



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
PROF. DR. SAVAŞ KANSOY

AĞIR HEMOFİLİ A HASTALARINDA İNHİBİTÖR GELİŞİMİ RİSK FAKTÖRLERİ VE İNHİBİTÖR GELİŞMESİNİN HAYAT KALİTESİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLİZAR KOÇ

Tez Danışmanı
PROF. DR. KAAK KAVAKLI

İZMİR - 2017

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Eğitimime değerli katkılarından dolayı, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Savaş KANSOY olmak üzere tüm Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Öğretim Üyeleri' ne

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve akademik deneyimlerini tezimin her aşamasında benimle paylaşan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Kaan KAVAKLI' ya

Pediatric mesleğinin inceliklerini ve deneyimlerini her fırsatta paylaşan, gerçek birer “abi” ve “abla” olan uzmanlarıma

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım, ailemden çok vakit geçirdiğim ve ailem kadar çok sevdiğim tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Olgulara ulaşma ve değerlendirme aşamasında desteğini esirgemeyen Laborant Şükrü ÇELEN ve Hemşire Raziye IŞIN nezdinde Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD bünyesinde çalışan ve çalışmış olan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma

Sevgili küçük hastalarıma

Hayatım boyunca gurur duyarak icra edeceğim pediatri mesleğini seçmemin en büyük nedeni olan rahmetli abim Adnan TURAN' a

Doğduğum günden beri ellerimden tutan, beni destekleyen, yol gösteren sevgili “geniş” aileme

Yol arkadaşım Hasan KOÇ 'a

Minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülizar KOÇ
Şubat 2017, İzmir

ÖZET

Bu çalışmanın amacı ağır hemofili A hastalarında inhibitör gelişme riskini artıran faktörleri araştırmak ve ayrıca inhibitörlü hastalardaki hayat kalitesini değerlendirmektir. Çalışmaya 20 inhibitör negatif ve 20 inhibitör pozitif olmak üzere toplam 40 ağırhemofili A hastası alınmıştır. Her iki grupta elde edilen parametreler karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan tek parametre ailede inhibitör öyküsünün mevcut olmasıydı ($p=0.020$). Hastaların FVIII gen mutasyonları değerlendirildiğinde; null mutasyon saptanan hastalarda inhibitör geliştirme oranı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sınırda bir değer bulundu. ($p:0.055$). Rekombinant FVIII kullanımı, profilaksi protokolünün uygulanması, ailede hemofili öyküsü ve 3 günden fazla FVIII kullanımı değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Port kateter bulunmasının da inhibitör gelişme riskini etkilemediği görüldü.

İnhibitör pozitif olgularda yıllık kanama sayısı ve eşlik eden hastalıklar anlamlı yüksek bulundu. Ancak okul ve iş devamsızlığı açısından fark bulunamadı. Eklem klinik skorlaması (HJHS) ve eklem radyolojik skorlaması (Pettersson) açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Hastalara uygulanan eklem içi radyoizotop uygulaması sayıları, ortopedik operasyon sayısı ve mevcut hedef eklem sayısı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.

Yaşam kalitesi skorlarından EQ5D, total SF-36 skoru ve fiziksel sağlık SF-36 skoru sonuçları değerlendirildiğinde, bu skorlar inhibitörlü hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu (p ; 0.039, 0.011 ve 0.024). Yaşam kalitesi açısından değerlendirilen diğer parametreler olan EQ5D-VAS ve SF-36 ruhsal sağlık skorlarında ise fark bulunamadı.

Ağır hemofili A hastalarında inhibitör gelişimi kanama ataklarının sayısını artırmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Ağır Hemofili A, İnhibitör Gelişimi, Yaşam Kalitesi

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the factors that increase the risk of inhibitor development in severe haemophilia A and also to evaluate the quality of life of patients'. A total of 40 patients were included in the study, twenty were inhibitor negative and twenty inhibitor positive. The parameters obtained in both groups were compared.

The only parameter that statistically significant was family history of inhibitors ($p=0.020$). Comparison of FVIII gene mutations of patients', it was found that null mutations had more risk for inhibitory development than non-null mutations, that was not statistically significant but at the borderline ($p:0.055$). There were no statistically difference between the groups about recombinant FVIII use, prophylaxis, positive family history of haemophilia A and peak treatment days more than 3 days at the diagnosis. Presence of the port catheter was also found to have no effect on the risk of inhibitor development.

Patients' bleeding episodes per year and comorbid illnesses were more in inhibitory positive group compared with negatives and these were statistically significant. There were no statistically difference between groups that absence from work or school, number of radioisotope synovectomy, number of target joints and orthopedic surgery. Statistically comparison of HJHS and Pettersson score of the groups was revealed no difference.

The means of EQ5D score, SF-36 total score and SF-36 physical functioning score were lower in inhibitory positive group than negatives and these were statistically significant (p ; 0.039, 0.011 ve 0.024). Comparison of other parameters including EQ5D-VAS and SF-36 emotional functioning score showed no statistically difference.

In patients with severe hemophilia A, inhibitor development increases the number of bleeding episodes and effects quality of life negatively.

Keywords: Severe Haemophilia A, inhibitory development, quality of life.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Hemofili Tarihçesi.....	5
2.2 Hemofili A.....	6
2.2.1 Etyoloji	6
2.2.2 Patofizyoloji.....	8
2.2.3 Klinik Bulgular ve Tanı	10
2.2.4 Komplikasyonlar.....	15
2.2.4.1 İnhibitör Gelişimi.....	16
2.2.4.2 Hedef Eklem Gelişimi ve Hemofilik Artropati	18
2.2.1 Tedavi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 Etik Kurul Onayı	24
3.2 Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Değerlendirilmesi	24
3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR	57

EKLER.....	65
Ek 1: Olgu Rapor Formu	65
Ek 2: Etik Kurul Onayı	67
Ek 3: Özgeçmiş Formu.....	70
Ek-4: 12-18 Yaş Arasındaki Çocuk Hastalara Yönelik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	71
Ek 5: Erişkin Hastalara Yönelik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	73



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	Hemofili A'nın plazmadaki rezidüel FVIII aktivitesine göre sınıflaması ve kanama atakları	6
Tablo 2.2	Koagülasyon Faktörleri	10
Tablo 2.3	Hemofili A hastalarında vücut bölgelerine göre kanama ataklarının sıklığı.....	12
Tablo 2.4	Koagülasyon testlerinde yaşa göre normal değerler	14
Tablo 2.5	Kanama bölgelerine ve planlanan operasyonlara göre hedef plazma FVIII düzeyleri	23
Tablo 3.1	Pettersson Skoru	26
Tablo 4.1	İnhibitör negatif grubun özellikleri.....	28
Tablo 4.2	İnhibitör pozitif grubun özellikleri	29
Tablo 4.3	Çalışma grubundaki olguların yaş ve tanı yaşı dağılımları	30
Tablo 4.4	İnhibitör pozitif olguların inhibitör özellikleri	31
Tablo 4.5	Çalışma grubundaki olguların kan gruplarına göre dağılımları	31
Tablo 4.6	Çalışma grubundaki olguların genetik analiz sonuçları	34
Tablo 4.7	Çalışma grubundaki olguların tedavi özellikleri ve aile öyküleri.....	34
Tablo 4.8	Çalışma grubundaki olguların yıllık kanama sayıları	35
Tablo 4.9	Çalışma grubundaki olguların vital ve ileopsoas kasına kanama öyküleri.....	36
Tablo 4.10	Çalışma grubundaki olguların hedef eklem sayıları ve tutulan eklemler.....	37
Tablo 4.11	Çalışma grubundaki olguların RAS sayıları ve RAS uygulanan eklemler	39
Tablo 4.12	Çalışma grubundaki olguların cerrahi operasyon öyküleri	40
Tablo 4.13	Çalışma grubundaki olgularda komorbid hastalık varlığı.....	41
Tablo 4.14	Çalışma grubundaki olguların KCFT ve viral serolojik testlerinin değerlendirilmesi	42
Tablo 4.15	Çalışma grubundaki olguların işe/ okula devamsızlık öyküleri.....	42

Tablo 4.16 Çalışma grubundaki olguların Pettersson Skoru ve Hemofili Eklem Sağlık Skorlarının (HJHS) karşılaştırılması	43
Tablo 4.17 Çalışma grubundaki olguların yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması.....	45



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	FVIII geni.....	7
Şekil 2.2	FVIII proteininin yapısı	8



KISALTMALAR

FVIII	: Faktör VIII
wvf	: Von Willebrand Faktör
ITT	: Immun Tolerans Tedavisi
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leukocyte Antigens)
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
NSAID	: Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar
APCs	: Antijen Sunan Hücreler
AAV	: Adeno-Associated Virüs
HBV	: Hepatit B Virusu
HCV	: Hepatit C Virusu
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virus (Human Immunodeficiency Virus)
NET	: Nötrofil Ekstrasellüler Tuzakları (Neutrophil Extracellular Traps)
TFPI	: Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
HJHS	: Hemofili Eklem Sağlığı Skoru (Haemophilia Joint Health Score)
PUP	: Daha Önce Tedavi Almamış Hastalar (Previously Untreated Patients)
PTP	: Daha Önce Tedavi Almış Hastalar (Previously Treated Patients)
RAS	: Radyoaktif Sinovektomi
ED	: FVIII'e Maruz Kalınan Gün Sayısı (Exposure Days)
EQ5D	: EuroQol Five Dimensions Questionnaire
SF-36	: Short Form 36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemofili A, Faktör VIII proteininin (FVIII) tam veya kısmi eksikliğinin neden olduğu, X'e bağlı resesif kalıtım gösteren bir kanama bozukluğudur.^{1,2} Literatürde hemofili A insidansı 1/5000 erkek bebek olarak bildirilmektedir.^{3,4} Hemofili A çoğunlukla taşıyıcı annelerden erkek çocuklara kalıtılmaktadır. Turner Sendromu gibi tek X kromozomunun bulunduğu durumlarda ve daha nadir olmakla birlikte iki defektif X kromozomunun bulunduğu durumlarda kadınlarda da görülebilmektedir.⁵⁻⁷

Hastalığın klasik klinik özelliği "kanamaya eğilim" dir. Çocuğun kendi başına hareket etmeye başladığı infant döneminden itibaren kas ve iskelet sisteminde görülmeye başlayan hemartroz ve hematomlar hastalığın karakteristik bulgularıdır. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde intrakranial kanama ile tanı alan olgular da mevcuttur. Tanı koyulabilmesi için öncelikle şüphe edilmesi gerekmektedir. Kolay morarma, minör travmalar sonrasında durdurulamayan kanamalar, aşı yerlerinde hematoma ve travmatik ya da spontan meydana gelen hemartrozlar hekim için önemli ipuçlarıdır.² Ailesinde hemofili A hastası ya da taşıyıcısı olan bireylere preimplantasyon genetik tanı koyulabilmektedir. Koryonik villus örnekleme başka bir erken tanı seçeneğidir, ancak invazif olması nedeni ile tercih edilmemektedir. Tüm bu aşamaları geçen ve hemofili A hastası olarak doğan olgularda ise doğumda kordon kanından ya da doğumdan hemen sonra periferik venöz yoldan alınan kan örneklerinde FVIII düzeyinin düşük olduğunun gösterilmesi ile erken tanı koyulabilmektedir.

Hemofili A plazmadaki FVIII düzeyine göre ağır, orta ve hafif olarak sınıflandırılır. Plazmada ölçülen FVIII düzeyi %1'in altında ise ağır, %1-5 arasında ise orta ve %5-40 arasında ise hafif olarak sınıflandırılmaktadır.^{8,9} Ağır hemofili A spontan hematoma ve hemartrozlar ile bulgu verirken, hafif hemofili A majör travma ya da cerrahi prosedürler haricinde ciddi kanama atakları göstermeyebilir.

Hemofili A hastalığında eksik olan FVIII aynı zamanda antihemofilik faktör olarak da adlandırılmaktadır. Faktör VIII, koagülasyon kaskadında görevli bir glikoproteindir. Primer sentez yeri karaciğerdir. Lökositlerde de eser miktarda sentez edildiği bildirilmiştir.¹⁰ Faktör VIII geni X kromozomunun

uzun kolunda q28 lokusunda yerleşmiştir. Genin tamamı 186 kilobaz uzunluğundadır; 25 intron ve 26 ekzon içermektedir.^{11,12} Hemofili A bu genin mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Ağır Hemofili A hastalarında saptanan mutasyonların yaklaşık %45'ini intron-22 inversiyonları oluşturmaktadır. Küçük delesyon ve insersiyonlar, missense ve nonsense mutasyonlar ikinci sıklıkta görülür. Geniş delesyonlar, splice site mutasyonları ve intron 1 inversiyonu nadirdir.¹³ İnversiyonlar, bazı insersiyonlar, delesyonlar ve non-sense mutasyonlar DNA okuma çerçevesini değiştirerek protein sentezini tamamen ortadan kaldırmaları nedeniyle "null" mutasyonlar olarak adlandırılırlar. Null mutasyonlar dışındaki mutasyonlar ise disfonksiyone protein sentezine neden olurlar.

Hemofili A tedavisinde ana hedef; eksik olan FVIII'i yerine koyarak sekonder hemostazın devamlılığını sağlamaktır. Böylelikle kanama ataklarının sıklığını ve süresini azaltmak, kanamalar nedeni ile oluşan komplikasyonları önlemek ve hastaların yaşam kalitesini artırmak mümkün olabilmektedir.

Faktör VIII replasmanına yönelik plazma kaynaklı ürünlerin 1970'li yıllardan itibaren kullanıma girmesi, hastaları hastane bağımlılığından kurtararak onlara evde tedavi seçeneğini sunmuştur. Bununla birlikte etkin virüs inaktivasyonu yapılmamış taze donmuş plazma (TDP) preparatlarının tedavi amacıyla kullanımı ile hastalara HCV, HBV ve HIV bulaşı gerçekleşmiş, bu yıllarda ciddi sorunlar yaşanmıştır.¹⁴ İzleyen yıllarda moleküler biyolojideki ilerleme rekombinant FVIII preparatlarının üretimini sağlamıştır. Ayrıca serolojik testlerin güvenli ve hızlı yapılabilmesi ile plazma kaynaklı FVIII preparatları güvenli hale gelmiş, viral bulaş neredeyse tamamen kontrol altına alınmıştır.^{14,15}

Bugün piyasada halihazırda kullanımda olan rekombinant FVIII preparatları: Kogenate-FS (Bayer), Advate (Baxter) ve Refacto (Pfizer)'dur. Plazma kaynaklı FVIII preparatları ise Beriate-P (CSL Behring), Hemofil-M (Baxter), Fandhi (Grifols), Hemate-P (CSLBehring) ve Octanate (Octapharma) olarak sıralanabilir. Tedavide ilk seçenek faktör konsantreleri olup zorunlu durumlar dışında TDP veya kriyopresipitat kullanımı önerilmemektedir.

