروفیلاکسی طولانی مدت برای موارد دچار خونریزی شدید در فرد یا خانواده وی و سطح FII کمتر از ۱٪ است و هدف رساندن سطح فاکتور به بالاتر از ۱۰٪ است
- - در زایمان و حاملگی F IID با سطح فاکتور کمتر از ۲۰ در سه ماهه سوم توصیه می شود P.CC $20-40 \text{ iu/kg}$ قبل از زایمان یا C/S و P.CC بعدی ۲ روز بعد $10-20 \text{ iu/kg}$ تا سطح فاکتور بالای ۲۰ باشد

FVD

- **کمبود فاکتور V یا FVD**

- اتوزمال مغلوب و تظاهرات بالینی بصورت خونریزی موکوکوتانئوس و بافت نرم وبعد جراحی و تروما است . موارد نادرتر خونریزی گوارش ادراری و مفصلی و خونریزی بند ناف است .
- ICH در ۸٪ موارد گزارش شده است .
- خونریزی با شدت بیشتر در موارد کمتر از ۱۰٪ و موارد بیشتر از ۱۰٪ معمولا بدون علامت هستند
- موارد هتروزیگوت ۶۰-۲۰٪ بدون علامت است
- مهار کننده علیه فاکتور V نیز گزارش شده است . برای درمان خونریزی خودبخودی یا تروما یا قبل از جراحی کافی است گزینه بعدی درمان ، پلاکت می تواند باشد . rFVIIa در موارد آلرژی FFP مصرف شود
- مهار کننده علامت دار در فاکتور V با مقادیر بالای فاکتور VII یا IVIG درمان شود
- در نوزادان خونریزی مغزی در موارد کمتر از ۱۰٪ می تواند بروز نماید .
- پروفیلاکسی طولانی مدت با FFP در نوزادان با ICH یا سطح فاکتور از یک درصد با ۳۰-۲۰ از FFP دو بار هفته

FVD توصیه ها

۱. برای خونریزی خفیف یا جراحی کوچک ترانسید ۱۵-۲۰
۲. در خونریزی شدید یا جراحی بزرگ زایمان فاکتور $\text{FFP } 15-25 \text{ cc/kg}$ و بعد از ۱۲ ساعت 10 cc/kg مجدداً در خونریزی شدید یا جراحی بزرگ تزریق پلاکت را مد نظر قرار دهید
۳. پروفیلاکسی کوتاه مدت یا بلند مدت برای موارد واحد خونریزی شدید شخصی یا سابقه خانوادگی خونریزی شدید و سطح فاکتور از ۵٪ که پروفیلاکسی با $\text{FFP } 2$ بار در هفته است
۴. زنان با سطح فاکتور کمتر از ۲۰٪ باید $\text{FFP } 15-25 \text{ cc/kg}$ در قبل از لیبر یا زمان سزارین دریافت نماید که سطح فاکتور $20-40 \text{ u/dl}$ شود تزریق بعدی ۱۲ خواهد بود بصورتیکه سطح فاکتور بالای ۲۰ درصد باشد

FVIID

- در موارد F7D باید مشخص گردد در ایا در معرض خونریزی پر خطر میباشند یا نه؟
- اگر فعالیت فاکتور کمتر از ده درصد باشد یا مشکلات کواگولوپاتی دیگر دارند یا سابقه خانوادگی یا فردی خونریزی دارند پر خطر محسوب میشوند

• برای خونریزی های خفیف و جراحی های کوچک در موارد دچار ریسک بالا که ذکر شده است ترانسید ۱۵ تا ۲۰ mg/kg چهار بار در روز مصرف شود

• برای خونریزی های شدید در جراحی های بزرگ در موارد دچار ریسک بالای خونریزی (که در فوق ذکر شد)

• rFVIIa به مقدار ۱۵ تا ۳۰ mcg/kg داده شود اگر لازم شد ۴ تا ۶ ساعت بعد قابل تکرار است که حداقل تا ۳ نوبت توصیه شده است

• پروفیلاکسی طولانی مدت برای موارد با خونریزی فردی یا خانوادگی شدید و سطح فاکتور کمتر از یک درصد که باید ۲۰ تا ۴۰ mcg/kg سه بار در هفته مد نظر باشد

• پروفیلاکسی کوتاه مدت برای نوزاد به سابقه فامیلی یا فردی از خونریزی شدید و سطح فاکتور ۱ تا ۵ درصد به مدت ۶ تا ۱۲ ماه مد نظر باشد

- برای زایمان در زنان با فعالیت فاکتور کمتر از ۲۰ درصد ، در ۳ ماهه سوم که نیاز به سزارین است یا سلبقه خونریزی دارند rFVIIa به مقدار ۱۵ تا ۳۰ mcg/kg هر ۴ تا ۶ ساعت برای ۳ نوبت مد نظر باشد

- برای سایر زنان , با F7D فقط با خونریزی غیر طبیعی , باید ۱۵ تا ۳۰ mcg/kg از فاکتور مد نظر داشت

• توصیه ها برای F13D

- پروفیلاکسی طولانی مدت برای همه ی موارد با سابقه شخصی یا خانوادگی خونریزی
- و اکتیویتی زیر ۱۰ درصد (به مفهوم که تست حلالیت لخته به صورت کیفی صرفاً مختل باشد)
(که ۱۰ تا ۲۰ u/kg از فاکتور کنسانتره ۱۳ (فیبروگامین) هر ۲۸ روز استفاده میشود اگرچه مقادیر ۲۰ تا ۴۰ نیز گزارش شده اما مقدار ۱۰ u/kg در فواصل هر ۲۸ روز تا ۴۵ روز میتواند فاقد هر گونه عارضه جدی اعم از خونریزی مغزی باشد
- در خونریزی های خفیف یا جراحی های کوچک از نرانسید به مقدار ۱۵ تا ۲۰ mg/kg هر ۶ ساعت استفاده شود

