

Kanamalı Hastalıkların Tedavisinde Desmopressin Kullanımı

*Dr.Betül BULUT
*Doç.Dr.Sabri KEMAHLI

Kanamalı hastalıkların tedavisinde kan ve kan ürünlerinin kullanımının önemli riskler taşıdığı bugün iyi bilinmektedir. Bu riskler;

* Koagülasyon faktörleri inhibitörleri ve immün komplekslerin oluşumu

* Ig A eksikliği olan bireylerde anafaksi

* Viral patolojilerin (Hepatit, CMV enfeksiyonu, AIDS vb...) geçişi şeklinde özetlenebilir (1,2).

Yoğun taramalara rağmen kan ürünlerinden kontaminasyon ve potansiyel olarak fatal enfeksiyonların geçişi söz konusu olmaktadır. Tüm çalışmalar rağmen her 160 ünite kan ürününün birinden N AN B Hepatit enfeksiyonu ve 40.000 ünite seronegatif kan ürününün birinden HIV bulaşmaktadır (2).

Bu riskler nedeniyle günümüzde kanamalı hastalıkların tedavisinde kan ürünlerine alternatif olarak farmakolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1) (1,2,3,4).

Bu yüzyılın başlarında posterior hipofizden elde edilen maddelerin kan basıncını artırıcı ve idrar çıkışını azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Ancak 50 yıl sonra Vincent du Vigneaud tarafından kan basıncını artırıcı ve antidiüretik etkiye sahip bu madde kimyasal olarak izole edilerek tanımlanmış ve VASOPRESSİN olarak adlandırılmıştır (5).

Çok düşük konsantrasyonlarda antidiüretik ve pressör etkisi olan bu hormonun;

- Barsakların kontraksiyonu
- Hepatik glikojenolizis
- Trombosit agregasyonu

*Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
ANKARA

—F VIII salınımı

—Kortikotropin salgılatıcı hormonun pituitör etkilerinin artırılması gibi başka bir çok etkileri de vardır (5).

Tablo 1. Kanamalı hastalıkların tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

1. **Topikal Hemostatikler (1)**
 - Absorbabl kollajen hemosol
 - Topikal trombin
 - Jelatin köpük
 - Oksitlaz sellüloz
2. **Anlifibrinolitikler (1,2)**
 - Trauksanik asit (AMCA)
 - Epsilon amino kaproik asit (FACA)
3. **K Vitamini**
4. **İnfüz globülinler**
5. **Steroidler**
6. **Östrojen**
7. **Danazol (3,4)**
8. **Rekombinant insan eritropoelin (2)**
9. **Koagülasyon faktör stimülanı**
 - DDAVP (Desmopressin)

Vasopressin, etkilerini 2 farklı reseptör üzerinden oluşturmaktadır. Pressör, glikojenolitik ve trombosit agreg edici etkileri fosfotidil inositole bağımlı VI reseptörleri aracılığı ile, F VIII salgılatıcı ve antidiüretik etkilen;

C-AMP'ye bağımlı V2 reseptörleri aracılığı ile olmaktadır (6,7).

1966'da Çek bilim adamları M.Zooral, J. Kale ve F.Sorm doğal antidiüretik hormon olan arginin vasopressin'den daha dayanıklı, nörolojik veya santral Diabetes Insipidus'un tedavisinde kullanılabilir, 12

Tablo 2. Desmopressinin kullanım yerleri

1. Hemofili A (Hafif ve orta şiddetle)
2. Fdinsel Hemofili A (I- VIII anlikorlan <)
3. Von Willebrand hastalığı
(Tip IIB ve III hariç)
4. Fdinsel von Willebrand Hastalığı
—Lenfoproliferatif maligniteler —Monoklonal
ganımapati
—Multipl Myeloma
—Myeloproliferatif Send.
—Otoimmün Hastalıklar
—Glikojen Depo Hast. Tip Ia
5. Fonksiyonel trombosit defekleri
Konjüital : —Storage Pool eks.
—Trombasteni
—Bernard Soulier Send.
Akkiz (Myeloproliferatif Hast):
—Polistemia vera
—Myelofibrozis
—Essential Trombositemi
6. İzole uzamış kanama zamanı
(Vasküler Frajilite Sentromu)
7. Üremi
8. Hepatik disfonksiyon
9. İliaca bağlı kanama zamanı uzaması
10. Meuraji
11. Kan transfüzyonu gerektiren cerrahi operasyonlar.
—Kardiopulmoner by-pass cerrahisi
—Spirital fizyon operasyonları vb..
12. Kan Douörlcriniu stimülasyonu

yeterince potent bir vasopressin analogu sentezlemişlerdir. Bu madde de 1-Desamino-8-D-Arginin Vasopressin[^] DDAVP = Desmopressin olarak adlandırılmıştır (5). Daha sonra Terlipressin, Felipressin, Ornipressin adı altında başka vasopressin analogları da üretilmiştir.