Tedavinin ana ilaçları olmamakla birlikte kullanılabilen diğer ajanlar desmopressin asetat ve treneksamik asittir. Kanama ataklarında ağrı yönetimi için soğuk uygulama ve parasetamol tercih edilmektedir. Bazı seçilmiş COX-2 (siklooksijenaz-2) inhibitörleri haricindeki (örneğin; nimesulid, meloksikam) non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) ağrı kontrolünde tercih edilmemektedir. Bunun nedeni bu ilaçların trombosit fonksiyonlarını bozmalarıdır. Hemofili A tedavisinde gen terapisi ile ilgili çalışmalara başlanıldığında, birçok farklı virus vektör olarak kullanılmıştır. Günümüzdeki çalışmalar büyük ölçüde adeno-associated virüs (AAV) üzerinden devam etmektedir.^{16,17}

Hemofili A hastalarının tedavi sürecindeki en büyük zorluklardan biri de inhibitör gelişimidir. Ağır Hemofili A hastalarının %25-30'unda FVIII aktivitesini bloke eden antikolar (inhibitör) gelişmektedir.^{18,19} İnhibitör gelişiminin patofizyolojisinde antijen sunan hücreler (APCs) tarafından epitop haline getirilen FVIII proteininin T lenfositlere sunulması, proteolitik sürecin başlatılarak bir tür immun yanıt gelişmesi sorumlu tutulmaktadır.^{20,21} Literatürde; FVIII genotipi, HLA doku grupları, etnik köken, ailede inhibitörlü bireylerin bulunması, immun regulatuar genlerin polimorfizmleri, FVIII preparatına ilk maruziyet yaşı, tedavinin yoğunluğu ve şekli, kullanılan FVIII preparatının türü inhibitör gelişiminde risk faktörleri olarak bildirilmiştir.^{22,23}

İnhibitör titraj ölçümleri Bethesda Assay ile yapılmaktadır.^{24,25} İnhibitör düzeyi 5 BU/mL'den daha fazla olan olgular "high responder" (yüksek yanıtı) olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda inhibitör persistansı daha yüksektir, yüksek dozda da olsa FVIII preparatlarına tedavi yanıtı yoktur. Düşük yanıtı yani "low responder" olan hastalarda ise inhibitör titraj düzeyi 5 BU/mL altındadır.⁸ İnhibitör gelişen hastaların kanama ataklarının kontrolü daha güç, hastanede yatış süreleri daha uzundur. Uygun olan hastalara immun tolerans tedavisi (ITT) denenmektedir. ITT yanıtı olmayan, inhibitör titreleri yüksek seyreden hastaların tedavisinde ise rekombinant FVII preparatı (rFVIIa; NovoSeven; Novo Nordisk) veya aktive edilmiş protrombin kompleks konsantreleri (aPCC; FEIBA; Baxter AG) kullanılmaktadır.²⁶

İnhibitör gelişimi, kanama ataklarının yönetimini zorlaştırmakta, kanama sıklığını artırarak hemofili komplikasyonlarının gelişimini hızlandırmakta ve hastaların hayat kalitelerini düşürmektedir.^{27,28}

Bu alışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen ağır hemofili A hastalarında inhibitör gelişiminden sorumlu olabilecek risk faktörlerini değerlendirmek ve inhibitör gelişmesinin hastaların hayat kalitesi üzerine etkilerini belirlemek amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hemofili Tarihçesi

Hemofili kelimesinin etimolojik kökeni eski Yunanca'daki "haema = kan" ve "philia = yatkınlık" kelimelerine dayanmaktadır. Hemofili hastalığından bahsedildiği düşünülen, bilinen en eski yazılı kaynak, MS 2. yüzyılda Yahudi toplulukları tarafından ortaya koyulan "Talmud"lardır. Bu yazıtlardan birinde "bir annenin ilk iki erkek çocuğunun sünnet sonrasında kanamadan öldüğü ve bu nedenle üçüncü çocuğunun sünnetten muaf tutulduğu" belirtilmektedir. Arap-Müslüman bir hekim ve cerrah olan Halef İbn Abbas (literatürde bilinen adı ile Abucasis) tarafından MS 10. yüzyılda bırakılan eserlerde ise "bazı köylerde, belirli ailelerin erkek çocuklarının basit yaralardan kaynaklanan kanamalar nedeni ile öldüğü" anlatılmaktadır.^{29,30}

Modern kaynaklar arasında ilk tanımlamalar ve olgu örnekleri 18. yüzyılda ortaya çıkmıştır. Bu dönemde farklı merkezlerde çalışan birden fazla bilim adamı tarafından "bazı ailelerde durdurulamayan kanamalar nedeniyle kaybedilen erkek bireyler" tanımlansa da ilk yazılı kaynak 1803'te Philadelphia'dan Dr. John Conrad Otto tarafından oluşturulmuştur.³¹ 1828 yılında Zürih Üniversitesi'nden Prof. Dr. Johann Schonlein ve öğrencisi Dr. Friedrich Hopff tarafından "haemorrhaphilia" terimi kullanılmıştır. Bu terim sonradan "haemophilia" olarak kısaltılmıştır. Literatürde "Hemofili A" ve "Hemofili B" tanımları ise ilk kez 1947'de Buenos Aires'ten Dr. Alfredo Pavlovsky tarafından kullanılmıştır.^{29,30}

Hemofili, İngiliz ve Rus Kraliyet ailelerinde de görülmesi nedeni ile "Royal Disease" olarak da anılmaktadır. Kraliçe Victoria'nın hemofili B taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Kraliçe Victoria'nın oğlu Prenses Leopold 30 yaşından önce kanama nedeni ile kaybedilmiştir, kızları Beatrice ve Alice ise taşıyıcıdır. Alice'nin kızlarından biri, Rus Çarı Nicholas ile evlenmiş ve oğulları Alexei hemofili teşhisi almıştır. Kraliyet Hastalığı, Kraliçe Victoria'dan sonra 3 nesil daha devam ettikten sonra kaybolmuştur.

2.2 Hemofili A

Hemofili A, X'e bağılı resesif kalıtılan ve FVIII genindeki mutasyonlar sonucunda FVIII proteininin yetersiz ya da defektif sentezinden kaynaklanan bir kanama bozukluğudur.^{1,2} Hemofili A'nın ağırlığını plazmadaki FVIII aktivitesi belirlemektedir. FVIII aktivitesi %1'in altında ise ağır, %1-5 arasında ise orta ve %5-40 arasında ise hafif olarak sınıflandırılmaktadır.⁹

Plazmadaki FVIII aktivitesine göre kanama ataklarının görüldüğü bölgeler Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1: Hemofili A'nın plazmadaki rezidüel FVIII aktivitesine göre sınıflaması ve kanama atakları⁹

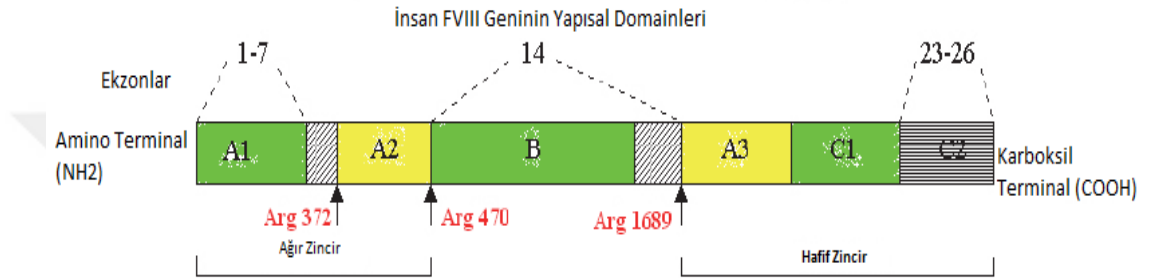
Hastalığın Ciddiyeti	FVIII düzeyi	Kanama Atakları
Ağır	<1 IU/dL(<0.01 IU/mL) ya da normalin %1'inden az aktivite	Eklem ve kaslara spontan kanamalar
Orta	1-5 IU/dL(0.01-0.05 IU/mL) ya da normalin %1-5'i aktivite	Aralıklı spontan kanamalar Minör travma ve cerrahileri takiben uzamış kanama
Hafif	5-40 IU/dL(0.05-0.40 IU/mL) ya da normalin %5-40'ı aktivite	Spontan kanama nadir Major travma ve cerrahileri takiben ciddi kanamalar

2.2.1 Etyoloji

Hemofili A'da ana patoloji FVIII'in defektif sentezi ya da sentezin hiç olmamasıdır. Hemofili A hastalarının yaklaşık 2/3'ünde ailede hemofili hastası bir akraba ya da taşıyıcı anne öyküsü alınmaktadır. Bununla birlikte Faktör VIII geninin de novo mutasyonlara yatkınlığı nedeniyle, ailesinde hastalık öyküsü bulunmayan bireyler de mevcuttur.^{1,2} Hastaların hemen tamamı erkektir.

Faktör VIII geni X kromozomunun uzun kolu üzerinde, telomere 1 megabaz uzaklıkta Xq28 bölgesinde yerleşmiştir. Genin tamamı 186 kilobaz DNA üzerinde 26 ekzondan oluşur, mRNA'sı 9 kilobaz uzunluğundadır.¹¹ En büyük intron; 32.4 kilobaz uzunluğunda olan intron 22'dir. Faktör VIII geni 2332 aminoasitlik matür proteini kodlar. Bu peptid 3 homolog A domaini (A1, A2 ve A3), bir B domaini ve iki C domaini (C1 ve C2) içermektedir.¹²

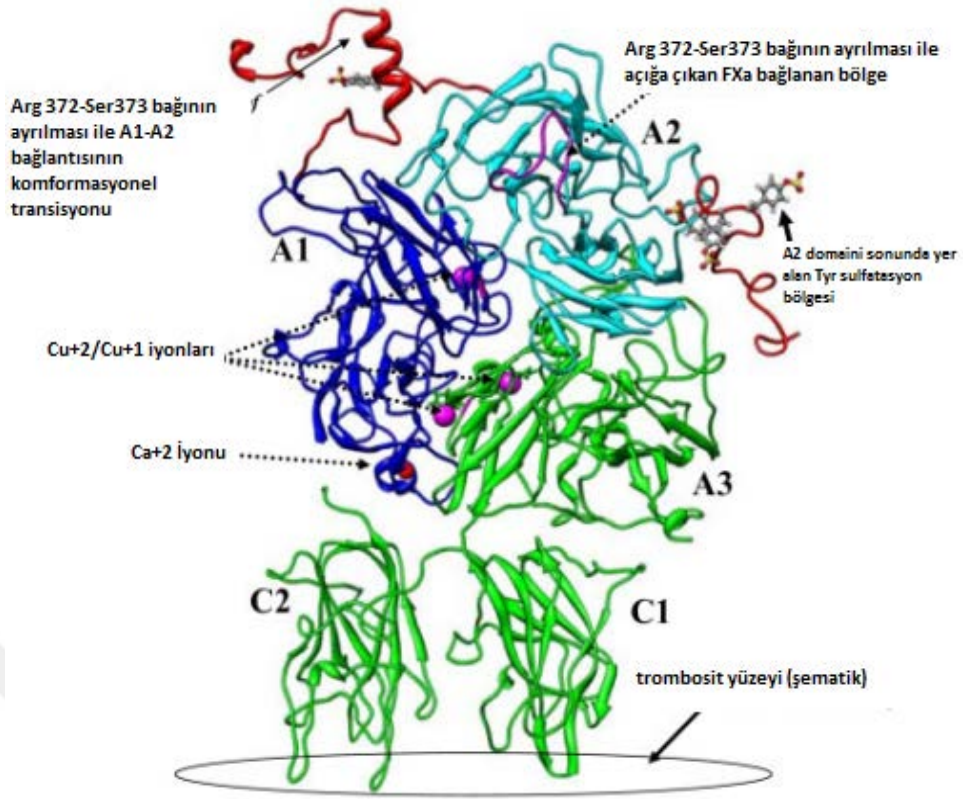
Faktör VIII geni Şekil 2.1'de, matür FVIII proteininin yapısı Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.1: FVIII geni

Hemofili mutasyon veritabanı (Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site; HAMSTeRS) incelendiğinde 821 hastada en az 553 nükleotid değişimi rapor edilmektedir. Bunlardan 44 tanesi splice-site (kırılma bölgesi), 75'i nonsense (anlamsız) ve 434'ü missense (yanlış anlamlı) mutasyonlardır. Nokta mutasyonlarının %45'i C>T transisyonlarıdır. Nokta mutasyonlar erkek gametlerde 5-10 kat daha fazla görülmektedir. Delesyonlar ise dişi gametlerde yaklaşık 5 kat daha fazla görülür.³²

Intron 22 ve intron 1 inversiyonları, nonsense mutasyonlar, geniş delesyonlar, splice-site mutasyonları ve poly-A kuyrukları dışındaki küçük delesyon ya da insersiyonlar "null mutasyonlar" olarak sınıflandırılırlar.³³ Bu sınıflandırmanın temeli; non-null mutasyonlarda laboratuvar olarak tespit edilemese dahi FVIII biyosentezinin ve plazma aktivitesinin mevcut olmasına dayanmaktadır. Null mutasyonlarda protein sentezinin yapılamaması, dışarıdan replase edilen FVIII proteininin immun sistem tarafından yeni bir antijen olarak algılanması ile sonuçlanır. Bu süreç inhibitör gelişimi mekanizmaları içinde en çok kabul gören hipotezlerden birinin temelini oluşturmaktadır.



Şekil 2.2: FVIII proteininin yapısı

Türk ağır hemofili A hastalarının FVIII mutasyon profili ile veritabanı karşılaştırıldığında büyük delesyonların daha yüksek, nokta mutasyonlarının ise daha düşük olduğu görülmektedir.¹² Özellikle high responder tipte inhibitörü olan olgularda inversiyonlar, low responder hastalarda ise küçük delesyonların daha sık olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.³⁴

Aile öyküsü olan ve ailesindeki etkilenmiş bireyin FVIII gen mutasyonunun bilindiği hastalarda, mutasyonun gösterilmesi daha az zaman ve maliyet ile yapılabilir.

Bu çalışmadaki tüm olgular konjenital ağır hemofili A tanısı ile izlenmekte olup, tez içeriğine uygun olarak edinsel hemofili A, hemofili B ve parahemofili hakkında bilgilere yer verilmemiştir.

2.2.2 Patofizyoloji

Yaşamın sürdürülebilmesi için etkin bir hemostaz gereklidir. Hemostaz; kan pıhtılaşmasının sıkı kontrolünü, trombosit aktivasyonunu ve vasküler tamiri içerir. Damar duvarında oluşan zedelenme, kan kaybının en aza

indirilmesini sağlayan vazokonstrüksiyonu tetikler. Vazokonstrüksiyon ve sonrasında trombosit tıkaçının oluşması primer hemostazı, koagülasyon kaskadının devreye girmesi sekonder hemostazı oluşturmaktadır.³⁵

Primer hemostaz; vazokonstrüksiyonun gerçekleşmesinden sonra aktive olan trombositlerin von Willebrand Faktör (vWF) aracılığı ile subendotel tip IV kollagene yapışmaları sürecini içerir; bu durum “trombosit adhezyonu” olarak adlandırılmaktadır.