•

- برای خونریزی های شدید و جراحی ماژور ۱۰ تا ۴۰ u/kg
- برای جراحی مغز و اعصاب ۵۰ u/kg و تکرار ۳ روز بعد ۳۰ u/kg
- در خونریزی مغزی ۳۰ u/kg و تکرار سه روز بعد
- برای ختنه صرفا ترانسید و برنامه ریزی اقدام جراحی بعد از پروفیلاکسی ماهانه
- در زمان حاملگی بلا فاصله بعد از اطلاع پزشک پروفیلاکسی 10u/kg هر ۲ هفته اقدام گردد
- بعد از زایمان مجدداً به پروفیلاکسی ماهانه تغییر یابد
- در هنگام تروما یا نیاز به جراحی اورژانس اگر پروفیلاکسی یک هفته گذشته باشد مجدد تزریق تکرار شود

- مهارکننده برای ۱۳ در کمبود ۱۳ مادرزادی نداشتیم

- در موارد مشکوک به کمبود ۱۳ در فرد و خونریزی تهدید کننده حیات و اگر فرد مبتلا در خانواده است با شرح حال متقن بالینی ، .و اگر آزمایشگاه در دسترس نبود تزریق فراورده انجام شود و تکرار آزمایش بعد ۴۵ روز مد نظر باشد یا بررسی از نظر Trp187Arg انجام شود

- در موارد مرگ مشکوک در خانواده افراد مبتلا کمبود F13D مد نظر قرار گیرد و آزمایش بررسی ژنتیکی

- اعمال گردد

FXIII D

Primary prophylaxis is the standard of care for; severe FXIII deficiency or those with a personal or family history of bleeding, due to the high risk of life-threatening bleeds, including ICH

The presence of a severe deficiency is often determined shortly following birth as >80% of cases present with umbilical cord bleeding and ~30% of newborns experience ICH .

The long half-life of FXIII permits extended prophylactic dosing intervals of up to a month

Recommendations FXIID

- 1 Diagnosis and monitoring of F13D requires a FXIII activity assay that enables accurate measurement of FXIII activity <0.1 iu/ml (2C).
- 2 We recommend long-term prophylaxis with FXIII concentrate in all cases with F13D and a personal or family history of bleeding and those with plasma FXIII activity <0.1 iu/ml. Prophylaxis should start with FXIII concentrate 20–40 iu/kg every 28 d, adjusted to maintain trough FXIII activity 0.1–0.2 iu/ml .
- 3 Consider prophylaxis with rFXIII concentrate rather than pdFXIII in cases with FXIII A-subunit deficiencies that have not previously been exposed to plasma products .
- 4 For mild bleeding or minor surgery in F13D consider tranexamic acid 15–20 mg/kg or 1 g four times daily alone .
- 5 For severe bleeding or major surgery in F13D, consider additional FXIII concentrate 10–40 iu/kg depending on the interval since last prophylaxis and severity of bleeding .
- 6 We recommend that women with F13D on prophylaxis with FXIII concentrate are monitored closely throughout pregnancy and that prophylaxis is increased in frequency to every 14–21 d to maintain FXIII activity >0.2 iu/ml. For delivery, consider additional FXIII concentrate 10–40 iu/kg once in established labour or before caesarean section, depending on the interval since last prophylaxis .

Table 1. Different suggested prophylaxis program in patients with congenital factor XIII deficiency

Income situation	Study	Country	Number	Product	Dose	Interval	Note	Reference
Developing (Limited-income) countries	Naderi et al.	Iran	190	Fibrogammin	10-26 IU/Kg	4 weeks	Excellent response	[17]
	Naderi et al.	Iran	205	FFP	10 U/Kg	4-6 weeks	Good	[18]
	Naderi et al.	Iran	205	Cryopercipitate	1 bag/10 Kg	4-6 weeks	Good	[18]
Developed (High-income) countries	Ashley et al.	USA	41	Fibrogammin	40 IU/Kg	4 weeks	Effective	[19]
	Lovejoy et al.	USA	11	rFXIII	35 IU/kg	Monthly	Good	[20]
	Inbal et al.	multinational	41	rFXIII	35 IU/Kg	Monthly	Effective	[6]
	Dreyfus et al.	France	16	Fibrogammin	1.55-14.8 IU/Kg/week	4-6 weeks	Reduction the risk of hemorrhage	[21]
	Kerlin et al.	USA	6	rFXIII	35 IU/Kg	Monthly	effective	[22]
	Lusher	USA	7	Fibrogammin	Different doses	3-4 weeks	Reduction in spontaneous bleeding	[7]
	Sottilotta et al.	Italy	1	rFXIII (Caeridecacog)	35 IU/KG	Every 28 \pm 2 days	Effectively used for prophylaxis	[23]

Table 2. Different management strategy for women with congenital factor XIII deficiency

Income situation	Study	Number	Treatment	Dose	Outcome	Reference
Developing (Limited-income) countries	Naderi et al.	17	Fibrogammin	1. 10 IU/Kg every 4 weeks before pregnancy 2. 10 IU/Kg every 2 weeks during pregnancy 3. A dose before labor	Successful delivery	[28]
	Al-Khabori	1	r-FXIII	2500 U every 4 week	Successful delivery	[30]
Developed (High- income) countries	Burrows et al.	1	Fibrogammin	1. 500 IU every 4 weeks 2. 1000 IU before induction	Successful delivery	[31]
	Kobayashi et al.	1	Fibrogammin	1. 500 IU every week 2. 1000 IU before delivery	Successful delivery	[32]
	Rodeghiero et al.	1	Fibrogammin	500 IU every 3 weeks	Successful delivery	[26]
	Nizar Abdel-Samad	1	r-FXIII	2500 U every 4 weeks	Successful delivery	[33]
	Dargaud et al.	1	Fibrogammin	20 U/Kg every 21 days	Successful delivery	[34]
	Rugeri et al.	7	Pd-FXIII	1250-2500 U every 4 weeks	Successful delivery	[35]

Table 3. Different management strategy for ICH in developing countries.