Farmakolojik çalışmalar; Desmopressinin farmakolojik dozlarda damarlardaki, barsak ve uterusdaki düz kasların kontraksiyon stimülasyonu kapasitesinin oldukça düşük, ancak F VIII C ve von Willebrand Faktör (VWF) salınımına etkisinin vasopressinden daha fazla olduğunu göstermiştir (1,8). Bu özellikler de göstermektedir ki ESMOPRESSİN YÜKSEK DERECEDE SELEKTİF bir V2 RESEPTÖR AGONİSTİDİR (5) ve yalnızca nörojenik veya vasopresine cevap verebilen D.insipitus formları dışında, yüksek dozlarda kanamalı hastalıklar için de efektif bir tedavi formu olarak kullanılabilir. V1 reseptör etkisi ise yok denecek kadar azdır (5). Atitidiüretik/pressör etki oranı vasopressininkinden 20000-30000 kez daha fazladır (5,7). Bunun sonucu olarak

vazokonstriksiyon etkisi yoktur ya da çok azdır, kan basıncını yükseltmez, gastrointestinal sistem ve uterusda kontraksiyon oluşturmaz (6).

Desmopressinin vasopressinden yapısal olarak 2 farkı vardır; 1.pozisyondaki amino terminal grubu yoktur, 8.pozisyondaki doğal arginin levoizomeri, dekstroizomer şeklinde değişmiştir (Şekil 1).

Bu yapısal değişiklik antidiüretik ve kanama zamanını kısaltıcı etkiyi artırmakla beraber etki süresini de 3-5 kat uzatır (6-24 saat) (5). Desmopressinin biyolojik yarı ömrü vasopressinden çok daha uzundur, bu muhtemelen DDAVP'nin metabolik stabilitesine ve vücuttan atılım hızının düşük olmasına bağlıdır (9).

Desmopressinin Koagulan Elkişi

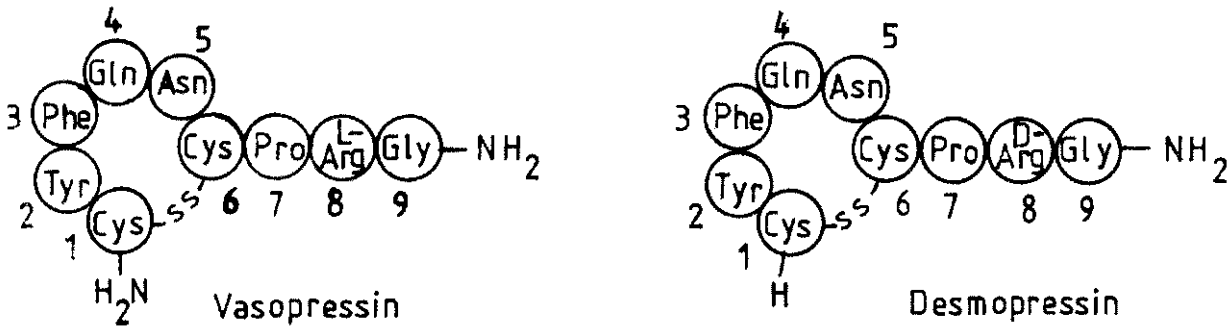
Desmopressin doza bağlı olarak F VIII C ve vWF düzeyini artırır. Bu etkisini von Willebrand Hastalığı (vWH) ve hemofili A olgularında olduğu gibi sağlıklı kişilerde de gösterir. Bu etki ile ilgili ilk klinik çalışmalara 1977'de Mannucci ve arkadaşları tarafından başlanmıştır (6,7).

Desmopressin uygulanmasını izleyerek V2 reseptör stimülasyonu ile damar endotelinin intraluminal yüzündeki intrastoplazmik depolardan sontral olarak F VIII C ve vWF salınımı olur (5). Doku tipi plazminojen aktivatörünü de geçici bir süreyle 5-7 kat artırır (5). Bir çok çalışmada F VIII C düzeyinin bazal değerinin 2-6 katına (10) çıktığı gösterilmekle beraber seçilmiş hasta gruplarında bu artışın 23,5 - 52 kata kadar çıktığı bildirilmektedir (7).

F VIII komponentleri trombosit tıkaçı ve fibrin pıhtısı oluşumunda önemli rol oynar. F VIIIFin koagulan bölümü (F VIII C) küçük bir molekülüdür ve hücrenel biosentez yeri hepatositlerdir. F X'un F Xa'ya dönüşümünde kofaktor olarak görev yapar (7). vWF büyük multimerik bir proteindir ve F VIII C için taşıyıcı olarak görev yapar (7). Sentez yeri endotel hücreleri ve megakaryositlerdir. Bunlara ek olarak trombositlerde de depolanır. İmmünolojik olarak F VIIIFe bağlı antijen (F VIII R AG= vWF: Ag) olarak reaksiyon verir ve fonksiyonu ristosetine bağlı trombosit agulitnasyonu ile ölçülür (7).

DDAVP'nin normal ve hemofilik hastalarda endotelden PG I 2 salınımını da artırdığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (11). Ancak bunun etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Klinik ve laboratuvar çalışmalarının sonunda çoğunlukla DDAVP uygulamalarının tekrarı ile progressif olarak daha az yanıt alındığı saptanmıştır, takiflaksi olarak tanımlanan bu durum da depoların



Şekil 1. Vasopressin ve desmopressin'in biyokimyasal yapıdan.

tükendiğini gösterir (7). Ancak takiflaksi mutlak ve uniform değildir. Ayrıca uygulamadan çok kısa bir süre sonra yanıt alınması da depolardan salınım teorisini güçlendirmektedir.