Sekonder hemostazı 3 fazda incelemek mümkündür; bunlardan ilki başlangıç fazıdır (ekstremsel yol). Hasarlanmış endotelden açığa çıkan doku faktörünün (TF, trombokinaz, Faktör III) FVII'yi aktive ederek FVIIa'ya dönüştürmesi ile başlar. TF/FVIIa kompleksi FIX ve FX'u aktive eder. FXa/FVa kompleksi protrombin (FII) trombine çevirir. Trombin ise fibrinojeni (FI) fibrine (FIIa) çevirir ve pıhtı oluşumu sağlar.

Amplifikasyon fazı olarak adlandırılan ikinci fazda giderek artan trombin birikimleri daha çok trombositin aktive olmasına neden olur, trombositlerden köken alan FV'in ve dolaşımdaki FVIII'in aktivasyonunu sağlar. FVIIIa, FIXa'nın kofaktörü gibi davranarak, kalsiyum iyonları varlığında FXa oluşumunu artırır. Trombin aynı zamanda FV, FVIII, FXI ve FXIII'ün aktivasyonunda da rol oynamaktadır.

Üçüncü fazda, yani yayılma fazında FIIa FIX'u aktive eder, sonrasında ise trombin ile bağlanmış FVIII'e bağlanır. Fosfolipidlerin ile karşılaşmış FVIIIa/FIXa kompleksi daha fazla FXa/FVa kompleksi oluşmasını ve daha güçlü fibrin formasyonunu tetikler ve kaskadın devamlılığı sağlanır. Son adım olarak FXIIIa ile fibrin dimerleri arasında çapraz bağlar kurularak fibrin stabilizasyonu sağlanmaktadır.³⁶

İntrensek yol olarak adlandırılan ve FXII ile başlayan yolakta ise 3 önemli tetikleyici olduğu gösterilmiştir; kollagen, polifosfatlar ve neutrophil ekstraselüler tuzakları (NETs). Bu tetikleyicilerin varlığında aktive olan FXII plazma kallikreini, FIX ve diğer koagülasyon proteinlerini aktive etmekte, fibrin stabilizasyonunu artırmaktadır.^{35,36}

Koagülasyon kaskadının negatif kontrolü trombozun engellenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü (TFPI), TF-FVIIa-FXa kompleksindeki FXa'yı bağlayarak koagülasyonu sınırlar. Protein C ve Protein S etkilerini TFPI üzerinden gösterirler. Aktive Protein C

ve kofaktörü Protein S, FVa ve FVIIIa'yı inaktive eder. Antithrombin (AT) ise thrombin, FIXa ve FX inaktivasyonunu sağlar.^{36,37}

Koagülasyon faktörleri Tablo 2.2'de sıralanmıştır.

Tablo 2.2: Koagülasyon Faktörleri

Pıhtılaşma Faktörü	Sinonim
Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku Faktörü, Trombokinaz
Faktör IV	Kalsiyum iyonu
Faktör V	Labil Faktör, Proakselerin
Faktör VI	-
Faktör VII	Stabil Faktör, Konvertin
Faktör VIII	Antihemofilik Faktör
Faktör IX	Christmas Factor
Faktör X	Stuart-Prower Faktör
Faktör XI	Plazma Tromboplastin Öncülü
Faktör XII	Hageman Faktör
Faktör XIII	Fibrin-Stabilizan Faktör

Hemofili A'da, dolaşımda hemostazı sürdürecektir miktar ve kalitede FVIII bulunmamaktadır, bunun bir sonucu olarak trombinin ve fibrin çapraz bağlarının yapımı azalır. Hemostazın birinci basamağı sorunsuz işlerken, sekonder hemostaz sürdürülememektedir, bu nedenle durdurulamayan kanamalar ortaya çıkar. Eklemler gibi kapalı alanlarda meydana gelen kanamalar, basıncın artması ile bir tür tamponad gelişimi göstererek kendi kendini sınırlayabilir. Kanamanın intrinsek basınç mekanizmaları ile sınırlandırılmayacağı vücut bölgelerinde ise kanama durdurulamaz ve klinik hemorajik şoka ilerleyebilir. Santral sinir sistemi, boyun-boğaz ya da gastrointestinal sisteme olan kanamalar hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilir.

2.2.3 Klinik Bulgular ve Tanı

Deride kolay ekimoz oluşması, spontan eklem kanamaları, minör cerrahi girişimler sonrasında kontrol edilemeyen kanamalar, minör travmaları

takiben mukozalardan sızıntı şeklinde kanamalar hemofilinin ipuçlarıdır. Kanama bölgeleri yaş gruplarına göre farklılık gösterebilmektedir.

Hemofili hastalarının bir kısmı yenidoğan döneminde intrakranial kanamalar ile bulgu verirler. Bu olguların büyük bir çoğunluğu ağır hemofili A hastalarıdır. Literatürde bu hastaların oranı %4-7 olarak bildirilmektedir.³⁸ Bu kanamalar spontan, travmatik, girişimler ile ilişkili ya da herhangi bir nedene bağlı olmaksızın ortaya çıkabilir, parankimal, epidural, subdural ya da subgaleal olabilir.^{38,39} Hastaların spontan vaginal yolla, vakum ya da forseps ile zor doğum öyküleri bulunabileceği gibi, sorunsuz bir travay ve doğum öyküsü de alınabilir. İntrakranial kanaması olan ağır hemofili A hastası yenidoğanda emmede azalma, tiz sesle ağlama, nöbet geçirme gibi non-spesifik semptomlar gözlenebilir. Yenidoğanın dar semptom spektrumu düşünüldüğünde klinik şüphenin ne kadar önemli olduğu anlaşılabacaktır. İntrakranial kanama geçiren hastaların bir kısmında hidrosefali ve motor fonksiyonların kaybı gibi kalıcı nörolojik sekeller gelişmektedir.⁴⁰

Yenidoğan dönemindeki kanama ataklarının önemli bir kısmını da sünnet sonrasında durdurulamayan kanamalar oluşturmaktadır.^{38,40} Ağır hemofili A hastalarında yenidoğan döneminde spontan splenik rüptür ve tümörü taklit eden spontan mesane hematomu da bildirilmiştir.^{41,42} Ağır hemofili A hastalarının büyük bir çoğunluğundaki aile öyküsü tanı koyulmasını kolaylaştırmaktadır. Ancak hastaların azımsanamayacak bir kısmında de novo mutasyon mevcuttur, aile öyküleri yoktur ve yalnızca spontan kanamalar ile tanı almaktadırlar.

Yenidoğan döneminden sonraki klinik bulgular çocuğun spontan hareketlerinin artması ile ilişkilidir. Yumuşak doku hematomları, eklem içine kanamalar genellikle bu dönemde başlar. Rutin aşılamalar sonrasında enjeksiyon yerinde hematoma gelişimi nadir olmakla birlikte hemofilinin karakteristik bulgularındandır. Literatürde hemofili hastalarının %80'inin yaşamlarının ilk iki yılı içerisinde en az bir kanama atağı gösterdikleri bildirilmektedir.³⁸

Oyun ve okul çocukluğu döneminde ise travma ile ilişkili kanama ataklarının görülme sıklığı artmaya başlar. Travmatik cilt, cilt altı ve kas içi hematomlar görülür. Basit travmaları takiben durdurulamayan, sızıntı şeklinde mukozal kanamalar görülebilir. Normal bir çocukta yüksek enerjili

olmayan kafa travmasında klinik izlemi dışında bir müdahaleye gerek duyulmaz iken, hemofili hastası bir çocuk için bu travma hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilir.

Hayatı tehdit eden gastrointestinal sistem kanamaları, travmatik ya da spontan hematüri, özellikle psoas kası içine olmak üzere derin kas gruplarına kanamalar yaş ile birlikte artmaktadır. Literatürde durdurulamayan hematüri nedeniyle sistektomi yapılan erişkin hastalar bildirilmektedir.^{43,44}

Kanamalar vücudun herhangi bir yerinde gerçekleşebilse de, hemofilinin esas belirteci hemartrozdur. Hemartroz çoğunlukla spontan olmakla birlikte minör travmalara sekonder de ortaya çıkabilir. En sık hemartroz izlenen eklem diz ve ayak bileği eklemleridir. Hemartroz multiaksiyel eklemlerde nadir, menteşe tipi eklemlerde siktir.^{1,2}

Hastaların büyük bir kısmı hemartrozu “hissederler”. Aura olarak da adlandırılabilen bu durum; hastalar tarafından kanama başlangıcında eklemlerde rahatsızlık, karıncalanma hissi olarak tarif edilmektedir. Bu dönemi takiben hemartrozun klasik bulguları olan eklem ağrısı, şişlik ve kızarıklık ortaya çıkar.

Hemofili hastalarında kanama atakları ciddi ve hayatı tehdit eden kanamalar olarak sınıflandırılabilir. Ciddi kanama atakları; eklem, kas içi (özellikle ileopsoas kası gibi derin kompartımanlar), müköz membran ve genitoüriner sistem kanamalarıdır. Santral sinir sistemi, boyun ve boğaz bölgesi ve gastrointestinal sistem kanamaları ise hayatı tehdit eden kanamalar olarak sınıflandırılmaktadır.^{1,2}

Hemofili A hastalarında vücut bölgelerine göre kanama ataklarının sıklığı Tablo 2.3’te verilmiştir.

Tablo 2.3: Hemofili A hastalarında vücut bölgelerine göre kanama ataklarının sıklığı¹

Kanama Yeri	Sıklık (%)
Hemartroz	70–80
Kas	10–20
Diğer Major kanamalar	5–10
Santral Sinir Sistemi Kanamaları	<5

Hemofili hastalarında klinik bulguları olmasa dahi akılda tutulması gereken kanamalardan biri de ileopsoas kası içine kanamalardır. Bu hastalar inguinal bölgeye ve karın alt kadrantlarına yansıyan ağrı yakınması ile başvururlar. Etkilenen tarafta kalça eklemi yüksekte, fleksiyonda ve internal rotasyonda tutularak ağrı azaltılmaya çalışılmaktadır. Dikkatli fizik muayene ve klinik şüphe doğrultusunda uygun radyolojik yöntemler ile tanıya gidilmeli, gerekli tedavi acilen verilmelidir; aksi takdirde hastalar aniden hemorajik şoka girebilirler. Kuvvetle şüphe duyulduğunda tetkiklerle zaman kaybedilmeden tedaviye başlanması önerilmektedir.

CDC (The Centers for Disease Control) verilerine göre ağır hemofilide ortalama tanı yaşı 1 ay iken orta ve hafif hemofilide sırasıyla 8 ve 36 aydır.³⁸ Bütün kanama bozukluklarında tam kan sayımı, kanama zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), protrombin zamanı (PZ) değerlendirilmelidir. Hemofili A'da eksik olan FVIII nedeni ile sekonder hemostazın intrinsek yolağının işlevi bozulmakta ve aPTZ uzamaktadır. Ancak hafif hemofili A hastalarında, özellikle de faktör aktivitesi %15'in üzerine olanlarda aPTZ'nin normal bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Hemofilide protrombin zamanı (PZ) ve trombosit sayısı normaldir. Plazma Von Willebrand Faktör Antijeni (vWF:Ag) de hemofilide normaldir, eğer düşük bulunmuşsa olası Von Willebrand Hastalığı (vWD) dışlanmalıdır.

Kanama diyatez testlerinin normal değerleri lokal laboratuvar referanslarına göre değişebilmekle birlikte, genel kural olarak ölçülen aPTZ 40 saniyeden daha uzun ise anormal kabul edilir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı yüksek bulunan olgularda plazma FVIII düzeyinin %40'ın altında bulunması ile hemofili A tanısı koyulur. Ağır hemofili A hastalarında FVIII düzeyi %1'in altındadır.

Yaşlara göre aPTZ'nin normal değerleri Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4: Koagülasyon testlerinde yaşa göre normal değerler⁴⁵

Test	Yaş						
	Yaşamın 1. Günü	Yaşamın 3. günü	1-12 ay	1-5 yaş	6-11 yaş	11-16 yaş	Erişkin
PZ	15.6 (14.40-16.40)	14.9 (13.50-16.40)	13.1 (11.50-15.30)	13.3 (12.10-14.50)	13.4 (11.70-15.10)	13.8 (12.70-16.10)	13 (11.50-14.50)
INR	1.26 (1.15-1.35)	1.2 (1.05-1.35)	1 (0.86-1.22)	1.03 (0.92-1.14)	1.04 (0.87-1.20)	1.08 (0.97-1.30)	1 (0.80-1.20)
aPTZ	38.7 (34.30-44.80)	36.3 (29.50-42.20)	39.3 (35.10-46.30)	37.7 (33.60-46.30)	37.3 (31.80-43.70)	39.5 (33.90-46.10)	33.2 (28.60-38.20)
PZ (Protrombin zamanı)(Saniye); INR (International Normalized Ratio); aPTZ (Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı)(Saniye)							

Faktör VIII eksikliğine neden olan gen mutasyonunun moleküler olarak gösterilmesi için birinci adım aile öyküsünün alınmasıdır. Ailesinde hemofili hastası olan bireylerin genetik analiz sonuçları biliniyorsa öncelikle mevcut mutasyon taranır. Aile öyküsü olmayan ya da genetik analiz sonucu bilinmeyen olgularda FVIII geninde o topluma ait en sık mutasyonlardan başlanarak mutasyon taraması yapılır.

Hemofili hastalarının yarısından fazlasında aile öyküsünün mevcut olması, erken tanı ve hatta hastalığın oluşmasının önlenmesi seçeneklerini de beraberinde getirmektedir. Birinci trimesterde koryonik villus örnekleme, fetal kayıp ile sonuçlanma riskinin yüksek olması nedeni ile zorunlu haller dışında tercih edilmemektedir.^{46,47} İlk defa 1997'de maternal kanda fetal DNA'nın saptanması ile, fetal cinsiyetin 9-10. gestasyonel haftalarda belirlenebilir hale gelmiştir. Bu gelişmeler de koryonik villus örnekleme gibi invaziv prosedürlerden uzaklaşılmasına neden olmuştur. Bu sayede X' bağı kalıtılan hastalıkların görüldüğü ailelerde, etkilenmiş fetusun bulunduğu gebeliklerin erken terminasyonu yapılabilir hale gelmiş, ancak bu durum etik tartışmaları da beraberinde getirmiştir.^{48,49} Preimplantasyon genetik tanı ile defektif olmayan FVIII geni taşıyan blastların seçilerek anneye transferi de hastalığın oluşmadan önlenmesini sağlamaktadır.⁴⁶

2.2.4 Komplikasyonlar

Ağır hemofili A hastalarında santral sinir sistemi kanamaları hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilir. Kanamalar zamanında ve etkin tedavi edilmesine rağmen sekonder hidrosefali ve/ veya kalıcı nörolojik sekel gelişebilir. Spontan ya da travma sonrası başlayan ve durdurulamayan kanamalar hastalarda hemorajik şok tablosuna dahi neden olabilir.