Income situation	Study	Number	Treatment	Dose	Outcome	Reference
Developing (Limited-income) countries	Eshghi et al.	127	FFP & Cryoprecipitate as long term prophylaxis	FFP: 10-15 mL/kg Cryoprecipitate: 1U/10 Kg Every 4-6 weeks and average duration of 46 months	Successfully managed	[37]
	Naderi et al.	38	Fibrogammin as prophylaxis	10-26 IU/Kg every 4-6 weeks	Successfully managed	[38]
	Naderi et al.	32	Fibrogammin	30 IU/Kg every 4 days 10-26 IU/Kg for prophylaxis	Completely managed	[17]
	Ejaz et al.	1	FFP Cryoprecipitate	1 U/10Kg	Managed conservatively	[43]
	Bay et al.	1	FFP	-	Successfully managed	[44]
	Maalouli et al.	2	FFP	10 mL/Kg every 4 weeks	One patient dead One patient alive	[45]

Table 4. Different strategies for management major and minor surgeries of patients with congenital factor XIII deficiency

Income situation	Study	Number	Surgery	Treatment	Dose	Outcome	Reference
Developing (Limited-income) countries	Naderi et al	15	Neurosurgery	Fibrogammin	1.30 IU/Kg during surgery 2. 10 IU/Kg two weeks after surgery	Normal surgery	[38]
	Neeta et al.	1	Laparoscopic surgery	FFP	4 Us of blood and 6 Us of FFP postoperatively Prophylactic FFP every 4-6 weeks	Normal surgery	[51]
	Deshmukh et al.	1	1.Flexor to extensor tendon transfer 2.Longitudinal Kirschner wire fixation	FFP Whole blood	Pre-operative: 3 Us FFP Intra operative: 1U whole blood and Post-operative: FFP 2 weeks after surgery	Normal surgery	[52]
Developed (High-income) countries	Carcão et al.	9	Minor surgery (mostly dental procedures)	rFXIII-A2 (Novo Nordisk)	35 IU/Kg for 4 weeks	Well tolerated	[53]
	Sottilotta et al.	1	Inguinal hernia surgery	rFXIII (Caeridecagog)	Pre-operative: 29.7 IU/Kg 4 hours before surgery Post-operative: 35 IU/Kg every 30 days	Successfully managed	[23]
	Pernod et al.	1	Neurosurgery	Fibrogammin	500 U (36 U/Kg) during surgery 500 U two weeks after surgery 250 U once a month as prophylaxis	Free of hemorrhage	[54]
	Suzuki et al.	1	Extracting the deciduous tooth	Fibrogammin	500 units of FXIII concentrate	Good	[55]
	Janbain et al.	1	plastic surgery for breast reconstruction	Fibrogammin	1.1000 units every three weeks 2.1000 units a day before the surgery	Normal surgery and normal wound healing	[50]
	Janbain et al.	1	Neurosurgery	Fibrogammin	1.50 U dL ⁻¹ during the surgery	Normal surgery	[50]

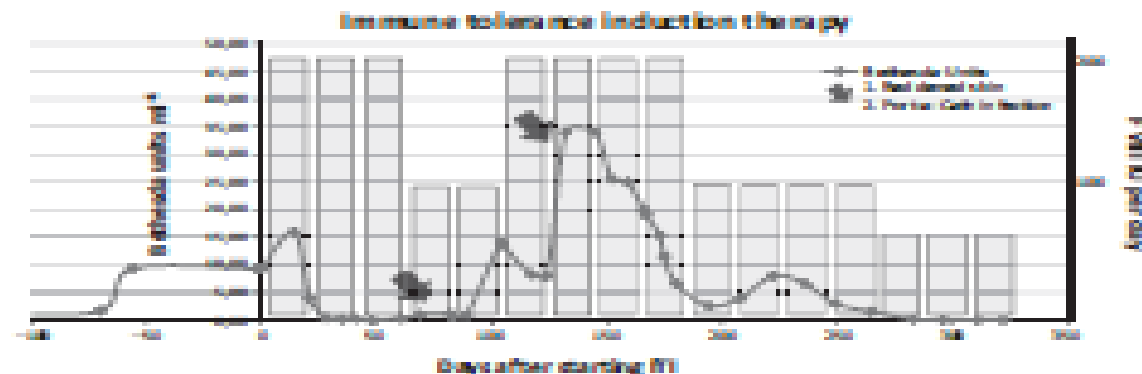


Fig. 1. Time course of inhibitor titer (BU mL^{-1}) and FVIII administration (units/kg). Arrows denote evidence of the Port-a-Cath infection and evidence of the Port-a-Cath infection.

References

1. Azemarck J, Allart C, Bannova A *et al*. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010; 16: 747–66.
2. Azemarck J. Prevention and prediction of inhibitor risk. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl. 4): 38–42.
3. Pflanzhammer K, Stockl J, Selkman J, Tarach PL, Schwart HP, Reipert BM. Recombinant factor VIII and factor VIII-von Willebrand factor complex do not present danger signals for human dendritic cells. *Thromb Haemostas* 2006; 96: 309–16.
4. Kozak K, Nolliguster C, Engl W, Chelade H, Reipert B, Azemarck G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010; 16: 256–62.
5. Giangrande PL, White JT, Madan B *et al*. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII (procoagulin (activated), NovoSeven) in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 501–8.
6. Maringer F. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 303–5.
7. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 279–89.

Evaluation of the FXIII deficiency prophylaxis intervals in large number of FXIII deficiency patients from Iran

M. NADERI,* P. ESHGHI,† N. COHAN,‡ S. HAGHPANAH,§ and M. KARIMI,||

*Department of Pediatrics, Hematology Oncology, Ali Shariati Hospital Research Center for Child and Adolescent Health (ROCAH), Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran; †Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran; ‡Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

- For evaluation of the prophylaxis efficacy, the patients are followed up for any bleeding episodes and also are evaluated for bleeding score before and after prophylaxis according on standard form.
- We have a study for interval prophylaxis and episodes bleeding in 15,30,45 days

Episode of bleeding	month	No of patients
13	360	180 every 15 days
34	720	180 every 28 days
113	1080	180 every 45 days

- For evaluation of the prophylaxis effectiveness, the patients were followed for any bleeding episodes and were also evaluated for bleeding score and coagulation situation before and after prophylactic treatment. Our laboratory and clinical evaluations showed effectiveness of the used treatments in reduction of incidence and severity of clinical manifestations and resulting improvement of quality of life in these patients (5).

- In spite of regular prophylactic treatment in patients, some of them still experienced bleeding episodes (showing different complications and symptoms) including epistaxis, gum bleeding, bleeding after dental extraction, hemarthrosis, hematoma, hematuria and wound bleeding

- From a total of 205 patients with FXIII deficiency, epistaxis was found in 11 out of patients (5.8%), and bleeding after dental extraction occurred in 2 of them (1%). Gum bleeding and wound bleeding occurred in 10 (4.9%) and 3 (1.5%) patients, respectively. Three patients (1%) also experienced intracranial hemorrhage.