Desmopressinin F VIII C veya vWF salınımına etkisinde; beta atrenerjik mekanizma, prostaglandin ve beta endorfin ürünlerinin artımı söz konusu değildir (70). DDAVP'nin cerrahi hipofizektomili, panhipopitüitarizmi olan hastalarda da normal hemostatik yanıt oluşturduğu bilindiğinden hipotalamustan salgılanan santral bir mediatörün varlığına da inanılmaktadır (7).

Desmopressinin direkt olarak trombosit agregasyonuna etkisi zayıftır. Zira daha önce de belirtildiği gibi desmopressin V2 reseptör agonistidir, oysa trombositler yalnızca V1 reseptörü içermektedirler (7).

Hemostazdaki rolü nedeniyle desmopressinin kullanıldığı durumlar Tablo H'de görülmektedir.

Desmopressinin Klinik Kullanımı

DDAVP intranöz infüzyon, subkütan enjeksiyon, intranasal, sublingual ve oral olarak uygulanabilir (7,12). Alınacak yanıt doza bağlı olduğu için optimal doz çeşitli çalışmalarda saptanmıştır.

İV infüzyonda maksimum etki 0,3 mcg/kg dozla görülmektedir (7,12). Bu doz 15-30 dakikalık infüzyon halinde verilir (2). Bu uygulamada pik yanıt 30-60 dakikalık infüzyon halinde verilir (2). Bu uygulamada pik yanıt 30-60 dk. da (7) ortaya çıkar, yarılanma ömrü ise 3-6 saattir (13). F VIII C oranı şeklinde ifade edilen Post infüzyon aktivite/Preinfüzyon aktivite oranı 3-4,5 kadardır (2).

Subkütan enjeksiyon, hem hasta hem de sağlıklı kişilerde kullanılan bir yöntemdir ve yine 0,3 mcg/kg optimal dozdur. Yanıt enfeksiyondan sonraki 15. dakikada ortaya çıkar ve maksimum yanıt 60. dakikada

(7) görülür. Pik yanıt F VIII C oranı 2,3'dür (2). Her ne kadar yanıtın şiddeti İV uygulamaya oranla eşit (14) veya birmiktar düşükse de (7) Koliler ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda her iki uygulama şekli arasında fark olmadığını bildirmektedirler (8). pik yanıt İV uygulamaya göre daha uzun sürdüğünden ve İV girişim gerekmediğinden İV infüzyona alternatif olarak kullanılmaktadır. Bu gün bir çok ülkede parenteral preparatların 1 ml'sinde 4 mcg DDAVP vardır. Standart dozdan hesaplandığında 70 kg'lık birine 5 ml sc enjeksiyon gerekmektedir. Bunun uygulama zorluğu nedeniyle Avrupada konsatre preparatlar hazırlanmaktadır.

İntranazal uygulama çeşitli nedenlerle zor olmakla beraber günümüzde Diabetes Insipiduslu hastalarda kullanılmaktadır. İntranazal uygulanabilen hastalarda kullanılmaktadır. İntranazal uygulanabilen preparatlar 0,1 mcg/ml DDAVP içerirler (70). Klinik çalışmalarda kullanılan ilaç dozu hem kanamalı hemde sağlıklı kişilerde 0,25 - 2 ml (2-4 mcg/kg) arasındadır (2,7). Maksimal yanıt uygulamadan 60-120 dk. (70) sonra ortaya çıkar. Etkinin yarılanma süresi 5-8 saat kadardır (70, Pik yanıt F VIII C oram 1,4 kadardır (2). İlacın özellikle kanamalı hastalarda kullanımında alınan yanıtlar çeşitli çalışmalarda değişik oranlarla bildirilmektedir. Ancak genel kanı, etkinliğin İv ve Sc uygulamalara oranla nisbeten daha az olmakla beraber kullanılabileceği şeklindedir. Özellikle çocuklarda yapılan çalışmalarda yan etki azlığı nedeniyle emniyetli bir yöntem olduğu bildirilmektedir (14). Çeşitli uygulama sorunları olabilmektedir. Erişkin bir kişi için hesaplanan ortalama miktarın (3ml kadar) nazal olarak alımı zordur ve arada solüsyon yutulabilir, etkinliği azalır. İntranazal absorpsiyonun yetersizliğinde ek olarak nazal mukozanın atrofi, şiddetli atrofik rinit, nazal konjesyon gibi

durumlar da absorpsiyonu değiştirir (15). Avurpa'da kullanım kolaylığı sağlayabilmek için konsantre intranazal preparatlarla da üretilmektedir.

Son yıllarda Diabetes insipiduslu çocuklar da tedavi amacıyla oral form DDAVP uygulamaları yapılmaktadır. Bunlarda günlük idame doz 200-1400 mcg (7) kadirdir. Oral DDAVP'nin kanamalı hastalarda kullanımı konusunda çalışmalar halen devam etmektedir. Oral doz intranazal dozun 20 katı kadirdir. Ancak ilk çıkan yayınlar oral uygulamaya yanıtın çok yeterli olmadığını göstermektedir (7,15).