Eklem kanamaları nedeni ile hedef eklem oluşumu ve hemofilik artropati gelişimi oldukça sık görülmektedir. Hemofili hastasının gerçek anlamda yönetimi yalnızca FVIII replasmanını içermez, aynı zamanda etkilenmiş eklemlerin tedavi ve rehabilitasyonu da etkin bir şekilde sağlanmalıdır. Ağır hemofili A hastalarında inhibitör gelişimi; tedavi yönetimi zorlaştırması, tedavi maliyetini artırması ve yaşam kalitesini etkilemesi bakımından hastalığın diğer önemli bir komplikasyonudur.

Bu bölümde çalışmanın içeriğine uygun olarak inhibitör gelişimi, hedef eklem ve hemofilik artropatiden bahsedilecektir.

2.2.4.1 İnhibitör Gelişimi

Ağır hemofili A hastalarının tedavi sürecindeki en büyük zorluklardan biri de inhibitör gelişimidir. Ağır Hemofili A hastalarının %10-30'unda inhibitör adı verilen, FVIII aktivitesini bloke edici antikorlar gelişmektedir.¹⁸⁻²⁰ İnhibitör gelişimi hastaların kanama ataklarının yönetimini zorlaştırmakta, kanama sıklıklarını artırmakta, hayat kalitelerini düşürmekte ve tedavi maliyetini artırmaktadır.^{27,28,50}

İnhibitör gelişiminin patofizyolojisinde kabul gören teorilerden biri "tehlike teorisi"dir. Bu teoriye göre, doku hasarı durumunda salınan birçok mediatör varlığında, aslında antijenik olmayan FVIII proteini, antijen sunan hücreler (APC's) tarafından epitop haline getirilmektedir. Bu epitopların T lenfositlere sunulması, immün yanıt gelişmesine ve blokan antikorların meydana gelmesine neden olmaktadır. Düşük doz ile profilaksi alan olgularda ise bir tür immün toleransın geliştiği düşünülmektedir.^{20,21}

Literatüre bakıldığında ağır Hemofili A hastalarında inhibitör gelişiminde genetik ve tedavi ile ilişkili birçok risk faktörünün bildirildiği görülmektedir. Genetik belirleyiciler; FVIII genotipi (yüksek riskli/ null mutasyonların varlığı), bazı HLA doku grupları, etnik köken, ailede hemofili hastası bireylerin bulunması, ailede inhibitörlü bireylerin bulunması, immün regulatuar genlerin polimorfizmleri olarak bildirilmektedir.^{51,52} İnhibitör gelişiminde tedavi ile ilişkili risk faktörleri ise FVIII preparatının ilk kullanım günlerinde uygulanan tedavinin yoğunluğu, tedaviye başlangıç yaşı, kullanılan FVIII preparatının türü, profilaksi altında olmak ya da kanadıkça tedavi almak olarak bildirilmiştir.^{20,22,23,53}

FVIII geninde null mutasyonu bulunan (intron 22 ve intron 1 inversiyonları, nonsense mutasyonlar, geniş delesyonlar, splice-site mutasyonları ve poly-A kuyrukları dışındaki küçük delesyon ya da insersiyonlar) hastalarda inhibitör gelişimi riski oldukça yüksektir.³³ Bu moleküler defektleri taşıyan hastalarda kümülatif inhibitör insidansı 7-10 kat daha fazladır.⁵⁴ Literatürde null mutasyonu bulunan bireylerde ilk kanama

yaşının daha küçük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.²⁰ Bu durum, endojen FVIII sentezinin yapılamaması sebebiyle tedavide kullanılan FVIII'in yeni ve yabancı bir antijen olarak algılanmasına bağlanmaktadır.⁵⁵

Intron 22 inversiyonu saptanan hastalarda inhibitör gelişimi %30-35 civarında bildirilmektedir.^{56,57} Faktör VIII geninde büyük delesyonları olan hastaların yaklaşık %35-40'ında inhibitör gelişmektedir, çoğunluğu ağır hemofili A hastalarıdır. Küçük delesyonlarda inhibitör gelişimi nadirdir. Nonsense mutasyon taşıyanlarda ve splice-site mutasyonlarında inhibitör gelişim riski yüksek bildirilmiştir.^{52,58}

Literatürde HLA sınıf I allellerinden A3, B7, C7 ve sınıf II allellerinden DQA0102, DQB0602, DR15'in inhibitör gelişim riskini artırdığı ve HLA C2, DQA0103, DQB0603, DR13 allellerinin inhibitör gelişiminden koruyucu olduğu bildirilmiştir.^{59,60} Bununla birlikte başka alleller üzerine çeşitli yayınlar da mevcuttur ve HLA allelleri ile inhibitör gelişimi arasında net bir ilişki kurulamamıştır.⁵²

Son yıllarda immunregulator gen polimorfizmlerinin inhibitör gelişimi üzerinde etkilerinin olabileceği keşfedilmiştir. IL-4, IL-10, TNF- α , ve CTLA-4 gen polimorfizmlerinin inhibitör gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.^{61,62}

Etnik köken de inhibitör gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir, yapılan çalışmalarda siyah ırkta inhibitör riskinin iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{63,64}

Ailede inhibitörlü bireylerin bulunmasının inhibitör gelişim riskini artırdığı ilk kez kardeş çalışmalarında ortaya koyulmuştur.^{65,66} Literatürde aile öyküsü olan hastalarda inhibitör gelişimi %48 olarak bildirilmiştir, aile öyküsü bulunmayanlarda bu oran %15'tir.⁶⁴

Tedavide seçilen FVIII preparatının türünün (plazma kaynaklı ya da rekombinant) inhibitör gelişimi üzerinde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Plazma kaynaklı ürünlerde von Willebrand Faktör ile FVIII molekülünün bir kompleks halinde bulunmasının, FVIII epitoplarını maskeleyerek antijeniteyi azalttığı düşünülmektedir. Literatürde daha önce tedavi edilmemiş ağır hemofili A hastalarında (previously untreated patients, PUP) rekombinant FVIII kullanımının inhibitör gelişim riskini artırdığı bildirilmektedir.⁵³ Ancak rekombinant ya da plazma kaynaklı FVIII

konsantrelerinin inhibitör gelişimi üzerine etkileri olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.^{20,22,67}

Hayatı tehdit eden kanama ile tanı alan, ya da tanıda cerrahi uygulanması gereken ve bu nedenle uzun süreli faktör kullanımı gerektiren hastalarda inhibitör gelişme riskinin fazla olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.²⁰

Sünnet işleminin yenidoğan döneminde yapılmasının inhibitör gelişimi üzerine etkileri hakkında net veriler yoktur. Literatüre bakıldığında yenidoğan döneminde sünnetin inhibitör gelişimi riskini artırdığını⁶⁸ ve etkilemediğini³⁸ bildiren çalışmalar görülmektedir.

Kanadıkça tedavi alan hastalarda inhibitör gelişiminin profilaksi alanlara göre daha sık olduğu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{20,69,70} Başka bir çalışmada inhibitör gelişim riskini artırmadığı belirtilmektedir.⁵³ Profilaksi tedavisinin koruyucu etkisinin yalnızca inhibitör gelişimi açısından düşük riskli genotipi olan hastalar için geçerli olabileceği de bildirilmektedir.⁷¹

Literatürde son çalışmalara bakıldığında O kan grubunun inhibitör gelişiminden koruyucu olduğunu bildiren bir yayın olduğu görülmektedir.⁷² Ancak kan gruplarının inhibitör gelişimi yönünden önemi bilinmemektedir.

Plazmada bulunan inhibitör titrajı Bethesda Ünitesi (BU) ile ifade edilmektedir. Bir Bethesda Ünitesi, normal plazmada bulunan pıhtılaşma faktörünün %50'sini inhibe eden miktar olarak belirlenmiştir.²⁴ Klinik olarak anlamlı plazma değeri 0.6 BU/mL olarak kabul edilmektedir. Klinik şüphe oluşturan 0.2-0.6 BU/mL aralığında testlerin tekrarı yapılmaktadır. Ayrıca bu aralıkta daha sensitif sonuç elde edilebilen Nijmegen Bethesda tekniği ile testin tekrarı önerilmektedir.

Inhibitör titrajı 5 BU/mL'den daha fazla bulunan olgular "high responder" olarak tanımlanırlar. Bu olgularda ITT yanıtı ve geçici tipte inhibitör olma olasılığı düşüktür.

2.2.4.2 Hedef Eklem Gelişimi ve Hemofilik Artropati

Hemofili hastalarında en sık kanama bölgesi eklemler ve ekstremitelerdir. Eklem kanamaları diz, dirsek ve ayak bileği eklemleri gibi menteşe tipi eklemlerde daha sık, multiaksiyel eklemlerde daha az görülmektedir.

Eklem kanaması, eklem hareket açıklığının (range of motion; ROM) ani kaybına eşlik eden eklemde ağrı ya da alışılmadık bir his, palpabl şişlik ve eklemi çevreleyen ciltte kızarıklık durumlarından en az birinin varlığı olarak tanımlanmaktadır.⁹ Akut hemartroz faktör konsantreleri ile derhal tedavi edilmeli, eklem immobilizasyonu ve gerekirse uygun analjezi sağlanmalıdır.

Birbirini izleyen 6 ay içerisinde üç veya daha fazla kanama atağı gösteren eklem “hedef eklem” olarak değerlendirilmektedir. Hedef eklemler kanama ataklarında özellikle korunmalıdır. Hedef eklemlerde kronik sinovit riski daha fazladır, eklem hasarına giden yol kısalmaktadır.

Akut hemartrozu takiben sinovyum inflame, hiperemik ve frajildir. Tekrarlayan ve doğru tedavi edilmeyen hemartroz atakları sinovya hipertrofiye yol açmaktadır. Sinovya hipertrofisi varlığında tekrarlayan eklem kanamaları, tekrarlayan inflamasyona ve sonuç olarak kronik sinovite yol açar. Kronik sinovit geliştiğinde ise sinovektomi kaçınılmazdır. Sinovektomi kimyasal ya da radyoizotop ajanlarla yapılabileceği gibi, artroskopik ya da açık sinovektomi de uygulanabilir.

Kimyasal ya da radyoizotop sinovektomi noninvaziv olması nedeni ile kronik sinovit tedavisinde ilk tercihtir. Radyoizotop sinovektominin (RAS) kimyasal sinovektomiye üstünlüğü yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır.⁷³ Pür beta yayıcıların (Fosfor 32 ya da İtriyum 90) etkinliği yüksek ve yan etkileri azdır, ayrıca ayaktan hastalara rahatlıkla uygulanabilmektedir. Tüm bu avantajları nedeni ile pür beta yayıcılar RAS ajanı seçiminde ilk tercihtir.⁷⁴⁻⁷⁵ RAS yapılamayan durumlarda rifampisin veya oksitetrasiklin enjeksiyonları ile kimyasal sinovektomi yapılabilir.

Açık sinovektomi rutin olarak uygulanması önerilen bir teknik değildir. Diğer tüm prosedürler başarısız olduğunda, hemofilik artropati konusunda deneyimli merkezlerde yapılması önerilmektedir.

Kronik hemofilik artropati, devam eden kronik sinovit ve rekürren hemartrozların bir sonucu olarak yaklaşık ikinci dekada başlar. Tedavi uyumu ve hastalık kontrolü kötü olan olgularda daha erken dönemde de başlayabilir. Hemofilik artropatinin bileşenleri; sekonder yumuşak doku kontraktürleri, kas atrofileri ve angüler deformitelerdir. Tedavinin birinci basamağı hasta uyumudur. Başlangıç safhasındaki patolojilerde etkin fizyoterapi ve ağrı kontrolü ile progresyon dramatik olarak yavaşlatılabilir.

Fizyoterapi ve ağrı kontrolünün sağlanmaya çalışılması ile başlayan “tedavi” süreci artodez ve total protez ile “rehabilitasyona” kadar gidebilmektedir.

Profilaksi altındaki hastalarda kanama sıklığının azalması, eklem hastalığının progresyonunu yavaşlamaktadır. Profilaktik tedavinin, hastaların hayat kalitelerini artırdığı ve radyolojik eklem skorlarını düşürdüğü gösterilmiştir.^{1,2,76}

2.2.1 Tedavi

Hemofili A hastalığı kapsamlı ve deneyimli bir merkezde bakımı gerektirmektedir. Hastaların düzenli izleminin gerçekleştirilmesi pediatrik veya erişkin hematolog, deneyimli hemofili hemşiresi, ortopedist, fizik tedavi uzmanı, güvenilir bir laboratuvar teknisyeni ve psikologdan oluşan çekirdek kadro ile mümkün olabilmektedir. Bu çekirdek kadroya, seçilmiş hastalar için birçok hekim ve yardımcı sağlık personeli dahil edilebilir. Hemofili A tedavisinde ana amaç kanamaları önlemek ve gelişen kanamaları etkin bir şekilde tedavi etmektir. Akut kanama atağı varlığında en geç 2 saat içerisinde müdahale edilmesi önerilmektedir. Hayatı tehdit eden kanamalar varlığında tanısal testlerin tamamlanması beklenmeden tedavi başlanabilir. Hemofili hastalarının vasküler girişimlerinin alanında deneyimli kişilerce yapılmalıdır, acil durumlar haricinde cut-down açılması önerilmemektedir.¹

İntravenöz ya da subkütan tek doz 0.3 µg/kg desmopressin asetat (DDAVP) uygulaması hafif ve orta hemofili A hastalarında FVIII seviyesini bazalin 3-6 katına çıkarabilmektedir.¹ DDVAP kanamaya eğilimi olan hemofili taşıyıcılarında kullanılmaktadır. Öncesinde DDAVP testine yanıtı olduğu bilinen hastalarda DDAVP denenebilir, ancak hastaların hiponatremi açısından dikkatle izlenmeleri gerekmektedir. Ağır hemofili A hastaları bu tedaviye yanıtıdır.

Antifibrinolitik bir ajan olan treneksamik asit hemartroz ataklarını önlememektedir. Treneksamik asit, FVIII replasman tedavisine destek olarak, özellikle mukozal kanamalarda, semptomatik amaçla kullanılabilir.

Hemofili hastasının ağrı yönetimi tedavinin çok önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Trombosit fonksiyonlarını bozan asetilsalisilik asid (ASA) ve bazı seçilmiş COX-1 inhibitörleri (nimesulid, meloksikam) dışındaki NSAID

hemofilide kullanılmaması gereken ilaçlardır. Ağrı yönetiminde parasetamol tercih edilmektedir.

Kriyopresipitatın FVIII içeriği 3-5 IU/mL, TDP'nin FVIII içeriği ise yaklaşık 1 IU/mL kadardır. Faktör preparatlarının ulaşılamadığı durumlarda her ikisi de kullanılabilir.¹ Ancak her ikisinin kullanımı da, özellikle tekrarlayan kullanımlarda viral bulaş riski arttığı için önerilmemektedir.¹⁴ Günümüzde faktör konsantreleri yaygın olarak ulaşılabilir olduğundan bu tedavi seçeneklerine gereksinim kalmamıştır.