ORIGINAL ARTICLE *Women with inherited bleeding disorders*

Successful delivery in patients with FXIII deficiency receiving prophylaxis: report of 17 cases in Iran

M. NADERI,* P. ESHGHI,† N. COHAN,‡ E. MIRI-MOGHADDAM,§ M. YAGHMAEE¶ and M. KARIMI‡

Establishment of a prenatal diagnosis schedule as part of a prophylaxis program of factor XIII deficiency in the southeast of Iran


Prenatal diagnosis in FXIII deficiency of Iran Naderi *et al.* 99

Table 2 demographic characteristics and familial history of fetus

Affected sibling	History of CNS bleeding	History of death due to FXIIID	Family history	Parental consanguinity	Age	Case
2	Pos	Pos	Pos	Pos	13	1
1	Pos	Neg	Pos	Pos	12	2
2	Neg	Neg	Pos	Neg	14	3
1	Pos	Pos	Pos	Neg	T1	4
1	Pos	Neg	Pos	Pos	T1	5
3	Pos	Pos	Pos	Pos	T1	6
2	Pos	Neg	Pos	Pos	T1	7
2	Pos	Pos	Pos	Pos	T1	8

ORIGINAL ARTICLE

A large case series on surgical outcomes in congenital factor XIII deficiency patients in Iran

M. NADERI,* S. HAGHPANAH,† G. MIRI-ALIABAD,* H. TAVOSI† and M. KARIMI† 

**Genetics of Non Communicable Disease Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan; and †Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*

Methods

A case series study was conducted on congenital FXIID patients in two major referral centers located in Iran from 2010 to 2016 prior to surgery. All patients were on prophylaxis using plasma factor XIII concentrate (10 U kg^{-1} , every 28 days) except three patients. Single doses of 10 U kg^{-1} or 30 U kg^{-1} plasma factor XIII concentrate were given before a minor procedure and circumcision respectively. Two doses of plasma factor XIII concentrate, one 30 U kg^{-1} prior to the procedure and the second dose of 30 U kg^{-1} on post-operative day 3, were given for major surgery. The dose was 50 U kg^{-1} both before and after neurosurgical procedures.

Results

One hundred sixty-two FXIID patients underwent minor, major and obstetrical / gynecological surgeries. Median age of the patients was 14 years (ages ranged 15 days to 47 years). The male-to-female ratio was 89/73. Five post-operative complications, two bleeding and three thrombosis, were recorded.

Long-term prophylaxis in patients with severe congenital factor XIII deficiency is not complicated by inhibitor formation

Majid Naderi^a, Minoo Ahmadinejad^{b,*}, Maryam S. Hosseini^c, Es'hagh Moradi^d, Akbar Dorgalaleh^{e,*} and Morteza Shamsizadeh^f

Congenital factor XIII (FXIII) deficiency is a rare bleeding disorder accompanied by a variety of bleeding events. Severely deficient patients require regular replacement therapy. With development of FXIII concentrate, the risk of viral infections transmitted by fresh frozen plasma and cryoprecipitate is diminished, but the possibility of inhibitor development remains a challenging issue in the management of these patients. The aim of this study was to assess FXIII inhibitor development in Iranian patients with FXIII deficiency (FXIIID). This study enrolled 50 (30 women and 20 men) patients with severe congenital FXIIID from southeast Iran who underwent long-term (more than 4 years or more than 50 injections) prophylaxis with FXIII concentrate (Fibrogammin P, Dade Behring, Marburg, Germany). We evaluated plasma FXIII activity and FXIII inhibitor on day 28 after the last prophylaxis administration. The method for investigation of FXIII inhibitor was based on Bethesda assay. The mean age of the study population was 13.8 ± 8.3 years. The minimum and maximum FXIII activity levels were less than 1–4.5% (mean \pm SD, $2.6 \pm 0.7\%$). Our investigations showed that all patients with severe form of FXIIID were treated without inciting inhibitor development.

XD

- نیمه عمر حدود ۳۰ ساعت است
- دریافت UNIT ۲۰-۳۰ از P.CC فعالیت فاکتور X را به ۴۰-۶۰٪ می رساند و انفوزیون بعدی اگر نیاز باشد می بایستی ۱-۲ روز بعد انجام شود .
- در اطفال خونریزی مغزی و بند ناف محتمل است و سطح فاکتور در نوزادان ۱۲-۶۸٪ است که چک مجدد در سن ۶ ماهگی توصیه می شود

• توصیه ها

۱. برای خونریزی خفیف و جراحی کوچک تراسید $20-15 \text{ u/kg}$ هر 6 ساعت
۲. برای خونریزی شدید یا جراحی بزرگ $20-30 \text{ P.CC u/kg}$ که در ۲۴ ساعت بعد $20-10 \text{ u/kg}$ تجدید گردد تا سطح فاکتور بالای 20 u/dl باشد
۳. پروفیلاکسی طولانی مدت برای موارد با خونریزی شدید شخصی یا خونریزی شدید در خانواده یا فاکتور $F X$ کمتر از ۲٪ که با $20-30 \text{ u/kg P.CC}$ را به مقدار در هفته ۲ تا ۳ بار مصرف نمایید
۴. در زایمان افراد با سطح فاکتور کمتر از ۳۰٪ در $T3$ در افرادی که سابقه خونریزی دارند یا نیاز به جراحی متصور می باشد؛ بایستی $20-40 \text{ u/kg P.CC}$ را بمقدار برای رسیدن به فعالیت بیشتر از ۴۰٪ تزریق میکنیم و بعد در صورت نیاز روزانه یکبار 20 u/kg - ۱۰ از $P.CC$ برای سطح فاکتور ۳۰٪ حداقل برای ۳ روز انجام دهیم

Platelet dysfunction

- GT و BSS بایستی بعنوان یک تشخیص افتراقی در هر کودکی که والدین اش خونریزی موکو کوتانیوس یا خونریزی شدید دارند مورد بررسی قرار گیرد. مخصوصا وقتی سابقه فامیلی و خونریزی دارند و آزمایشات انعقادی اولیه نرمال است.
- تشخیص براساس CBC, BLEEDING, تست اگریگومتری و فلوسیتومتری و تشخیص های ژنتیکی است.