Sonuçta kanama problemi olan hastalarda en efektif uygulama şeklinin İV ve Sc yol ulduğu fannakokinetik çalışmalarla da saptanmıştır (12).

Desmopressinin Yan Etkileri

DDAVP'nin yan etkileri relatif olarak hafiftir. En sık görülen bulgular vazodilatasyona bağlıdır (6,7). Bınar; Yüzde kızanna, konjunktival eritem, hafif-geçici baş ağrısı, sistolik ve diastolik kan basıncında minimal azalma (ortalama kan basıncında 10-20 mmHg azalma), kalb hızında % 10-20 artış olarak sıralanabilir. Ayrıca minimal elektrolit inbalansı da görülebilir.

Sıvı retansiyonuna bağlı gelişen hiponatremi, serebral ödem ve konvülzyon gibi yan etkiler şiddetli fakat nadir görülürler (6). Özellikle ilaç alımından 9-20 saat sonra ortaya çıkarlar (2). İki yaşın altındaki çocuklarda şiddetli yatı etkilerin görülme riski yüksektir (13). Ayrıca stres, cerrahi ve anesteziye bağlı endojen ADH salımı ve postoperatif ağrı tedavisi, kusma ile Na kaybı, karaciğer hastalığı (DDAVP'nin metabolizması yavaşlar), renal tübuler asidoz, aşırı hiponatremik sıvı alımı, multipl doz DDAVP uygulaması da hiponatremi için risk oluştururlar (13). Bu nedenlerle özellikle çocuklarda DDAVP kullanımı sonrası 20-24 saat süresince serumda osmolalite ve idrar çıkımı izlenmelidir (2,13).

Diğer nadir fakat önemli yan etki myokardial infarktüs, anstabil atığına ve serebral trombus gibi tromboembolik olaylardır. 1988'de 217.0000 DDAVP uygulamasında, 7 olguda tromboembolik komplikasyonlar saptanmıştır (2,16). Bu ilaç için tromboembolik potansiyel ne kadar düşük olsa da aterosklerozisli hastalarda kullanımda dikkatli olunmalı, DDAVP ile beraber EACA ve AMCA gibi antifibrinolitik ajanlar verilmemelidir (16). Çünkü bu ilaçlar DDAVP'nin fibrinolitik cevabını bloke ederler (2).

Klinik olarak önemli oranda hiperfibrinolizis görülmektedir (17,18). Antidiüretik etkisine bağlı olarak hemoglobin konsantrasyonunda ve trombosit

sayısında minimal azalma görülebilir, ancak bunun da klinik bir önemli yoktur (7).

İV uygulama yeme intranazal veya sıbcutan uygulama ile yan etkilerin görülme sıklığı azaltılabilir.

Takifilaksi, Desmopressin tedavisinin çok önemli ve istenmeyen bir reaksiyonudur. Eğer ilaç 12 saatde bir İV olarak uygulanırsa DDAVP'ye yanıt giderek daha da azalır (6). Eğer kanamanın başlangıcında ilaç başlanırsa şiddetli kanamalar ve minör cerrahi girişimde yalnızca bir veya birçok doz yeterlidir, ki bu durumda da takifilaksi ilacın kullanımını klinik olarak pek etkilemez. Takifilaksi gelişimi mutlak ve uniforn değildir (7). 12 gün boyunca günde 2 kez DDAVP kullanımına rağmen kanama zamanı nonnal ve F VIII C aktivitesi %50'nin üzerinde olan olgular bildirilmiştir (7). Ancak yine de genellikle kullanım süresi 4-54 gün, günde 1 kez şeklinde önerilmektedir. Takifilaksi gelişmesi halinde tedavinin 3-4 gün kesilmesi yanıtı düzeltir (5,7).

Hemofili A'da

Desmopressin Kullanımı

Hemofilide DDAVP'nin etkinliği direkt olarak F VIII C düzeyindeki artımla ilişkilidir (2,10). Desmopressin tedavisi F VIII C düzeyi %5-25 arasında olan hemofiliklerde önerilmektedir. F VIII C düzeyi %5'den az olan olgularda etkinliği uniforn değildir (2). Hemofililerde yeterli hemostaz için F VIII C düzeyi minör cerrahi öncesi %30-50 düzeyinde, major cerrahi planlananlarda %50'nin üzerinde olmalıdır (2).

Hemofilide uygulanacak DDAVP düzü diğer kanamalı hastalıklarda kullanıldığı gibi 0,3 mcg/kg kadardır (19). Bu optimal dozla, F VIII düzeyi, 2-23,5 kat artabilir. Bazı yayınlarda F VIII C düzeyinin %300-400'e çıktığı bildirilmektedir (2). Yanıt derecesi faktörün bazal değerine bağlı değildir. Ancak DDAVP faktör düzeyini 2 katından fazla artıramazsa kanamayı yeterince kontrol altına alamaz. Alınacak yanıtlarda, intravenöz ve subkütan uygulamalar arasında fark yoktur (19).