Tedavinin esasını oluşturan FVIII konsantrelerinin kullanımında çeşitli yöntemler mevcuttur. Kanadıkça (epizodik, on demand) tedavi, klinik olarak kanamaya işaret eden bulgular varlığında ilaç uygulanmasıdır. Profilaksi ise sürekli veya intermitant (periyodik) profilaksi olarak verilebilir. Sürekli profilaksi primer, sekonder ve tersiyer profilaksi olarak 3 ana başlıkta incelenir. Primer profilaksi; fizik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilen bir eklem hastalığı olmaksızın, ilk büyük eklem kanamasından sonra ve 3 yaşından önce başlanan, yılda en az 45 hafta sürdürülen profilaksidir. Sekonder profilaksi; fizik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilen bir eklem hastalığı olmaksızın, iki veya daha fazla büyük eklem kanamasından sonra başlanan ve yılda en az 45 hafta sürdürülen profilaksidir. Tersiyer profilaksi ise fizik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile gösterilen eklem hastalığı oluşuktan sonra başlanan ve yılda en az 45 hafta sürdürülen profilaksidir. İntermittant (periyodik) profilaksi ise yılda 45 haftadan az sürdürülen profilaksidir.^{9,26}

Plazmada dolaşan inhibitör yok ise, kilogram başına verilen her bir ünite FVIII, plazma FVIII seviyesini yaklaşık olarak 2 IU/dL yükseltmektedir. Verilen FVIII'in yarılanma ömrü yaklaşık 8-12 saattir, bu nedenle hedef faktör düzeyinin korunması için yükleme dozunun yarısı her 8-12 saatte bir tekrarlanmalıdır. Hastaya verilmesi gereken faktör miktarı aşağıda verilen formül ile hesaplanabilir;

$$\text{Vücut ağırlığı} \times \text{Hedeflenen plazma faktör düzeyi} \times 0.5 = \text{IU}$$

Faktör preparatları en az 5 dakika süre ile, yavaş damar içi bolus şeklinde uygulanmalıdır. İnfüzyon hızı erişkinde 3 mL/dakika, çocukta ise 100 IU/dakikayı aşmamalıdır. Bireysel farmakokinetik farklılıklar, özellikle çocuk hastalarda doz aralığının değişmesine neden olabilir. Bu nedenle majör kanamalarda ve cerrahi girişimlerde faktör düzey ölçümleri ve mümkünse farmakokinetik çalışma yapılmalıdır. Farmakokinetik çalışma için önerilen yaklaşım: faktör düzeyini %100'e çıkaracak doz verildikten sonra 0, 30, 60. dakika, 3, 6, 9, 24, 32 ve 48. saatte FVIII düzeyinin değerlendirilmesidir. Ancak günlük tedavi pratiğinde kan düzeyi kontrolü gerekli değildir.

İnhibitörlü hastaların yönetimi, bu konuda deneyimi olan hemofili merkezlerinde yapılmalıdır. Low responder hastalarda normalden yüksek dozda FVIII kullanılarak kanama kontrolü denenebilir. İnhibitör eradikasyonu için haftada 3 gün; 50-200 IU/kg/gün gibi yüksek dozda FVIII ile immun tolerans tedavisi (ITT) uygulanmaktadır. Bu tedaviye başlanmadan önce high-responder olgulara bir süre FVIII preparatı verilmemesi gerekmektedir. Bunun sonucunda inhibitör titrajları düşer ve anamnestik yanıtın persistansı engellenmiş olur.¹ Ancak high responder hastalarda ITT başarı oranı daha düşüktür. ITT yanıtı olmayan ya da high-responder olgularda by-pass aktivitesi olan ajanlar (rekombinant factor VIIa = rFVIIa) ve aktive edilmiş protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) kullanılmaktadır.

Hemofilide gen tedavisi, seçilmiş bir vektör aracılığı ile taşınan DNA'nın hedef somatik hücre içerisine transdüksiyon ile yerleştirilmesi ve yeni "transgenik" hücrenin protein sentezine başlaması esasına dayanmaktadır. Hemofili A ile ilgili ilk çalışmalar transgenik fibroblastlarda geçici FVIII sentezinin ex vivo olarak gösterilmesi ile başlamıştır.⁷⁷ İzleyen yıllarda adenovirüsler ve retrovirüsler ile in vivo çalışmalar yapılmıştır. Adenovirüsler ile yapılan çalışmalarda vektörün konağa verilmesi ile immun yanıtın tetiklendiği gösterilmiştir. Retrovirüsler ile yapılan çalışmalarda uzun vadede olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ne var ki; hemofili çalışmalarından bağımsız olarak, retrovirüs aracılı gen transferi yapılan ağır kombine immun yetmezlik tanılı 2 olguda lösemi geliştiği gösterildikten sonra çalışmalarda yeni vektör arayışları başlamıştır.⁷⁸ Sonraki çalışmalar daha güvenli bir vektör olan adenovirüs – associated virüs (AAV) üzerine yoğunlaşmıştır. Literatürde gen tedavisinin başarılı olduğu belirtilen hemofili B hastaları bildirilmektedir.

Hemofili A açısından bakıldığında ise faktör VIII geninin AAV tarafından taşınamayacak kadar büyük olması, FVIII'in başlıca sinusoidlerde sentezlenmesi nedeni ile hepatosit hedefli gen tedavilerinin ektopik FVIII sentezi ile sonuçlanması gibi kısıtlılıklar mevcuttur.⁷⁹ Ancak B-domain deleted FVIII geni kullanılarak hemofili B'ye benzer teknikler de denenmektedir.

Hayvan deneylerinde kemik iliği kaynaklı kök hücrelerden geliştirilen hepatosit ve endotel hücrelerinin, hemofili A hastası deneğe transplante edilerek FVIII sentezinin başlatılabildiği gösterilmiştir.⁸⁰ Bu ve benzeri gelişmeler, gelecekte hemofili tedavisinde kök hücre deneyimlerinin ve gen tedavisi seçeneklerinin artacağına ve yüz güldürücü sonuçların elde edileceğine işaret etmektedir.

Kanama bölgelerine ve planlanan operasyonlara göre tedavide hedef plazma FVIII düzeyleri Tablo 2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.5: Kanama bölgelerine ve planlanan operasyonlara göre hedef plazma FVIII düzeyleri ⁸¹

Kanama Tipi		Hedef FVIII Düzeyi (IU/dL)	Süre (gün)
Eklem		40-60	1-2
Süperfisyal kaslar/ Nörovasküler yaralanma yok (ileopsoas hariç)		40-60	2-3
İleopsoas/ Nörovasküler yaralanmanın olduğu derin kaslar	Başlangıç:	80-100	1-2
	İdame:	30-60	3-5
SSS/ kafa	Başlangıç:	80-100	1-7
	İdame:	50	8-21
Boyun ve boğaz	Başlangıç:	80-100	1-7
	İdame:	50	8-14
GİS	Başlangıç:	80-100	7-14
	İdame:	50	-
Renal		50	3-5
Derin laserasyonlar		50	5-7
Majör cerrahi	Preoperatif:	80-100	-
	Postoperatif:	60-80	1-3
		40-60	4-6
		30-50	7-14
Minor cerrahi	Preoperatif:	50-80	-
	Postoperatif:	30-80	1-5

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanında uzmanlık tezi olarak yürütülen bu çalışma ilaç dışı, kesitsel, analitik bir çalışmadır. Bu çalışmaya başlamak üzere hipotez ve gerekçeler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş ve oy birliği ile kurulun onayı alınmıştır (EK-2).

3.2 Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Değerlendirilmesi

Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde izlenen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 40 ağır hemofili A hastası çalışmaya alınmıştır. Hastaların tamamı erkek hastalar olup 20'si (%50) inhibitör pozitif, 20'si (%50) ise inhibitör negatiftir. Çalışma kapsamında hastaların uygulamakta oldukları tedavi rejimlerinde doz ya da uygulama sıklığı açısından değişiklik yapılmamıştır. Çalışmaya katılan hastalar rutin kontrollerinde pediatrik hematoloji polikliniğinde muayene edilmiş, rutin tetkikleri dışında herhangi bir laboratuvar incelemesi ya da radyolojik görüntüleme yapılmamıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Ağır hemofili A hastası olmak (Faktör VIII düzeyi: <%1)
- Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği takibinde olmak ve düzenli olarak kontrollere gelmek
- İnhibitör testlerini düzenli olarak yaptırmış olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- İlımlı veya hafif hemofili A hastası olmak (FVIII > %1)
 - Hemofili B veya diğer nadir faktör eksikliği tanılarından birini almış olmak
 - Takipleri sırasında düzenli olarak inhibitör testlerini yaptırmamış olmak
- Çalışmaya katılan on sekiz yaşın altındaki çocuklar ve ebeveynleri için hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, çocuğun ve ailesinin onayı

alındıktan sonra çocuk ve ailesi tarafından doldurulmuştur (EK-4). Erişkin hastalar için hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu hastaların kendileri tarafından doldurulmuştur (EK-5).

Çalışma başlangıcında her hasta için olgu rapor formları (ORF; EK-1) oluşturulmuş, hastaların poliklinik izlem dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Olguların güncel yaş, tanı yaşı, kan grubu, inhibitör varlığı, inhibitör tanı yaşı, ailede hemofili A hastası varlığı, ailede inhibitör pozitif hemofili A hastası varlığı ORF'na kaydedilmiştir. Faktör VIII geninde tespit edilen mutasyonlar, vital kanama varlığı, yıllık kanama sayıları, ilaca maruziyet gün sayıları (exposure days; ED), tanıda 3 günden daha uzun süreli FVIII preparatı kullanımı değerlendirilmiştir. Olgularda port kateter varlığı, sünnet yaşı, majör ortopedik operasyon ve ortopedik cerrahi dışındaki operasyon öyküleri ve eşlik eden hastalıkları olup olmadığı sorgulanmıştır. Olguların hedef eklem varlığı, hedef eklem sayıları ve tutulan eklemler, RAS uygulanıp uygulanmadığı, RAS sayısı ve RAS uygulanan eklemler tıbbi kayıtlardan kontrol edilerek not edilmiştir. İnhibitörlü hastalarda tanıda, pik değer ve son inhibitör titrajları ORF'na kaydedilmiştir.

Poliklinik muayenelerine gelen hastaların sistemik muayeneleri yapılmış ve ek yakınmaları sorgulanmıştır. Daha sonra bilateral diz, dirsek ve ayak bileği eklemleri muayene edilerek HJHS eklem skorlaması (Haemophilia Joint Health Score) değerlendirmeleri yapılmıştır. Eklem deformiteleri ve eklem açıklığı kısıtlılıkları (range of motion; ROM) olan hastalar alanında deneyimli uzman bir fizyoterapistle randevu alınarak yönlendirilmiş ve HJHS değerlendirmeleri fizyoterapist tarafından yapılmıştır. HJHS ölçeğinin geçerlilik güvenirlik çalışması Hilliard ve ark.⁸² tarafından 2006'da yapılmıştır. Çocuk ve adölesanlarda geçerlilik ve güvenilirliği çalışması Fischer ve ark.⁸³ tarafından 2013'te yapılmıştır.

Hastaların radyolojik eklem skorlamaları için orijinal Pettersson skoru kullanılmıştır. Bilateral diz, dirsek ve ayak bileği eklem grafileri çekilmiş, orijinal ölçeğe bağlı kalınarak, pediatrik radyolog tarafından değerlendirilip skorlar hesaplanmıştır.

Orijinal Pettersson Skorlama Sistemi içeriği Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1: Pettersson Skoru⁸⁴

Parametreler	Puan		
	0	1	2
Osteoporoz	Yok	Var	-
Epifiz büyümesi	Yok	Var	-
Subkondral düzensizlik	Yok	Parsiyel	Total
Eklemler aralığında daralma	Yok	<1 mm	≥1 mm
Subkondral kist oluşumu	Yok	Var	-
Eklemler kontur erozyonu	Yok	1 Kist	>1 Kist
Eklemleri oluşturan kemiklerde bütünlük bozulması	Yok	Hafif	Belirgin
Eklemler deformitesi	Yok	Hafif	Belirgin

Çalışmaya katılan olguların rutin hemofili izlemleri gerçekleştirilmiştir. Poliklinik izlem protokolü dahilinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT) ve viral serolojik testler (HBs Ag, Anti - HBs, Anti - HCV ve Anti - HIV) için deneyimli bir hemofili hemşiresi tarafından periferik venöz kan örneği alınmıştır. Daha öncesinde HBV DNA veya HCV RNA'ları pozitif bulunan hastalardan bu örneklem esnasında viral yük çalışılması için de örnek alınmıştır. Tetkiklerin sonuçları ORF'na kaydedilmiş, olgular tetkik sonuçları hakkında bilgilendirilmiştir.

Çalışmaya katılan olgulardan 18 yaş ve üzerine olanların yaşam kalitelerini değerlendirmek için EuroQol beş boyutlu anket (EuroQol five dimensions questionnaire; EQ5D) ve Short Form 36 (SF-36) yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmıştır.

SF-36 bir öz bildirim ölçeğidir. Fiziksel işlevsellik, sosyal işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, ruhsal rol güçlüğü, ruhsal sağlık, canlılık (vitalite), genel sağlık algısı ve ağrı olmak üzere sağlığın 8 boyutunu 36 madde ile incelemektedir. Ölçek 0 ila 100 arasında değerlendirme sağlamaktadır ve daha yüksek puan daha iyi sağlık düzeyini göstermektedir. SF-36 Ware ve ark.⁸⁵ tarafından geliştirilmiş ve Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması ise Koçyiğit ve ark.⁸⁶ tarafından yapılmıştır. SF-36'nın Türk toplumu için toplum norm değerleri Demiral ve ark.⁸⁷ tarafından belirlenmiştir.

EQ-5D bir öz bildirim ölçeğidir ve beş boyutu beş soruyla değerlendirmektedir. Bu beş boyut hareketlilik, öz-bakım, olağan günlük aktiviteler, ağrı/ rahatsızlık hissi ve anksiyete/ depresyondur. Ölçek üçlü Likert tipi bir ölçektir. Hareketlilik; rahatça yürüyebilmek ile yatağa bağımlılık arasında puanlanmıştır. Özbakım; gündelik bakımın rahatça yapılabilmesi ile

yardım almadan giyinme ve yıkanma fonksiyonlarını yerine getirememesi arasında değerlendirilmektedir. Olağan günlük aktiviteler; gündelik rutin aktiviteleri sorunsuz yürütme ile hiçbir işini tek başına yapamamak arasında değerlendirilmektedir. Ağrı; hiç ağrı bulunmaması ve dayanılmaz ağrı hissi arasında değerlendirilmektedir. Anksiyete/ depresyon; tamamen iyi hissetmek ile aşırı derecede anksiyeteli veya depresyonda hissetme arasında değerlendirilmektedir. EQ5D ölçeğine dahil edilen görsel eşdeğerlilik skalası (visual analog skala; VAS) sayesinde ölçeğin doldurulduğu andaki sağlık durumu değerlendirilebilmektedir. Puanlama 0 ile 100 arasında yapılmakta, “hayal edilebilecek en kötü sağlık durumu” 0 puan, “hayal edilebilecek en iyi sağlık durumu” 100 puan almaktadır.