- تشخیص براساس CBC,BLEEDING, تست اگریگومتری و فلوسیتومتری و تشخیص های ژنتیکی است.
- PFA100 یا BT بعلت حساسیت و اختصاصیت پایین توصیه نمیشود.

• سابقه فامیلی در مواردی وجود ندارد

- در برنارد سولیر پاسخ تست اگریگومتری در رسیتوسین مختل است و در گلانزمن فقط به رسیتوسین پاسخ خواهیم داشت.
- در موارد ترومبوسیتوپنی خفیف و متوسط باید BSS مدنظر باشد و پلاکت با سایز بزرگ میتواند مشهود شود.
- اکثر موارد پلاکت بین 20_100000 است.
- در BSS کاهش در ۴۱ CDG1_CD مشهود است.

- درمان برای BSS و GT

- پروفیلاکسی روتین نیازنیست

- بهداشت دهان و دندان آموزش کودک بالغ و خانواده ایشان آموزش در مورد داروهای مختلف و در دسترس برای مثال NSAIDS انتی بیوتیک ها و انتی هیستامین ها و انتی سایکوتیک ها.

- اقدامات حمایتی برای خونریزی هایی مانند منوراژی و اپیستاکسی.واکسیناسیون علیه هپاتیت ها

- انتخاب درمان:
- عواملی آنتی فیبرینولیتیک موثر در کنترل خونریزی جراحی و غیرجراحی مخصوصا خونریزی دهان و منوراژی که البته
- ممنوعیت در موارد DIC و خونریزی کلیوی است.
- خوراکی 25 mg/kg و وریدی 10 mg/kg هر هشت ساعت تا ۴۸ ساعت
- محلول دهانشویه 5CC از آمپول ترانسید با 5CC اب مقطر یا 500 mg کپسول در 10-20 ml در 6-8 h
- دسموپرسین در مواردی موثر بوده است. تجویز وریدی 0.3 mcg/kg در 30-50 cc نرمال سالین در عرض ۳۰ دقیقه
- روش زیر جلدی 0.3 mcg/kg و اسپری بالغین 300 mg اطفال 150 mcg مصرف شود

• تزریق پلاکت

- - بصورت Gold Standard است ترجیحاً بصورت HLA هماهنگ در ۲۵-۸۰ مواد و آنتی بادی در خصوصاً علیه $\alpha_{IIb} \beta_3$
- ایجاد می شود که بسیار مهم است که توجه کنیم از تزریق پلاکت در موارد خونریزی خفیف مانند خونریزی دهان پرهیز گردد .
- مقاومت پلاکتی Platelet refracturation در ۵۰٪ بیماران با آنتی علیه HLA می تواند بروز نماید .

- rFVIIa

- در ۲۰۰۴ برای درمان اپیزودهای خونریزی یا قبل از اقدامات تهاجمی GT تایید شد .
- EMA مصرف rFVIIa را برای کسانی که نمی توانند پلاکت مصرف نمایند یا آنتی بادی یا مقاومت پلاکتی دارند تایید کرده است .
- 90 mcg-2-2.5 sh حداقل برای سه نوبت البته برای BSS تایید نشده است
- مطابق UKHCDO و انجمن هماتولوژی بریتانیا ابتداء عوامل هموستاتیک موضعی و آنتی فبرینولیتیک و برای خونریزی های با شدت کمتر و غیر تهدید کننده حیات rFVIIa به تزریق پلاکت ارجحیت دارد. برای خونریزی های تهدید کننده حیات مصرف پلاکت ارجح است .

- در اقدامات تهاجمی مصرف rFVIIa موثر است در کشیدن دندان مصرف یک نوبت 90 mcg/Kg قبل و ۲ نوبت بعد از اقدام دندانپزشکی که در همراهی با عوامل آنتی فیبرینولتیک مصرف می شود .
- اقدام تهاجمی شدید ۳ نوبت بعد از جراحی با فواصل هر ۲ ساعت که درمان انفوزیون مداوم به نظر در جلوگیری از خونریزی بعد از جراحی موثرتر است .

• اقدامات و لوکال نگهدارنده

• فشار به ناحیه - اقدامات موضعی - چسب فیبرینی - ترمبین موضعی - مصرف قطره بینی برای پرهیز از ... بینی و مصرف لوبریکانت بینی

• درمان خونریزی خفیف :

۱. مصرف داروهای موضعی و آنتی فیبرینولتیک اگر نشد اقدام ذیل:
۲. rFVIIa و تکرار آن اگر نیاز بود البته پلاکت معمولاً غیر ضروری است

•

درمان خونریزی شدید

اقدامات لوکال و آنتی فیبرینولیتیک که در منزل شروع شود و در بیمارستان ادامه یابد .
مصرف rFVIIa بصورت و در ۳ دوز ۲-۲.۵ ساعت تا ۳ نوبت یا مصرف یک نوبت 270 mcg/kg single dose و اگر بهبود نیافت تزریق پلاکت مد نظر باشد .

درمان جراحی مینور

تعریف جراحی مینور جراحی است که فقط پوست و مخاط یا بافت همبند درستکاری می شود
قبل جراحی ، تصحیح آنمی ، توضیح برای جراحی و درک تصمیم جراح برای بیمار ، مصرف آنتی فیبرینولیتیک ۲ ساعت قبل جراحی
منفرد 80m mg /kg rFVIIa دقیقاً ۱۰ دقیقه قبل از جراحی

ضمن جراحی مونیتور کردن خونریزی اگر لازم شد rFVIIa 80 mcg/kg ممکن نیاز باشد که مصرف شود ، و ۲.۵ ساعت بعد تکرار
شود بعد جراحی کنترل خونریزی از طریق اقدامات موضعی آنتی فیبرینولیتیک موضعی ادامه یابد با هماسزاز کامل ایجاد شود اگر لازم
شد rFVIIa 80 mcg/kg هر ۲-۴ ساعت

درمان جراحی بزرگ

اینکه جراحی از سد مزانشیمال عبور نماید و یک عضو حذف شود یا آناتومی تغییر یابد یا به کاویته بدن دسترسی ایجاد شود

۱- قبل از جراحی:

اصلاح آنمی .