Desmopressinin F VIII inhibitörlerinin taşıyan hastaların tedavilerinde de bir rolü olabilir. Bu grup hem F VIII'e karşı antikor oluşumu sonucu gelişen edinsel hemofili A, hem de transfüze edilen F VIII lere cevap olarak antikor geliştirmiş kalıtsal Hemofili A olgularını (tüm olguların % 15'i) kapsar ve tedavilerinde yalnızca F VIII kullanımı etkili olabilmektedir. Love ve Kesteven çalışmalarında bu gruptaki hastalarda DDAVP'den oldukça iyi yanıt aldıklarını bildirmektedir. Bu olumlu yanıt endojen F VIII'in exojen F VIII'den daha az antikor oluşumunu uyarmasına bağlanmaktadır. Uygulama kolaylığı nede-

niyle hafif hemofili olgularında dental girişimlerden önce profilaktik olarak nazal DDAVP kullanımı önerilmektedir. Dental girişim planlanan şiddetli hemofili olguların da DDAVP'ye ek olarak EACA'nın de kullanılabileceği ifade edilmektedir (2,20).

Von Willerbrand Hastalığında Desmopressin Kullanımı

vWF'da Desmopressin kullanımı ilk kez 1977'de Mannucci ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (6). vWF'da sıklıkla minör cerrahi ve dental girişimler sırasında fazla miktarda kan kaybı ve epistaksis, menoraji gibi minör kanama nöbetleri söz konusu olmaktadır. vWH Tip I ve IIa'da hem tedavi, hem de profilaktik amaçla DDAVP kullanımı oldukça emniyetli ve etkili bir yöntemdir. Ancak DDAVP tedavisinin seçeminden önce hastalığın tipinin saptanması gerekir (2,21,22).

Mannucci DDAVP kullanımını F VIII düzeyi özellikle %10'un altında olanlarda önermektedir.

vWF'da hastaların %80'i Tip I'dir (2). Bu tipde kanama eğilimi vWF ve F VIII C düzeyindeki düşüklüğe bağlıdır. DDAVP kullanımından sonra bunların değerlerinde, özellikle yüksek molekül ağırlıklı multimerlerde artma olur. De la Fuerta'nın yaptığı bir çalışmada koplet düzelme oranı 10/13, parsiyel düzelme oranı 2/13 olarak saptanmıştır (2).

Tip IIa vWH'da Desmopressine yanıt değişkenidir (23). Bu grup hastalarda vWF: Ag (F VIII R:Ag) normal veya düşük değerlerdedir ve plazmada yüksek ve orta molekül ağırlıklı multimerler de düşük değerlerdedir veya yoktur (2). Bu hastalarda DDAVP yüksek molekül ağırlıklı multimerlerin salınımını sağlayamaz (2). Yine de la Fuerta'nın bir çalışmasında Tip IIa vWH'da olumlu yanıt oranı yalnızca 3/7 olarak bildirilmiştir (2).

DDAVP, Tip IIb vWH'da kontradiktedir (2,5,7). Bu tipde trombositlerin ristosetinle aglutinasyona duyarlılıkları artmıştır ve plazmada yüksek molekül ağırlıklı multimerler yoktur (2,24). Verilen DDAVP'ye bağlı olarak salınan disfonksiyonel F VIII R WF etkisiyle trombositlerin invivo agregasyonu ortaya çıkar, bunun sonucunda da geçici ancak şiddetli trombositopeni olabilir (24). Dokuz kişilik grupta yapılan bir çalışmada DDAVP ile kanama zamanında 1/9'unda düzelme, 3/9'unda parsiyel yanıt, 3/9'unda yanıtızlık, 2/9'unda daha da uzama saptanmış ve hastaların trombosit sayılarındaki azalma tedavi öncesine göre % 12'den %84'e çıkmıştır (2).

Tip III vWH'da vWF ve F VIII C düzeyleri çok düşüktür, endotel depoları boştur. Bu nedenle DDAVP'ye yanıt veremez. Gerek Tip IIb ve gerekse Tip III vWH'da tedavi olarak kriyopresipitat veya

fonksiyonel F VIII R vWF içeren F VIII konsantreleri verilmelidir (2,22).

Orta şiddetdeki vWH'da kanama kontrolünde DDAVP'ye ek olarak antifibrinolitik etkisi olan ve DDAVP'in ek olarak antifibrinolitik etkisi olan ve DDAVP'nin fibrinolitik etkisini bloke eden (Plazminojen aktivatörlerinin kompetitif inhibitörü) EACA verilebilir. Böylece kan pıhtısı stabilize olur ve kanama daha da azalır.

Şiddetli vWH'da ilk önerilecek tedavi kriyopresipitat kullanımı olmakla beraber, bu da F VIII R WF düzeyini normale yükselse de kanama zamanını normale indirebilir. Cerrahi sonrası ve yuşumak doku kanamalarında, F VIII C düzeyi normale döndüğünde kanama zamanı halen uzun olsa bile durur. Ancak spontan mukozal kanamalar kanama zamanı normale inmedikçe durmayabilir. Bu durumda kriyopresipitat ile parsiyel düzelme sağlanan olgularda DDAVP kullanımı ile kanama zamanı normale inebilir (21).