EQ-5D EuroQoL çalışma grubu⁸⁸ tarafından geliştirilmiştir. Türkçe için güvenilirlik ve geçerlilik ile toplum norm değerlerinin belirlenmesi çalışmasını ise Eser ve ark.⁸⁹ yapmışlardır. Bu çalışmada EQ-5D indeks skorunu hesaplamada ve yorumlamada US tarifi kullanılmıştır.

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışma gruplarına ait ham veriler tanımlayıcı tablolara dönüştürülmüştür. Bu çalışmanın verilerinin istatistiksel analizinde SPSS istatistik programının 23.00 versiyonu kullanılmıştır. Ordinal ve nümerik verilerin değerlendirilmesinde Mann – Whitney U Testi, kategorik verilerin değerlendirilmesinde Chi – Square Testi ve Fisher Exact Test kullanılmıştır. Bağımlı değişkenler arasında nedensellik ilişkisinin ortaya koyulması için Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların tamamı konjenital ağır hemofili A hastası erkek olgular idi. İnhibitör pozitif ve negatif grupların genel özellikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.1: İnhibitör negatif grubun özellikleri

Ortalama yaş	(Yıl $\pm$ SD)	20.90 $\pm$ 7.89
Ortalama tanı yaşı	(Ay $\pm$ SD)	8.87 $\pm$ 7.89
2 yaşından önce tanı alanlar	(%; n)	85; 17
Aile öyküsü	<i>Ailede hemofili A tanılı birey (%; n)</i>	50.00; 10
	<i>Ailede inhibitörlü birey (%; n)</i>	10.00; 1
Kan gruplarının dağılımı	<i>A (%; n)</i>	50.00; 10
	<i>AB (%; n)</i>	0.00; 0
	<i>B (%; n)</i>	15.00; 3
	<i>O (%; n)</i>	35.00; n
Genetik sonucu	<i>Duplikasyon (%; n)</i>	11.80; 2
	<i>Intron 22 İnversiyonu (%; n)</i>	58.80; 10
	<i>İnversiyon (%; n)</i>	11.80; 2
	<i>Missense Mutasyon (%; n)</i>	11.80; 2
	<i>Nonsense Mutasyon (%; n)</i>	5.90; 1
	<i>Null Mutasyon (%; n)</i>	64.70; 11
Tedavi özellikleri	<i>Rekombinant FVIII kullananlar (%; n)</i>	20.00; 4
	<i>Profilaksi alanlar (%; n)</i>	40.00; 8
	<i>Tanıda 3 günden fazla FVIII maruziyeti (%; n)</i>	30.00; 6
Operasyon Öyküsü	<i>Ortopedik cerrahi (%; n)</i>	30.00; 6
	<i>Ortopedik cerrahi dışı operasyon (%; n)</i>	25.00; 5
	<i>Ortalama sünnet yaşı (Yıl $\pm$ SD)</i>	7.36 $\pm$ 3.25
	<i>Port kateter varlığı (%; n)</i>	15.00; 3
Kanama Özellikleri	<i>Bir yılda ortalama kanama atağı sayısı (Atak sayısı $\pm$ SD)</i>	3.65 $\pm$ 1.87
	<i>Vital Kanama (%; n)</i>	40.00; 6
	<i>İleopsoas Kanaması (%; n)</i>	71.40; 5
Hedef eklem durumu	<i>Hedef eklemi olanların sayısı (%; n)</i>	80.00; 16
	<i>Hedef eklem sayısı (n $\pm$ SD)</i>	2.25 $\pm$ 1.06
RAS durumu	<i>RAS uygulananların sayısı (% n)</i>	65.00; 13
	<i>RAS sayısı (n $\pm$ SD)</i>	2.15 $\pm$ 1.14
Komorbid hastalık	(%; n)	5.00; 1
ALT>50 IU/mL	(%; n)	5.00; 1
Viral serolojik testlerde anormallik	(%; n)	5.00; 1
İşe/ okula devamsızlık	(%; n)	65.00; 13
Eklem Skorları	<i>HJHS (ortalama puan $\pm$ SD)</i>	8.75 $\pm$ 10.07
	<i>Pettersson (ortalama puan $\pm$ SD)</i>	10.25 $\pm$ 8.04
Yaşam kalitesi ölçekleri	<i>EQ5D (ortalama puan $\pm$ SD)</i>	0.90 $\pm$ 0.08
	<i>EQ5D VAS (ortalama puan $\pm$ SD)</i>	88.64 $\pm$ 9.17
	<i>SF-36 Total Sağlık (ortalama puan $\pm$ SD)</i>	78.56 $\pm$ 14.33
	<i>SF-36 Fiziksel Sağlık (ortalama puan $\pm$ SD)</i>	77.59 $\pm$ 16.28
	<i>SF-36 Ruhsal Sağlık (ortalama puan $\pm$ SD)</i>	78.86 $\pm$ 13.07
	<i>SF-36 Sosyal Sağlık (ortalama puan $\pm$ SD)</i>	78.86 $\pm$ 13.07

Tablo 4.2: İnhibitör pozitif grubun özellikleri

Ortalama yaş	(Yıl ± SD)	18.09 ± 13.74
Ortalama tanı yaşı	(Ay ± SD)	10.83 ± 7.17
2 yaşından önce tanı alanlar	(%; n)	90.00; 18
İnhibitör	<i>Ortalama tanı yaşı (Yıl ± SD)</i>	8.00 ± 10.68
	<i>Tanıda ortalama ED (± SD)</i>	28.30 ± 19.07
Aile öyküsü	<i>Ailede hemofili A tanılı birey (%; n)</i>	50.00; 10
	<i>Ailede inhibitörlü birey (%; n)</i>	70.00; 7
Kan gruplarının dağılımı	<i>A (%; n)</i>	45.00; 9
	<i>AB (% ;n)</i>	20.00; 4
	<i>B (%; n)</i>	15.00; 3
	<i>O (%; n)</i>	20.00; 4
Genetik sonucu	<i>Duplikasyon (%; n)</i>	0.00; 0
	<i>Intron 22 İnversiyonu (%; n)</i>	90.90; 10
	<i>İnversiyon (%; n)</i>	0.00; 0
	<i>Missense Mutasyon (%; n)</i>	0.00; 0
	<i>Nonsense Mutasyon (%; n)</i>	9.10; 1
Tedavi özellikleri	<i>Null Mutasyon (%; n)</i>	100.00; 11
	<i>Rekombinant FVIII kullananlar (%; n)</i>	25.00; 5
	<i>Profilaksi alanlar (%; n)</i>	35.00; 7
Operasyon Öyküsü	<i>Tanıda 3 günden fazla FVIII maruziyeti (%; n)</i>	30.00; 6
	<i>Ortopedik cerrahi (%; n)</i>	10.00; 2
	<i>Ortopedik cerrahi dışı operasyon (%; n)</i>	25.00; 5
	<i>Ortalama sünnet yaşı (Yıl ± SD)</i>	7.36 ± 3.25
Kanama Özellikleri	<i>Port kateter varlığı (%; n)</i>	15.00; 3
	<i>Bir yılda ortalama kanama atağı sayısı (Atak sayısı ± SD)</i>	10.15 ± 7.50
	<i>Vital Kanama (%; n)</i>	60.00; 9
Hedef eklem durumu	<i>İleopsoas Kanaması (%; n)</i>	28.60; 2
	<i>Hedef eklemi olanların sayısı (%; n)</i>	70.00; 14
RAS durumu	<i>Hedef eklem sayısı (n ± SD)</i>	1.17 ± 1.06
	<i>RAS uygulananların sayısı (%; n)</i>	40.00; 8
Komorbid hastalık	<i>RAS sayısı (n ± SD)</i>	1.17 ± 1.06
ALT>50 IU/mL	<i>(%; n)</i>	35.00; 7
Viral serolojik testlerde anormallik	<i>(%; n)</i>	11.10; 2
İşe/ okula devamsızlık	<i>(%; n)</i>	16.70; 3
Eklem Skorları	<i>(%; n)</i>	55.60; 10
	<i>HJHS (ortalama puan ± SD)</i>	15.06 ± 23.90
Yaşam kalitesi ölçekleri	<i>Pettersson (ortalama puan ± SD)</i>	9.39 ± 18.00
	<i>EQ5D (ortalama puan ± SD)</i>	0.83 ± 0.82
	<i>EQ5D VAS (ortalama puan ± SD)</i>	79.29 ± 19.24
	<i>SF-36 Total Sağlık (ortalama puan ± SD)</i>	59.99 ± 14.95
	<i>SF-36 Fiziksel Sağlık (ortalama puan ± SD)</i>	64.28 ± 8.05
	<i>SF-36 Ruhsal Sağlık (ortalama puan ± SD)</i>	66.29 ± 30.01

Çalışma grubundaki olguların ortalama yaşları 19.57 yıl (± 10.99 , ortanca:18.65, dağılım aralığı:2.50-47) saptandı. İnhibitör negatif grupta ortalama yaş 20.90 yıl (± 7.89 , ortanca:27, dağılım aralığı:7.50-40), inhibitör pozitif grupta ise 18.09 yıl (± 13.74 , ortanca:12.37, dağılım aralığı:2.50-47) bulundu ($p=0.219$). Olguların ortalama tanı yaşları 9.85 ay (± 7.51 , ortanca:9, dağılım aralığı:0.03-30) olarak değerlendirildi. İnhibitör negatif ve pozitif grupta ortalama tanı yaşları sırası ile 8.87 ay (± 7.89 , ortanca:7, dağılım aralığı:0.03-24) ve 10.83 ay (± 7.17 , ortanca:9.50, dağılım aralığı:0.20-30) olarak saptandı ($p=0.149$). İki yaşımdan önce tanı alan olgular tüm çalışma grubunun %87.50'si ($n=35$) idi. İnhibitör negatif grubun %85'i ($n=17$) ve inhibitör pozitif grubun %90'ı ($n=18$) iki yaşımdan önce tanı almıştı ($p=1.000$). İki grup arasında ortalama yaş, tanı yaşı ve 2 yaşımdan önce tanı alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki olguların yaş ve tanı yaşı dağılımları Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3: Çalışma grubundaki olguların yaş ve tanı yaşı dağılımları

		Yaş (Yıl)	Tanı Yaşı (Ay)	2 yaşından önce tanı alanlar (%; n)	
Çalışma Grubu	Ortalama (± SD)	19.57 ± 10.99	9.85 ± 7.51	87.50	35
	Ortanca	18.65	9.00		
	Dağılım aralığı	2.50 - 47.00	0.03 - 30.00		
İnhibitör Negatif Grup	Ortalama (± SD)	20.90 ± 7.89	8.87 ± 7.89	85.00	17
	Ortanca	21.00	7.00		
	Dağılım aralığı	7.50 - 40.00	0.03 - 24.00		
İnhibitör pozitif Grup	Ortalama (± SD)	18.09 ± 13.74	10.83 ± 7.17	90.00	18
	Ortanca	12.37	9.50		
	Dağılım aralığı	2.50 - 47.00	0.20 - 30.00		
p		0.219	0.149	1.000	

İnhibitör pozitif gruptaki olguların ortalama inhibitör tanı yaşı 8 yıl (± 10.68 , ortanca:4, dağılım aralığı:0.75-47) bulundu. İnhibitör tespit edildiğinde ortalama ED 28.30 (± 19.07 , ortanca:22.50, dağılım aralığı:10-80) idi. Olguların tanıda ortalama inhibitör düzeyleri 71.10 BU/mL (± 185.05 , ortanca:72.55, dağılım aralığı:3.1-800), ortalama pik inhibitör düzeyleri 150.60 BU/mL (± 222.94 , ortanca:72.55, dağılım aralığı:4-800) ve son

inhibitör düzeylerinin ortalaması ise 28.61 BU/mL (± 66.45 , ortanca:4.20, dağılım aralığı:0-296) saptandı.

İnhibitör pozitif olguların özellikleri Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4: İnhibitör pozitif olguların inhibitör özellikleri

	Ortalama ($\pm$ SD)	Ortanca	Dağılım aralığı
Tanı yaşı (Yıl)	8.00 $\pm$ 10.68	4.00	0.75 - 47.00
ED (Gün)	28.30 $\pm$ 19.07	22.50	10.00 - 80.00
Tanıda inhibitör düzeyi (BU/mL)	71.10 $\pm$ 185.05	72.55	3.10 - 800.00
Pik inhibitör düzeyi (BU/mL)	150.60 $\pm$ 222.94	72.55	4.00* - 800.00
Son inhibitör düzeyi (BU/mL)	28.61 $\pm$ 66.45	4.20	0.00** - 296.00
*Olgulardan yalnızca biri "low responder" idi (%5, n=1)			
**Olgulardan biri ITT tedavisine yanıt vermiş ve inhibitörü negatifleşmiştir (%5, n=1)			

Çalışmaya katılan olguların %47.50'si (n=19) A kan grubu, %10'u (n=4) AB kan grubu, %15'i (n=6) B kan grubu ve %27.50'si (n=11) O kan grubu olarak değerlendirildi. İnhibitör negatif grupta bu değişkenler sırası ile %50 (n=10), %0 (n=0), %15 (n=3) ve %35 (n=7) saptandı. İnhibitör pozitif grupta ise dağılım %45 (n=9), %20 (n=4), %15 (n=3) ve %20 (n=4) şeklindeydi (p=0.182). Kan grubu O olanlar tüm olguların %27,50'sini (n=11), inhibitör negatif grubun %35'ini (n=7) ve inhibitör pozitif grubun %20'sini (n=4) oluşturmaktaydı (p=0.288). Kan gruplarının dağılımında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki olguların kan gruplarına göre dağılımları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5: Çalışma grubundaki olguların kan gruplarına göre dağılımları

	A (%;n)	AB (n;%)	B (n;%)	O (n;%)
Çalışma Grubu	%47.50 (n=19)	%10.00 (n=4)	%15.00 (n=6)	%27.50 (n=11)
İnhibitör Negatif Grup	%50.00 (n=10)	%0.00 (n=0)	15.00 (n=3)	%35.00 (n=7)
İnhibitör pozitif Grup	%45.00 (n=9)	%20.00 (n=4)	%15.00 (n=3)	%20.00 (n=4)
p	0.182			0.288

Faktör VIII gen mutasyonu sonucu elde edilen 28 olgu mevcuttu. Bu mutasyonların %7.10'u (n=2) duplikasyon, %71.40'ı (n=20) intron 22 inversiyonu, %7.10'u (n=2) insersiyon, %7.10'u (n=2) missense mutasyon ve %7.10'u (n=2) nonsense mutasyon olarak değerlendirildi. İnhibitör negatif gruptaki olguların %11.80'inde (n=2) duplikasyon, %58.80'inde (n=10) intron 22 inversiyonu, %11.80'inde (n=2) insersiyon, %11.80'inde (n=2) missense mutasyon ve %5.90'ında (n=1) nonsense mutasyon saptanmıştı. İnhibitör pozitif grupta yer alan olgularda duplikasyon, insersiyon ve missense mutasyon saptanmamıştı; %90.90'ında (n=10) intron 22 inversiyonu ve %9.10'unda (n=1) nonsense mutasyon mevcuttu (p=0.293). İnhibitör pozitif ve negatif gruplarda saptanabilen genetik mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Olguların %78.60'ı (n=22) null mutasyona sahipti, inhibitör negatif ve pozitif gruplarda ise oranlar sırası ile %64.70 (n=11) ve %100 (n=11) olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamakla birlikte (p=0.055) null mutasyonların inhibitör pozitif grupta daha sık olduğu görüldü.