با جراح مصاحبه ای صورت گیرد که قصد چه اقدامی دارد .
تلاش برای حداقل خونریزی و مصرف آنتی فیبرینولتیک ۲ ساعت قبل از جراحی
rFVIIa 80 mcg/kg ۱۰ دقیقه قبل از جراحی
پلاکت ۱-۲ ساعت قبل از جراحی

۲-ضمن عمل مانیتورینگ خونریزی rFVIIa 80 mcg/kg هر ۲.۵ ساعت
تزریق پلاکت اگر نیاز بود

• ۳- بعد از جراحی :

- کنترل خونریزی بصورت اقدامات موضعی
- مصرف آنتی فیبرینولتیک تا ایجاد هموستاز ادامه یابد
- rFVIIa 80 mcg/kg هر ۲-۴ ساعت
- ادامه rFVIIa با کاهش دادن فرکانس تزریق تا هموستاز برقرار شود .
- تزریق پلاکت روزانه یا وقتی که نیاز است برای سه روز اول مد نظر باشد

اداره کردن حاملگی

تعیین نوع زایمان ، تعیین تکلیف نوزاد مادر مبتلا
بیهوشی عمومی انجام شود ventouse Extraction یا فورسپس High ممنوع است امکان ترومبوسایتوپنی نوزاد به علت
آنتی پلاکت مادری که از جفت عبور می کند زایمان واژینال باشد مگر کنتراندیکاسیون مطرح باشد.
زایمان واژینال

ریسک خونریزی مطرح است
اجتناب از تزریق پلاکت به علت ایجاد ایزوآنتی بادی شانس neonate alloimmune thrombocytopenia را زیاد می
کند.

مصرف آنتی فیبرینولیتیک در مرحله اول شروع شود و هر شش ساعت مصرف شود
مصرف فاکتور rFVIIa 80 mcg/kg هر ۲.۵ ساعت در مرحله فعال لیبرو یا زودتر از مرحله فعال اگر خونریزی فعال
مشهود بود
سه واحد پلاکت آماده باشد

خونریزی پست پارتوم

یک تا دو هفته بعد از زایمان که مصرف ترانسید بایستی به مدت دو هفته ادامه یابد.

سزارین

مانند جراحی ماژور اقدام شود.

نوزاد :

پدر باید از نظر ژنتیک و در صورت امکان ارزیابی شود که اگر ناقل است ممکن است کودک مبتلا به اختلال عملکرد پلاکتی باشد. اگر جنین در ریسک باشد انجام وکیوم و فورسپس و مونیتورینگ fetal scalpe در ضمن زایمان کنتراندیکاسیون است .

امکان نوزاد با ترومبوسایتوپنی ناشی از آنتی بادی ضد پلاکتی مادر وجود دارد. در این موارد تزریق پلاتکت از نظر RH و ABO یکسان باشد. همه نوزادان از نظر CBC و عملکرد پلاکتی ارزیابی شوند.

• منوراژی

• خونریزی حاملگی شدید که یک وضعیت شایع و ناتوان کننده را ایجاد می کند خونریزی شدیدی که در فواصل منظم یا خونریزی رحمی طول کشیده که بیشتر از ۷ روز طول کشیده بروز می کند و بیشتر از ۸۰ سی سی در یک دوره است. برای کنترل منوراژی مصرف هورمون در طول ماه و در روز اول rFVIIa و مصرف ترانسید در هفت روز قاعدگی و در ۵ روز قاعدگی مجددا هورمون شروع شود.

دندانپزشکی

رعایت بهداشت
حداقل مسواک دوبار در روز با خمیردندان حاوی فلوراید
چک هر ۳-۶ ماه توسط دندانپزشک
بعد از کشیدن دندان مایعات خنک و رعایت خوراک به مدت یک هفته
دهانشویه و موارد LHA یا عوامل بندآورنده موضعی :

اقدامات با ریسک کمبود خونریزی (اقدامات پر کردن)

آنتی فیبرینولیتیک موضعی و سیستمیک ۲ ساعت قبل از اقدام دندانپزشک و ادامه یابد تا زمانیکه ریسک خونریزی هست.
اگر بلوک عصب نیاز است rFVIIa 80 mcg/kg ۱۰ دقیقه قبل از اقدام
اقدامات موضعی برای کنترل و جلوگیری از خونریزی باید انجام شود. اگر خونریزی متوقف نشد rFVIIa 80 mcg/kg داده شود.

اقدامات با ریسک خونریزی بالا (کشیدن و جراحی دهان)

اقدامات وسیع نیاز به بستری هست 80 mcg/kg rFVIIa 10 دقیقه قبل از اقدام و به فواصل هر $2-4$ ساعت اگر لازم بود

آنتی فیبرینولیتیک $7-10$ روز ادامه یابد اقدامات موضعی برای جلوگیری از خونریزی اعمال شود

How to stop bleeding

When to refer or admit

- Need to perform advanced coagulation assay according to clinical and screening evaluation
- high suspicion based on personal and family history and BAT even with normal screening tests
- Thrombocytopenia without definite diagnosis should be referred for diagnostic W/U(BMA; Imaging ; ANA;anti-DNA;C3;C4;CH50; Virological assay; H. pylori,etc.)
- Neonates with any sign or symptom of thrombocytopenia and/or coagulopathy
- Once DIC was supposed ,to diagnose and treatment the underling disease (infection,malignancies,crush injury,etc.)

Treatment outline for coagulopathies

- **Factor Replacement**
- **Non replacement therapy:**
 - **Medications:DDAVP;Antifibrinolytics; Hormon therapy;etc**
 - **Local hemostatic agents**
 - **Local Physical supports: Non-weight bearing; Immobilization;Ice;Compression;Elevation;Exrcise;[NICE] Physiotherapy**
 - **Plasmapheresis**
 - **Other:Conjucted surgeries; continious infusion methods;**
 - **etc**

Oral contraceptives (OCs)

- Are very effective in raising the level of all clotting factors except factor IX.
- In **qualitative vWF defects**, the effectiveness of OCs **diminishes**, (since the hormones raise the level of vWF but do not correct the inherent structural defect.) For these women, OCs will probably still be of some benefit in helping to **regulate their menstrual periods** and to diminish the amount of bleeding, but other therapies may also be necessary.

OCPs

1. OCP-LD
 2. OCP-HD
 3. For bleeding that is not responsive to OCs, the use of **pure progestational agents** such as *Norlutate* and *Provera* can be very helpful because they cause a thickening of the uterine lining (a secretory myometrium) and stop the bleeding.
- The question here is, how long can you inhibit menstruation?