Özellikle dental girişimlerden 2 saat kadar önce 0,4 mcg/kg DAVP infüzyonu, operasyondan 1 saat önce de 4 mg IV EACA başlanması (25), EACA'ya 5 gün boyunca 3 x 4 mg devam edilmesi önerilmektedir. Çeşitli çalışmalarda vWH'da ortopedik fetal-molojik, jinekolojik, ürolojik ve nöroşirürjikal operasyonlar sırasında Desmopressin kullanımı bildirilmiştir.

Mannucci ve arkadaşları takifilaksi olayının vWH'da hemofilide görüldüğünden daha az oranda ortaya çıktığını bildirmektedir (1).

Trombositopenide Desmopressin Kullanımı

Trombositopeni hastalarda desmopressin kullanımının yeri henüz tartışmalıdır. Mannucci ve arkadaşları trombositopenide DDAVP'nin etkili olmadığını ifade etmektedir (26). Bunun yanı sıra Kobrin-sky ve arkadaşları orta derecede trombositopenik hastalarda olumlu yanıtlar aldıklarını bildirmekle beraber etki mekanizmasını açıklayamamışlardır. Trombositopenik olguların Fanconi Aplastik Anemisi, Akut Nonlenfoblastik Lösemi, Kronik İdiopatik Trombositopenik Purpura, Aplastik Anemi tanısıyla izlenen olgular arasından seçtikleri çalışmada alınan sonuçlara göre trombositopenik olgularda acil tedavide desmopressinin kullanılabileceğini bildirilmektedirler (26).

Trombosit Disfonksiyonlarında Desmopressin Kullanımı

Trombosit disfonksiyonu gösteren olgularda DDAVP kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapı-

mıştır. Sonuçta gerek izole gerekse ilaca (Aspirin, Ticlopidic vb...) bağlı gelişen kanama zamanı uzamaları! birçoğunda DDAVP'nin etkili olduğu saptanmıştır (1,2,7,27). Ancak konjenital trombosit disfonksiyonlarında DDAVP'nin etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da vardır (27). Bolen'in yaptığı bir çalışmada Glanzman Trombastenisinde DDAVP'nin etkisiz olduğu gösterilmiştir (2).

Trombosit membran Gp Ib, V, LX eksikliğine bağlı gelişen, deri ve mukoz membran kanamaları ve onkal sayıda ancak anormal büyüklükte trombositlerle ve kanama zamanında uzama ile karakteriz* bir hastalık olan Bernrad Soulier Sendromunda (22,28) tedavide trombosit transfüzyonu dışında intravenöz DDAVP ile kanama zamanının düzeldiğini bildiren yayınlar vardır (28,29). GP Ib, vWF için bir reseptör görevi yapar. Tedavide DDAVP'nin etki mekanizması tam bilinmemekle beraber, DDAVP'nin etkisi ile vWF'ün arttığı ve böylece vWF/GP Ib oranının artarak trombosit adhezyonunu kolaylaştırdığı ifade edilmektedir (29).

Hafif, orta şiddetde kanama eğilimi, epistaksis, kolay ekimoz oluşumu, diş çekimi ve diğer cerrahi müdahaleyi takiben kanamanın durmaması gibi bulgular veren akkiz veya konjenital Storage pool Eksikliğinde kan transfüzyonu ve kriopresipitat yanı sıra, tedavide DDAVP'nin de yeri olduğu üzerinde durulmaktadır (27,30). Etki mekanizması çok açık olmakla beraber vWF tarafından indüklenen trombosit agregasyonunun artımı söz konusu olabilir. Tedavi her hasta için aynı derecede kriopresipitat kullanımından önce DDAVP tedavisinin denenmesi önerilmektedir (30).

Hermansky-Pudlak Sendromu; okülökutanoz albinizm, makrojlerde seroide benzer madde birikimi ve trombosit storage pool hastalığına bağlı kanamaya eğilim triadıyla karakterize bir hastalıktır (31). Trombositlerdeki yoğun cisimciklerde kantitatif defektler vardır ve buna bağlı olarak tromboit, agregasyonu bozulur, böylece kanama zamanı uzar. Bunlarda DDAVP'nin etkinliği uniform değildir. Bu da muhtemelen hastalığın heterojenitesine bağlıdır (31). DDAVP'ye ek olarak antifibrinolitik ajanların da kullanılması ile DDAVP'nin artmış plasminojen aktivatör etkisi baskılanabilir (31) ve daha iyi sonuçlar alınabilir.

Vasküler Frajilite Sendromu

Trombosit sayısı normal, trombosit agregasyonu ve koagülasyon parametreleri normal, karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan, Antitrombosit Ag'ni ile karşılaşmamış ancak kanama zamanı uzamış olan bir grup hastalık vasküler frajilite sendromu olarak adlandırılmaktadır (32). Klinikte mukokutanöz ka-

namalar veya postoperatif aşırı kanamalarla kendini göstermektedir. Bir kısmında Ehler Danlos Send, Marfan Send. veya herediter Hemorajik Telenjektazi saptanmıştır, ancak Senil Purpura, Cushing Sendromu ve Amiloidde de akkiz olarak vasküler frajilite sendromu görülebilir (32). Bu grub hastalarda DDAVP uygulaması ile hem kanama zamanı kısalmı hemde operasyonlarda kan kaybı azalır. DDAVP'nin buradaki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber Bernhard ve arkadaşları tarafından DDAVP'nin direkt damar etkisine bağlanmaktadır (32).