Missense mutasyonu olan olgular çalışma grubunun % 7,10'unu (n=2), inhibitör negatif grubun % 11.80'ini (n=2) oluşturmaktaydı. İnhibitör pozitif grupta missense mutasyon saptanmamıştı (p=0.505). İki grup arasında missense mutasyonların sıklığı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Rekombinant FVIII kullanan olgular tüm çalışma grubunun %22.50'sini (n=9) oluşturmakta idi. İnhibitör negatif grupta bu değer %20 (n=4) ve inhibitör pozitif grupta %25 (n=5) olarak değerlendirildi (p=1.000). Profilaksi alanlar olguların %37.50'sini (n=15) oluşturmaktaydı, inhibitör negatif ve pozitif gruplarda ise bu değerler sırası ile %40 (n=8) ve %35 (n=7) olarak değerlendirildi (p=0.744). Tanıda 3 günden fazla FVIII kullanım öyküsü olan olgular tüm çalışma grubunun %37.50'sini (n=15) oluşturmaktaydı; inhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu oranlar sırası ile %30 (n=6) ve %45 (n=9) saptandı (p=0.327).

Port kateteri bulunanlar olguların %15'ini (n=6) oluşturmaktaydı, inhibitör negatif ve pozitif olgularda bu oran eşit olup % 15 (n=3) olarak değerlendirildi (p=1.000). Ailesinde hemofili A tanısı olan olgular tüm çalışma

grubunun %50'sini (n=20) oluşturmakta idi. İnhibitör pozitif ve negatif grupta bu değerler eşit olup %50.00 (n=10) bulundu (p=1.000).

Gruplar arasında; kullanılan FVIII preparatının türü, profilaksi ya da kanadıkça tedavi almak, tanıda 3 günden fazla FVIII kullanımı, port kateterinin varlığı ve ailede hemofili A hastasının bulunmasının her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Ailesinde inhibitör pozitif birey bulunan olguların oranı %40 (n=8) saptandı. İnhibitör negatif grupta bu oran %10 (n=1) ve inhibitör pozitif grupta ise %70 (n=7) olarak değerlendirildi (p:0.020). İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu değişken için Odd's oranı 21.00 bulundu (%95 CI: 1.77 - 248.10).

Çalışma grubundaki olguların genetik analiz sonuçları Tablo 4.6'da, tedavi özellikleri ve aile öyküleri Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.6: Çalışma grubundaki olguların genetik analiz sonuçları

	Duplikasyon (%;n)	İntron 22 İnversiyonu (%;n)	İnseriyon (%;n)	Missense Mutasyon (%;n)	Nonsense Mutasyon (%;n)	Null Mutasyon (%;n)
Çalışma Grubu	%7.10 (n=2)	%71.40 (n=20)	%7.10 (n=2)	%7.10 (n=2)	%7.10 (n=2)	%78.60 (n=22)
İnhibitör Negatif Grup	11.80 (n=2)	%58.80 (n=10)	%11.80 (n=2)	%11.80 (n=2)	%5.90 (n=1)	%64.70 (n=11)
İnhibitör Pozitif Grup	%0.00 (n=0)	%90.90 (n=10)	%0.00 (n=0)	%0.00 (n=0)	%9.10 (n=1)	%100.00 (n=11)
p	0.293					<u>0.055</u>

Tablo 4.7: Çalışma grubundaki olguların tedavi özellikleri ve aile öyküleri

	Rek. FVIII (%;n)	Profilaksi (%;n)	Tanıda 3 günden fazla FVIII maruziyeti (%;n)	Port kateter durumu (%;n)	Ailede hemofili A tanılı birey (%;n)	Ailede inhibitörlü birey (%;n)
Çalışma Grubu	%22.50 (n=9)	%37.50 (n=15)	%37.50 (n=15)	%15.00 (n=6)	%50.00 (n=20)	%40.00 (n=8)
İnhibitör Negatif Grup	%20.00 (n=4)	%40.00 (n=8)	%30.00 (n=6)	% 15.00 (n=3)	%50.00 (n=10)	%10.00 (n=1)
İnhibitör Pozitif Grup	%25.00 (n=5)	%35.00 (n=7)	%30.00 (n=6)	% 15.00 (n=3)	%50.00 (n=10)	%70.00 (n=7)
p	1.000	0.744	0.327	1.00	1.000	<u>0.020</u> <u>Odd's oranı: 21.00 (%95</u> <u>CI: 1.77- 248.10)</u>

Olguların ortalama yıllık kanama sayıları 6.90 kanama atağı/ yıl (± 6.32 , ortanca:5.50, dağılım aralığı:2-28) olarak bulundu. İnhibitör negatif grupta bu sayı 3.65 kanama atağı/ yıl (± 1.87 , ortanca:3, dağılım aralığı:0-24), inhibitör pozitif grupta ise 10.15 kanama atağı/ yıl (± 7.50 , ortanca:8, dağılım aralığı:3-28) olarak değerlendirildi ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Çalışma grubundaki olguların yıllık kanama sayıları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8: Çalışma grubundaki olguların yıllık kanama sayıları

		Kanama atağı (Yılda)
Çalışma Grubu	Ortalama ($\pm$ SD)	6.90 $\pm$ 6.32
	Ortanca	5.50
	Dağılım aralığı	2.00 - 28.00
İnhibitör Negatif Grup	Ortalama ($\pm$ SD)	3.65 $\pm$ 1.87
	Ortanca	3.00
	Dağılım aralığı	0.00 - 24.00
İnhibitör Pozitif Grup	Ortalama ($\pm$ SD)	10.15 $\pm$ 7.50
	Ortanca	8.00
	Dağılım aralığı	3.00 - 28.00
p		<u><0.001</u>

Vital kanama atağı (santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ya da boyun-boğaz bölgesine kanama atağı) geçiren olgular çalışma grubunun %37.50'sini (n=15) oluşturmaktaydı. İnhibitör negatif grupta bu oran %40 (n=6) ve inhibitör pozitif grupta ise %60 (n=9) olarak değerlendirildi ($p=0.327$). Çalışma grubunda ileopsoas kası kanaması %17.50 (n=7) saptandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu oranlar sırası ile %71.40 (n=5) ve %28.60 (n=2) bulundu ($p=0.407$). İki grup arasında vital kanama ve psoas kasına kanama öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki olguların vital kanama ve ileopsoas kasına kanama öyküleri Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9: Çalışma grubundaki olguların vital ve ileopsoas kasına kanama öyküleri

	Vital Kanama	İleopsoas Kanaması
Çalışma Grubu	%37.50 (n=15)	%17.50 (n=7)
İnhibitör Negatif Grup	%40.00 (n=6)	%71.40 (n=5)
İnhibitör Pozitif Grup	%60.00 (n=9)	%28.60 (n=2)
p	0.327	0.407

Çalışma grubunda hedef eklemi bulunan olgular %75 (n=30) olarak değerlendirildi. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda sırası ile bu oranlar %80 (n=16) ve %70 (n=14) saptandı (p=0.465). Bazı olgularda birden fazla eklemde hedef eklem gelişimi izlenmişti.

Olguların ortalama hedef eklem sayıları 2 (± 1.08 , ortanca:2, dağılım aralığı:1-4) olarak değerlendirildi. İnhibitör negatif grupta bu değer 2.25 (± 1.06 , ortanca:2, dağılım aralığı:1-4) ve inhibitör pozitif grupta 1.17 (± 1.06 , ortanca:1, dağılım aralığı:1-4) olarak bulundu (p=0.135).

Olguların %56.70'inde dirsekte (n=17) hedef eklemi mevcuttu, inhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile %68.80 (n=11) ve %42.90 (n=6) olarak değerlendirildi (p=0.153). Çalışma grubunun %43.30'unda (n=13) dizde hedef eklem gelişmişti, inhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile %37.50 (n=6) ve %50 (n=7) saptandı (p=0.491).

Olguların %46.70'inde (n=14) ayak bileğinde hedef eklem mevcuttu. İnhibitör negatif grupta bu oran %56.30 (n=9) ve inhibitör pozitif grupta %35.70 (n=5) saptandı (p=0.261). Omuz eklemine hedef eklem gelişen olguların yüzdesi %3.30 (n=1) idi ve bu olgu da inhibitör pozitif (%7.10, n=1, p:0.467). Gruplar arasında hedef eklem sayıları ve tutulan eklemler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki olguların hedef eklem sayı ve dağılımları Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10: Çalışma grubundaki olguların hedef eklem sayıları ve tutulan eklemler

	Hedef eklem (%;n)	Dirsek (%;n)	Diz (%;n)	Ayak bileği (%;n)	Omuz (%;n)		Hedef eklem sayı (n ± SD)
Çalışma Grubu	%75.00 (n=30)	%56.70 (n=17)	%43.30 (n=13)	%46.70 (n=14)	%3.30 (n=1)	Ortalama	2 ± 1.08
						Ortanca	2.00
						Dağılım aralığı	1.00 - 4.00
İnhibitör Negatif Grup	%80.00 (n=16)	%68.80 (n=11)	%37.50 (n=6)	%56.30 (n=9)	%0.00 (n=0)	Ortalama	2.25 ± 1.06
						Ortanca	2.00
						Dağılım aralığı	1.00 - 4.00
İnhibitör pozitif Grup	%70.00 (n=14)	%42.90 (n=6)	%50.00 (n=7)	%35.70 (n=5)	%7.10 (n=1)	Ortalama	1.17 ± 1.06
						Ortanca	1.00
						Dağılım aralığı	1.00 - 4.00
p	0.465	0.153	0.491	0.261	0.467		0.135

Hemofilik artropati nedeni ile RAS yapılan olguların yüzdesi %52.50 (n=21), inhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu oranlar sırası ile %65 (n=13) ve %40 (n=8) idi (p=0.205). Bazı olgularda birden fazla eklem RAS uygulanmıştı.

RAS uygulanan eklem sayılarının ortalaması 1.90 (± 0.99 , ortanca:2, dağılım aralığı:1-4) bulundu. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 2.15 (± 1.14 , ortanca:2, dağılım aralığı:1-4) ve 1.50 (± 1.50 , ortanca:1.50, dağılım aralığı:1- 2) idi (p=0.217).

Çalışma grubundaki olguların %57.10'unda dirseğe (n=12) RAS uygulanmıştı, inhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile %69.20 (n=9) ve %37.50 (n=3) idi (p=0.203). Çalışma grubunun %38.10'unda (n=8) dize RAS uygulanmıştı, inhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile %38.50 (n=5) ve %37.50 (n=3) saptandı (p=1.000).

Ayak bileği eklemine RAS uygulanan olguların oranı %42.90 idi (n=9). İnhibitör negatif grupta bu oran %46.20 (n=6) ve inhibitör pozitif grupta %37.50 (n=3) saptandı (p=1.000). Omuz eklemine RAS uygulanan bir olgu mevcuttu (%4.80) ve bu olgu da inhibitör pozitif idi (%12.50, n=1, p:0.381). Gruplar arasında RAS sayıları ve RAS uygulanan eklemler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışma grubundaki olgularda RAS sayıları ve uygulanan eklemler Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11: Çalışma grubundaki olguların RAS sayıları ve RAS uygulanan eklemler

	RAS uygulananlar (%;n)	Dirsek (%;n)	Diz (%;n)	Ayak bileği (%;n)	Omuz (%;n)		RAS sayı (n ± SD)
Çalışma Grubu	%52.50 (n=21)	%57.10 (n=12)	%38.10 (n=8)	%42.90 (n=9)	%4.80 (n=1)	Ortalama	1.90 ± 0.99
						Ortanca	2.00
						Dağılım aralığı	1.00 - 4.00
İnhibitör Negatif Grup	%65.00 (n=13)	%69.20 (n=9)	%38.50 (n=5)	%46.20 (n=6)	%0.00 (n=0)	Ortalama	2.15 ± 1.14
						Ortanca	2.00
						Dağılım aralığı	1.00 - 4.00
İnhibitör pozitif Grup	%40.00 (n=8)	%37.50 (n=3)	%37.50 (n=3)	%37.50 (n=3)	%12.50 (n=1)	Ortalama	1.17 ± 1.06
						Ortanca	1.00
						Dağılım aralığı	1.00 - 2.00
p	0.205	0.203	1.000	1.000	0.381		0.217

Major ortopedik operasyon geçiren olgular tüm çalışma grubunun %20'siydi (n=8), bu değerler inhibitör negatif ve pozitif gruplarda sırası ile %30 (n=6) ve %10 (n=2) olarak değerlendirildi (p=0.235). Bazı olguların birden fazla operasyon öyküleri bulunmakta idi. Bu operasyonlar artroskopik sinovektomi (n=2), açık sinovektomi (n=3), bilateral diz protezi (n=1), artrodez (n=1), kapsül gevşetme (n=3), humerus suprakondiler kırık açık redüksiyonu (n=1) olarak kaydedildi. İki grup arasında ortopedik operasyon öyküleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ortopedik operasyon dışı cerrahi geçiren olgular tüm çalışma grubunun %25'ini (n=10) oluşturmakta idi. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda sırası ile bu değerler %25 (n=5) ve %25 (n=5) saptandı (p=1.000). Bu operasyonlar otoplasti (n=1), hidrosel (n=1), katarakt (n=1), pilonidal sinüs (n=2), port kateter değişimi (n=1), varikozel (n=1), hemoroid (n=1), ventriküloperitoneal şant yerleştirilmesi (n=1) ve dieulafoy endoklipsleme (n=1) olarak kaydedildi. İnhibitör pozitif ve negatif gruplar arasında ortopedik operasyon dışı cerrahi geçirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Olguların ortalama sünnet olma yaşı 7.29 yıldır (± 3.61 , ortanca:8, dağılım aralığı: 0.01-16). İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 7.36 yıl (± 3.25 , ortanca:9, dağılım aralığı:0.01-11) ve 7.15 yıl (± 4.42 , ortanca:8, dağılım aralığı:0.50-16) saptandı (p=0.549). İki grup arasında sünnet olma yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubundaki olguların cerrahi operasyon öyküleri Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12: Çalışma grubundaki olguların cerrahi operasyon öyküleri