Injectable agents

- **Injectable progestational agents** such as Depo-Provera **are not** preferred because:
 - they require an IM injection which is not advised in people with bleeding disorders;
 -
 - It is in the body for a few months versus the much shorter half life for oral agents;
 - the dosage can be controlled better with oral administration.
- For acute life-threatening bleeding, the use of **intravenous conjugated estrogens** (*Premarin*) can be effective. 25 mg slow iv /stat

- DDAVP:• Body weight ,50 kg: 150 μg (one metered dose), Body weight .50 kg: 300 μg (two metered doses).
- intravenously the dose is 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administered in 25–50 ml normal saline over 15–20 minutes. Its peak effect is observed in 30–60 minutes.

Recommendations during the administration of DDAVP are:

- Mild fluid restriction to two-third maintenance fluids and drinking of electrolyte-containing fluids (avoiding free water) to satisfy thirst
- Monitoring urinary output and daily weights may be useful to track fluid retention.

Side effects of DDAVP include:

- Asymptomatic facial flushing
- Thrombosis (a rarely reported complication)
- Hyponatremia is more common in very young patients, in patients receiving repeated doses of DDAVP or large volumes of oral or intravenous fluid; hyponatremic seizures have been reported in children under 2 years of age. DDAVP is contraindicated in children under 2 years of age.



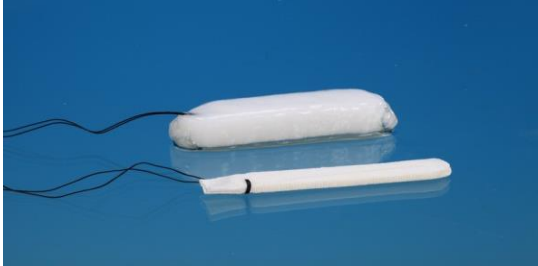
Antifibrinolytic Therapy


- Epsilon aminocaproic acid (EACA; Amicar): Orally; dose is 50–100 mg/kg every 6 hours (maximum, 24 grams total dose per day). Gastrointestinal symptoms may occur at higher doses; therefore, the preferred starting dose is 50 mg/kg. The drug is available as 500 mg, 1000 mg tabs or as a flavored syrup (250 mg/ml)
- Tranexamic acid (Cyklokapron): 20–25 mg/kg (maximum, 1.5 g) orally or 10 mg/kg (maximum, 1.0 g) intravenously every 8 hours. At the time of writing, this drug is not currently available in the United States.

بند آورنده های موضعی

- ❖ پودر کیتوهم
- ❖ پودر سلاکس
- ❖ پودر تروماستم
- ❖ تامپون اپی سل
- ❖ تامپون دنتال سل
- ❖ تامپون سلاکس
- ❖ چسب فیبرینی
- ❖ چسب گلوبرن تیس
- ❖ آمپول ترانس اکسامیک اسید

نام محصول	مورد استفاده	ویژگی	تصویر
کیتوهم	<ul style="list-style-type: none"> • زخم های زیرجلدی مخاطی • قابلیت استفاده روی پانسمان های موضعی 	پودر بندآورنده خونریزی استریل و قابل جذب برای کلیه خونریزی ها کاربرد دارد. دارای اپلیکاتور قابل انعطاف	
Celox A	قابلیت استفاده در خونریزی زخم های عمقی	راه سریع با استفاده از اپلیکاتور جهت استفاده از گرانول Celox در زخم های عمقی کاربرد دارد	
Traumastem Powder	پودر جهت بند آوردن خونریزی های سطحی	<ul style="list-style-type: none"> • خونریزی های جلدی مخاطی • قابلیت استفاده روی پانسمان های موضعی 	
کیتوسل	زخم های جلدی-مخاطی	پد سلولزی اکسیده شده دارای خاصیت بند آوردن خونریزی می باشد	
SUN TOUCH	<ul style="list-style-type: none"> • زخم های زیرجلدی مخاطی • قابلیت استفاده روی پانسمان های موضعی 	فرآورده سلولزی در صورت برخورد با خون به صورت ژل در می آید	

نام محصول	مورد استفاده	ویژگی	تصویر
سوپر اپی سل و اپی سل	تامپون استوانه ای بندآورنده خونریزی بینی مخصوص کودکان و بزرگسالان	خونریزی بینی	<p>5. سوپر اپی سل: سوپر اپی سل تامپون بندآورنده خونریزی بینی مخصوص کودکان و بزرگسالان http://www.chiotech.com/index.php/fa/hemostatic/super-epi-cell.html</p> 
دنتامپ و دنتال سل Dental cell	تامپون چهارگوش بندآورنده خونریزی دندان نرم و قابل انعطاف	خونریزی دندان و مخاط دهانی	<p>6. دنتامپ و دنتال سل: (تامپون بندآورنده خونریزی دندان، نرم و قابل انعطاف، مناسب کلیه بیماران و افرادی که دچار اختلالات انعقادی هستند، تامپون نرم و قابل انعطاف با قابلیت بند آوردن خونریزی دندان http://www.chiotech.com/index.php/fa/hemostatic/dental-cell.html</p> 
سانتاج			

نام محصول	مورد استفاده	ویژگی	تصویر
اپی سل وسوپر اپی سل	تامپون استوانه ای بندآورنده خونریزی بینی مخصوص کودکان و بزرگسالان	خونریزی بینی	<p>5. وسوپر اپی سل: وسوپر اپی سل تامپون بندآورنده خونریزی بینی مخصوص کودکان و بزرگسالان http://www.chitotech.com/index.php/fa/hemostatic/super-epi-cell.html</p> 
دنتامپ و دنتال سل Dental cell	تامپون چهارگوش بندآورنده خونریزی دندان نرم و قابل انعطاف	خونریزی دندان و مخاط دهانی	<p>6. دنتامپ و دنتال سل: (تامپون بندآورنده خونریزی دندان، نرم و قابل انعطاف، مناسب کلیه بیماران و افرادی که دچار اختلالات انعقادی هستند، : تامپون نرم و قابل انعطاف با قابلیت بند آوردن خونریزی دندان http://www.chitotech.com/index.php/fa/hemostatic/dental-cell.html</p> 
Traumast em Powder	پودر جهت بندآوردن خونریزی های سطحی	<ul style="list-style-type: none"> • خونریزی های جلدی • مخاطی • قابلیت استفاده روی پانسمان های موضعی 	