Böbrek Hastalıklarında Desmopressin Kullanımı

Akut veya kronik renal yetmezlikli hastalarda sıklıkla kanama eğilimi söz konusudur. Bu hemorajik diatezden; Trombosit faktör IIFde bozukluk, Anormal trombosit agregasyonu ve Prostastiklin -Tx A2 inbalanması (7) gibi çeşitli anormallikler sorumludur.

Granlick ve arkadaşları üremik hastaların plazmalarında yüksek molekül ağırlıklı F VIII R WF formlarının relatif olarak azaldığı ve tromboitlerin F VIII R WF içeriğinin azaldığını bildirmişlerdir (2). DDAVP'nin hem akut, hemde kronik renal yetmezlikde hemorajik problemlerinin kontrolü için yapılan çalışmalarda gerek İV gerekse intra nazal yolla uygulamanın kanama zamanını kısalttığı ve klinik olarak kanama kontrolü sağladığı saptanmıştır (2,5,6,23). Bunun mekanizmasını açıklamak için bazı teoriler önce sürülmektedir. Bunlardan biri DDAVP'ye yanıt olarak daha büyük boyutlu multimer yapıda vWF üretimidir (2). Başka bir teori de Malyszko ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır; DDAVP'ye bağlı olarak trombositlerden serotonin açığa çıkması ve bunun damar duvan ve trombositlere etkisi şeklinde açıklanmaktadır (34).

Karaciğer Hastalıklarında Desmopressin Kullanımı

Kanârta zamanı ve protrombin zamanında uzama ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda sık görülen bir bulgudur (7). Trombositöpeni, trombosit agregasyonu defektleri, fibrinolitik artması, koagülasyon faktörleri sentezinin azalması, K vitaminiye bağlı karboksilasyonun bozulması ve kronik yaygın damar içi pıhtılaşma tanımlanan ana patolojilerdir (2). Bu hastalarda ayrıca fibrinojen irrmoleldilünün sialik içeriğinin artımına bağlı disfibrinojenemi de olabilir (2). Bu durumlar kanamaya eğilimi artırır. DDAVP tedavisi ile hem kanama zamanı hemde protrombin zamanı kısalmı (5,7). Mannucci'nin çeşitli çalışmalarda sirotik hastalarda kronik kanamaların DDAVP ile kontrol altına alındığı gösterilmiştir.

Gerekse sirotik gerekse üremik hastalarda kanamanın veya hemorajik komplikasyonların önlenmesi ve cerrahi prosedür (biyopsi vb.) için DDAVP kullanımını hemen tüm araştırmacılar tarafından önerilmektedir (27).

Bu kullanımlar dışında çok kan kaybıyla seyreden kardiyovasküler cerrahi ve spinal füzyon operasyonları sırasında kan kaybını azaltmak amacıyla

DDAVP kullanımını söz konusu olmaktadır (2). Bu na ait destekleyen ve desteklemeyen birçok yayın vardır (2,5,6).

Ek olarak; F VIII C ve vWF hazırlamak için kanları alınan donörlere, normal kandan 3-4 kez daha fazla faktör elde etmek için DDAVP uygulamaları yapılmaktadır (1,27).

KAYNAKLAR

1. Aleilort I.M. New Approaches to Management of Bleeding Disorders. *Hospital Practice* February 1989; 15:207-26.
2. Rolén CD, Alving BM. Pharmacologic Agents in the Management of Bleeding Disorders. *Transfusion* 1990; VO1 30, No 6:541-51.
3. Aim YS. Efficacy of danazol in Hematologic disorders. *Ada Haematol* 1990; 84:122-9.
4. Rocba R, Horstman I, Aim YS, Mylvaganam R, Harrington WJ. danazol Therapy for Cyclic Thrombocytopenia. *American Journal of Hematology* 1991; 36:140-3.
5. Roberson OI., Barris A. Clinical use of Vasopressin Analogues. *Hospital Practice* 1989; October 15:114-39.
6. Mannucci PM. Desmopressin; A Nontrausfusalional Form of Treatment for Congenital and Acquired Bleeding Disorders. *Blood* 1988; 72(5): 1449-55.
7. Salva KM, Kirn HC, Nahuin K, Fallot PL. DDAVP in the Treatment of Bleeding Disorders. *Pharmacotherapy* 1988; 8(2):94-8.
8. Kohler M, Hellstern A. Pharmacokinetics and Haematological effects of Desmopressin. *Enr J Clin Pharmacol* 1988; 35:28105.
9. Vilhardt H, Lundius S, Patch J. Plasma Kinetics of DDAVP in Man. *Ada Pharmacol, et Toxicol* 1986, 58:376-81.
10. Mc Lellau DS, Knight S, Mc Lellan US, Wassef M, Aronson A. The influence of D.D.A.V.P. on the Survival of Factor VIII in severe Haemophiliacs. *Thrombosis Research* 1985; 40:113-9.
11. Greer IA, McLaren M, Belch J JF, Lowe O DO, Forbes C. Dose-Dependent Stimulation by DDAVP in von Willebrand's disease and Haemophilia. *Haemostasis* 1986; 16:15-9.
12. Kohler M, Harris A. Pharmacokinetics and Haematological effects of Desmopressin. *Enr J Clin Pharmacol* 1988; 35:281-5.
13. Smith JJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WF.. Hyponatremia and Seizures in Young Children Given DDAVP. *American Journal of Hematology* 1989; 31:199-202.
14. Grana N, Fort J, Brihgl C, Mehla P. Subcutaneous DDAVP for Patients with Bleeding Disorders. *Hematology Reviews* 1990;4:167-71.
15. Weslgrn U, Wittstrom C, Harris AS. Oral Desmopressin in Central Diabetes Insipidus. *Archives of Disease in Childhood* 1986; 61:247-50.
16. Mannucci PM, Lusher JM. Desmopressin and Thrombosis. *Lancet* 1989; 16:675-6.
17. Melissari K, Kakkar VV. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of deep vein Thrombosis. *Thrombosis Research* 1987;48:611-3.
18. Melissari E, Scully MF, Paes T, Ellis V, Kakkar VV. The Influence of DDAVP Infusion on the Coagulation and Fibrinolytic Response to Surgery. *Thrombosis and Haemostasis* 1986; 55(0):54-7.
19. Silo LD, Mariani O, Mazzucconi MG, Chistolini A, Trincelli MC, Mandelli F. Comparison Between Subcutaneous and Intravenous DDAVP in Mild and Moderate Hemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis* 1985;54(12):387-9.
20. Herrin RA, Boyd JF. Desmopressin acetate Prophylaxis in a Patient with Hemophilia A. report of case. *JADA* 1988; 117:593-5.
21. Catlano M, Moia M, Valle PD, Casellano P, Mannucci PM. DDAVP Shortens the Prolonged Bleeding Times of Patients with Severe von Willebrand disease Treated with Cryoprecipitate. Evidence for a Mechanism of Action Independent of Released von Willebrand Factor. *Blood* 1989; 74(6): 1972-5.
22. Lusher JM. Disease of Coagulation; Fluid Phase. In: Nathan DG, Oski FA (editors); *Hematology of Infancy and Childhood*. WB. Saunders Company, Philadelphia 1987; 1292-1342.
23. Galnic HR, Williams SB, McKeown LP, Rick ME, Maissonneuve P, Jenne C, Sultan Y. DDAVP in Type IIa von Willebrand's disease. *Blood* 1986; 67(2):465-8.
24. Casotolo A, Fabris F, Girolami A. Platelet Aggregation and Pseudothrombocytopenia Induced by L-desamino-9-D-arginine vasopressin (DDAVP) in type II B von Willebrand's Disease patients. *Fur J Haematol* 1990; 45:36-42.
25. Williamson R, Eggleston DJ. DDAVP and EACA Used for Minor Oral Surgery in von Willebrand Disease. *Australian Dental Journal* 1988; 33(1):32-6.

26. Kobrnisky NL, Tullock. Treatment of refractory Thrombocytopenic Bleeding with l-desamino-8-D-Arginine Vasopressin (Desmopressin). The Journal of Pediatrics 1988; 112(6):993-6.
27. Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Allxra I, Coccato MP, Faioni E, Mari D. Controlled Trial of Desmopressin in Liver Chirrhosis and other Conditions Associated with a Proglonged Bleeding Time. Blood 1986; 67(4): 1148-53.
28. Waldenström E, Holmberg L, Axelsson U, Winqist I, Nisson IM. Bernard-Soulier Syndrome in Two Swedish Families; Effect of DDAVP on Bleeding Time. Eur. J. Haematol 1991; 46:182-7.
29. Cuthberg RJG, Heather UK, Watson M, Handa SI, Ablx>U I, Ludlam CA. DDAVP Shortens the Bleeding Time in Bernard-Soulier Syndrome. Thrombosis Reseach 1988; 49:649-50.
30. Niuwenhuis IIK, Sixnia JJ. l-Desauriuo-8-D-Arginine Vasopressin (Desmopressin) Shortens the Bleeding Time in Storage Pool Deficiency. Annals of Internal Medicine 1988; !08!1):65-7.
31. Wijermans PW, Von Drop DB. Iermansky-PudlakSyndrome Correction of Bleeding Time by l-Desamino-8-D-Arginine Vasopressin. American Journal of Iematology 1989; 30:154-7.
32. Kim FIC, Salva K, ballot PL, Karp OI, Eisele J, Matts L, Heller I, Saidi P. Patients with Prolonged Bleeding Time of Undefined Etiology, and Their Response to Desmopressin. Thrommosis and Haemostasis 1988; 59(2):221-4.
33. Vigano GL, Mannucci PM, Lattuada A, Harris A, Remuzzi G. Subcutanens Desmopressin (DDAVP) Shortens the Bleeding Time in Uremia. Emricau Journal of Hematology 1989;31:32-5.
34. Malyszko J, Pietroszek M, Buczko W, Mysliwiec M. Study on Mechanism of a Haemostatic Effect of l-Desamino-8-D-Arginine Vasopressin (Desmopressin) in Uraemic Patients. Folia Haematol 1990; 1 17(2S):319-24.