نام محصول	مورد استفاده	ویژگی	تصویر
Celox Nose bleed dressing	خونریزی بینی	پانسمان Celox جهت خونریزی بینی هر بسته حاوی ۵ pad بوده که به راحتی داخل بینی قرار می گیرد	
Glubran Tiss	خونریزی های جلدی مخاطی	چسب استریل مایع آماده به مصرف جهت استفاده زخم ها مانند پانسمان الاستیک روی زخم را می گیرد	
Berioplast.set Combi	کاربرد در خونریزی های جلدی، مخاطی، جراحی های عمقی و مازور	جراحی قلب، ارتوپدی، جراحی توراکس چسب فیبرینی حاصل از مخلوط کردن ۲ فرآورده مستقل پلاسمایی (فیبرینوژن و ترومبین)	

6. **مناسبت و شکل سل** : تامپون پداورنده خونریزی دندان، نرم و قابل انعطاف، مناسب گلبه بیماران و افرادی که دچار اختلالات انعقادی هستند.

- تامپون نرم و قابل انعطاف با قابلیت بند آوردن خونریزی دندان
-

<http://www.chitotech.com/index.php/fa/hemostatic/dental-cell.html>



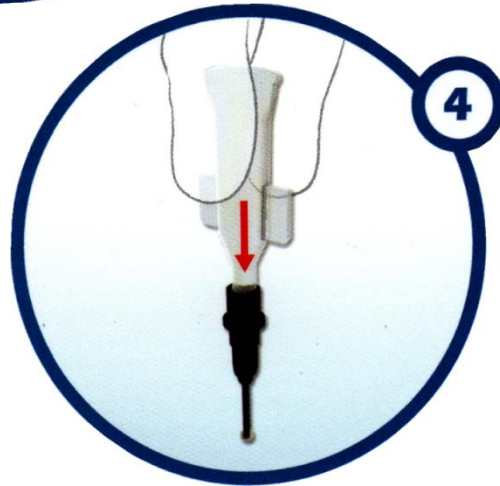
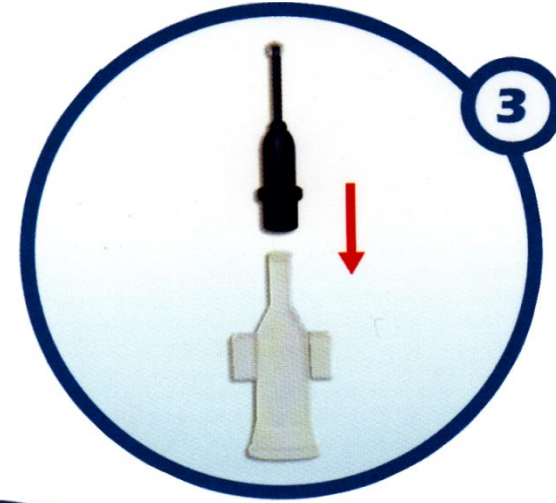
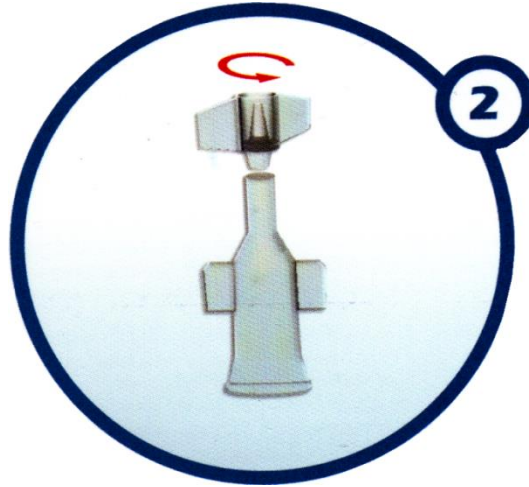
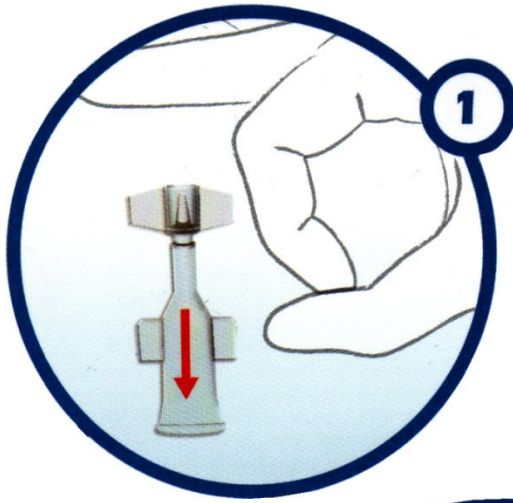
5. **سوپر اپی سل: سوپر اپی سل** تامپون پداورنده خونریزی بینی مخصوص کودکان و بزرگسالان

<http://www.chitotech.com/index.php/fa/hemostatic/super-epi-cell.html>



GLUBRAN® Tiss
SYNTHETIC SKIN ADHESIVE









خونریز

یک بیمار با تشخیص فون ویلبراند با خونریزی بینی مراجعه کرده است کدام یک از فرآورده های زیر را توصیه می کنید.

۱. آمپول ترانس ،پودر کیتوهم و پودر تروماستم و تامپون بینی
۲. سوپر اپی سل،آمپول ترانس ،پودر کیتوهم
۳. آمپول ترانس،پودر سلاکس،تامپون سلوکس
۴. آمپول ترانس،پودر تروماستم و تامپون اپی سل















خونریزی لثه و دهان



دختر ۶ ساله با تشخیص گلانزمن در اثر تروما دچار خونریزی لب شده است کدام یک از فرآورده ها را اولین توصیه می کنید؟

- A. چسب فیبرینی، پودر تروماستم
- B. آمپول ترانس ،پودر کیتوهم،اپی سل یا دنتال سل
- C. آمپول ترانس ،پودر سلوکس ،چسب گلوبرنیتیس
- D. پودر تروماستم،تامپون سان تاچ









03/02/2014 12:50















دیگر خونریزی ها

- خونریزی محل ختنه
- خونریزی محل فاشیوتومی