	Ortopedik cerrahi	Ortopedik cerrahi dışı operasyon		Sünnet yaşı (Yıl)
Çalışma Grubu	%20.00 (n=8)	%25 (n=10)	Ortalama ($\pm$ SD)	7.29 $\pm$ 3.6
			Ortanca	8.00
			Dağılım aralığı	0.01 - 16.00
İnhibitör Negatif Grup	%30.00 (n=6)	%25 (n=5)	Ortalama ($\pm$ SD)	7.36 $\pm$ 3.25
			Ortanca	9.00
			Dağılım aralığı	0.01 - 11.00
İnhibitör pozitif Grup	%10.00 (n=2)	%25 (n=5)	Ortalama ($\pm$ SD)	7.15 $\pm$ 4.42
			Ortanca	8.00
			Dağılım aralığı	0.50 - 16.00
p	0.235	1.000		0.549

Komorbid hastalığı olanlar çalışma grubunun %20'sini (n=8) oluşturmaktaydı. İnhibitör negatif grupta bu oran %5 (n=1) iken inhibitör pozitif grupta %35 (n=7) bulundu, bulunan değer istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.044). Bu değişken için Odd's oranı 10,23 bulundu (%95 CI:1.12- 93,34). İnhibitör negatif grupta komorbid hastalık HCV taşıyıcılığı (n=1) idi. İnhibitör pozitif grupta ise eşlik eden hastalıklar; aplastik anemi (n=1, eksitus), spastik dipleji (n=1, eksitus), katarakt (n=1), Legg Calve Perthes (n=1), kronik HCV ve siroz (n=1), HCV taşıyıcılığı (n=2) olarak kaydedildi. Çalışma grubundaki olgularda komorbid hastalık varlığı Tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13: Çalışma grubundaki olgularda komorbid hastalık varlığı

	Komorbid hastalık (%;n)
Çalışma Grubu	%20.00 (n=8)
İnhibitör Negatif Grup	%5.00 (n=1)
İnhibitör pozitif Grup	%35.00 (n=7)
p	<u>0.044, Odd's oranı:10,23 (%95 CI:1.12- 93,34)</u>

Çalışma grubunda ALT değeri 50 IU/mL üzerinde olan olgular %7.90 (n=3) idi, inhibitör negatif ve pozitif grupta bu değerler sırası ile %5 (n=1) ve %11.10 (n=2) saptandı (p=0.595). Viral serolojik testleri pozitif bulunan olguların oranı %10.50 (n=4) saptandı, inhibitör negatif ve pozitif gruplarda sırası ile bu oranlar %5 (n=1) ve %16.70 (n=3) idi (p=0.328). Her iki durumda da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Viral serolojik testlerinde anormal sonuçlar bulunan olguların tamamı erişkin hastalardı. Bu olguların hepsinde daha önceki tedavi sürecinde TDP kullanımı öyküsü mevcuttu. İnhibitör negatif gruptaki bir olguda ve inhibitör pozitif gruptaki iki olguda anti-HCV pozitif, HCV RNA düşük titrede idi. İnhibitör pozitif gruptaki üçüncü olguda anti-HCV ve HCV RNA yüksek titrede pozitif ve olgu interferon tedavisi almaktaydı.

Hastalığı nedeni ile işe ya da okula devamsızlık öyküsü olan olgular tüm çalışma grubunun %60.50'ini (n=23) oluşturmaktaydı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu oranlar sırası ile %65 (n=13) ve %55.60 (n=10) saptandı (p=0.552). İşe veya okula devamsızlık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grubun HJHS'u değerlendirildiğinde ortalama skor 11.74 (± 18.02 , ortanca:4.50, dağılım aralığı:0-91) olarak hesaplandı. İnhibitör negatif grupta ortalama skor 8.75 (± 10.07 , ortanca:6.50, dağılım aralığı:0-35) iken inhibitör pozitif grupta 15.06 (± 23.90 , ortanca:2.50, dağılım aralığı:0-91) olarak değerlendirildi ($p=0.941$). İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubunun Pettersson skorları ortalaması 9.84 puan (± 9.84 , ortanca:6.00, dağılım aralığı:0-36), inhibitör negatif grupta 10.25 puan (± 8.04 , ortanca:5.50, dağılım aralığı:0-26) ve inhibitör pozitif grupta ise 9.39 puan (± 18.00 , ortanca:10, dağılım aralığı:0-36) olarak hesaplandı ($p=0,518$). Elde edilen veriler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubundaki olguların KCFT ve viral serolojik testlerinin değerlendirilmesi Tablo 4.14'te, olguların işe/ okula devamsızlık öyküleri Tablo 4.15'de, Pettersson Skoru ve HJHS'lerinin karşılaştırılması Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.14: Çalışma grubundaki olguların KCFT ve viral serolojik testlerinin değerlendirilmesi

	ALT>50 IU/mL (%;n)	Viral serolojik testlerde anormallik (%;n)
Çalışma Grubu	%7.90 (n=3)	%10.50 (n=4)
İnhibitör Negatif Grup	%5.00 (n=1)	%5.00 (n=1)
İnhibitör pozitif Grup	%11.10 (n=2)	%16.70 (n=3)
p	0.595	0.328

Tablo 4.15: Çalışma grubundaki olguların işe/ okula devamsızlık öyküleri

	Devamsızlık
Çalışma Grubu	%60.50 (n=23)
İnhibitör Negatif Grup	%65.00 (n=13)
İnhibitör pozitif Grup	%55.60 (n=10)
p	0.552

Tablo 4.16: Çalışma grubundaki olguların Pettersson Skoru ve Hemofili Eklem Sağlık Skorlarının (HJHS) karşılaştırılması

		HJHS (puan $\pm$ SD)	Pettersson Skoru (puan $\pm$ SD)
Çalışma Grubu	Ortalama	11.74 $\pm$ 18.02	9.84 $\pm$ 9.84
	Ortanca	4.50	6.00
	Dağılım aralığı	0.00 - 91.00	0.00 - 36.00
İnhibitör Negatif Grup	Ortalama	8.75 $\pm$ 10.07	10.25 $\pm$ 8.04
	Ortanca	6.50	5.50
	Dağılım aralığı	0.00 - 35.00	0.00 - 26.00
İnhibitör pozitif Grup	Ortalama	15.06 $\pm$ 23.90	9.39 $\pm$ 18.00
	Ortanca	2.50	10.00
	Dağılım aralığı	0.00 - 91.00	0.00 - 36.00
p		0.951	0.518

Yaşam kalitesi ölçekleri değerlendirildiğinde, ortalama EQ5D skoru 0.87 ($\pm$ 0.09, ortanca:0.84, dağılım aralığı:0.75-1) saptandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 0.90 ($\pm$ 0.08, ortanca:0.85, dağılım aralığı:0.79-1) ve 0.83 ($\pm$ 0.82, ortanca:0.82, dağılım aralığı:0.75-1) saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.039$).

Olguların ortalama EQ5D-VAS skoru 85.52 ($\pm$ 13.64, ortanca:90, dağılım aralığı:50-100) saptandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 88.64 ($\pm$ 9.17, ortanca:90, dağılım aralığı:70-100) ve 79.29 ($\pm$ 19.24, ortanca:80, dağılım aralığı:50-100) idi. ($p=0.342$).

Olguların SF-36 total skor ortalaması 72.37 ($\pm$ 16.76, ortanca:78.18, dağılım aralığı:36.59-92.72) saptandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 78.56 ($\pm$ 14.33, ortanca:83.40, dağılım aralığı:47.95-92.72) ve 59.99 ($\pm$ 14.95, ortanca:66.36, dağılım aralığı:36.59-78.86) olarak değerlendirildi. Bulunan sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.011$).

Çalışma grubunda SF-36 fiziksel sağlık skoru ortalaması 73.15 ($\pm$ 15.27, ortanca:77.27, dağılım aralığı:40.90-95.45) olarak hesaplandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 77.59 ($\pm$ 16.28, ortanca:81.81, dağılım aralığı:40.90-95.45) ve 64.28 ($\pm$ 8.05, ortanca:63.63, dağılım aralığı:50-72.72) saptandı. Bulunan sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.024$).

Çalışma grubunun SF-36 ruhsal sağlık skoru ortalaması 74.67 ($\pm$ 20.44, ortanca:80, dağılım aralığı:28-100) saptandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 78.86 ($\pm$ 13.07, ortanca:80, dağılım aralığı:60-

100) ve 66.29 (± 30.01 , ortanca:84, dağılım aralığı:28-96) olarak bulundu (p=0.653)

Çalışma grubundaki olguların yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması Tablo 4.17’de verilmiştir.



Tablo 4.17: Çalışma grubundaki olguların yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırılması

		EQ5D	EQ5D VAS	SF-36 Total Sağlık	SF-36 Fiziksel Sağlık	SF-36 Ruhsal Sağlık
Çalışma Grubu	Ortalama	0.87 ± 0.09	85.52 ± 13.64	72.37 ± 16.76	73.15 ± 15.27	74.67 ± 20.44
	Ortanca	0.84	90.00	78.18	77.27	80.00
	Dağılım aralığı	0.75 - 1.00	50.00 - 100.00	36.59 - 92.72	40.90 - 95.45	28.00 - 100.00
İnhibitör Negatif Grup	Ortalama	0.90 ± 0.08	88.64 ± 9.17	78.56 ± 14.33	77.59 ± 16.28	78.86 ± 13.07
	Ortanca	0.85	90.00	83.40	81.81	80.00
	Dağılım aralığı	0.79 - 1.00	70.00 - 100.00	47.95 - 92.72	40.90 - 95.45	60.00 - 100.00
İnhibitör pozitif Grup	Ortalama	0.83 ± 0.82	79.29 ± 19.24	59.99 ± 14.95	64.28 ± 8.05	66.29 ± 30.01
	Ortanca	0.82	80.00	66.36	63.63	84.00
	Dağılım aralığı	0.75 - 1.00	50.00 - 100.00	36.59 - 78.86	50.00 - 72.72	28.00 - 96.00
p		<u>0.039</u>	0.342	<u>0.011</u>	<u>0.024</u>	0.653

5. TARTIŞMA

İnhibitör gelişmesi hemofili tedavisinde karşılaşılan en sık ve en ciddi komplikasyondur. Bu nedenle inhibitör gelişiminin önlenbilmesine yönelik yeni ve etkin yaklaşımların geliştirilmesi konusunda yoğun tartışmalar sürmektedir.

İnhibitör gelişiminin önlenbilmesi için öncelikle inhibitör gelişim riskini artıran parametrelerin ortaya koyulması gerekmektedir. Son yıllarda yapılan RODIN ve SIPPET çalışmalarında bu konuda oldukça önemli sonuçlar alınmıştır.^{20,53} Bu iki büyük çalışmanın tek ortak noktası hemofili hastasının taşıdığı FVIII gen mutasyonudur. Null mutasyon olarak sınıflandırılan (intron 22 inversiyonu, delesyonlar ve nonsense mutasyonlar) mutasyonları taşıyan hastalarda inhibitör gelişimi riskinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu bildirilmektedir. Gouw ve ark.⁶⁹ tarafından yapılan bir çalışmada da yüksek riskli mutasyonların inhibitör gelişim riskini 2.8 kat artırdığı saptanmıştır. Chalmers ve ark.⁹⁰ tarafından yapılan bir çalışmada yüksek riskli mutasyonların inhibitör gelişme riskini 3.34 kat artırdıkları bildirilmiştir. Hashemi ve ark.⁶⁶ yaptıkları bir çalışmada null mutasyonların inhibitör gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu konuda trend saptansa da, istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır ($p=0.055$). Bunun nedeni çalışma grubumuzdaki 40 hastaların ancak 28 tanesinde FVIII gen mutasyonu çalışmasının yapılabilmesi olabilir. Hastalarımızın tamamında FVIII gen mutasyonu çalışması yapabilmış olsaydık, inhibitör gelişimi açısından anlamlı bir sonuç bulabileceğimizi sanıyoruz. Ancak FVIII gen mutasyonu taramasının klinik pratikte tanı anında her zaman yapılamadığı da bilinen bir gerçektir. Ülkemizde az sayıda merkezde FVIII mutasyon analizinin yapılabilirdiği göz önünde bulundurulursa, kanama ile tanı alan olgularda FVIII gen mutasyon sonucunun hızlı ve kolay elde edilemeyeceği açıktır. Ancak ailede hemofili öyküsü olan ve erken aylarda tanı alan olgularda FVIII gen mutasyonu vakit kaybetmeden çalışılabilirse inhibitör gelişme riski açısından elimizde bilimsel kanıtlar olacağı da kesindir.

Franchini ve ark.⁷² tarafından yapılan ve yenilerde yayınlanan bir çalışmada O kan grubunun inhibitör gelişiminden koruyucu olduğu

bildirilmektedir. Bununla birlikte kan grupları ile inhibitör gelişimi arasındaki ilişki açıklanabilmiş değildir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatüre bakıldığında ortalanca inhibitör tanı yaşı Gouw ve ark.^{22,67,69} tarafından yapılan çalışmalarda 15, 15.5 ve 15 ay olarak bildirilmektedir. Chalmers ve ark.⁹⁰ ise yaptıkları bir çalışmada ortalanca yaşı 21 ay olarak bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda İnhibitör pozitif gruptaki olguların ortalanca inhibitör tanı yaşı 48 ay bulunmuştur.

SIPPET çalışmasında inhibitör tespit edildiğinde ortalanca ED 8 olarak bildirilmektedir.⁵³ RODIN çalışma grubu ise bu süreyi 14.5 olarak bildirmektedir.²⁰ Literatürdeki diğer çalışmalarda ortalanca ED değerleri 14, 15, 15 ve 15 olarak bildirilmiştir.^{22,67,69,90} Bizim çalışmamızda olgularda inhibitör tespit edildiğinde ortalanca ED literatürden farklı olarak 22.50 gün olarak bulunmuştur. Bu gecikmenin nedeni, ülkemizde inhibitör testlerinin daha az sıklıkta yapılması olabilir.

SIPPET çalışma grubu ailede hemofili A tanılı birey bulunması öyküsü ile inhibitör gelişimi arasında ilişki bulunmadığı bildirilmektedir.⁵³ Gouw ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da benzer sonuç bildirilmiştir.⁶⁹ Bizim çalışmamızda da iki grup arasında ailede hemofili A öyküsü bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Ailesinde inhibitörlü hasta öyküsü olan olgularda SIPPET çalışmasında inhibitör gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir.⁵³ RODIN çalışma grubu ise ailede inhibitör varlığının inhibitör gelişme riskini artırdığını bildirmektedir.²⁰ Gouw ve ark.⁶⁹ yaptıkları bir çalışmada ise, ailesinde inhibitör öyküsü bulunan olgularda inhibitör gelişiminin 3 kat daha fazla olduğu bildirmektedirler. Chalmers ve ark.⁹⁰ tarafından yapılan bir çalışmada ailede inhibitör öyküsü ile inhibitör gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Hashemi ve ark.⁶⁶ yaptıkları bir çalışmada, aile öyküsünün inhibitör gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmektedirler. Bizim çalışma grubumuzda ailesinde inhibitör pozitif birey bulunan olgular, inhibitör pozitif grupta istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek bulundu (p:0.020). Nedensellik ilişkisini belirlemek üzere hesaplanan Odd's oranı 21.00 bulundu (%95 CI: 1.77- 248.10). Hemofili hastalarının büyük bir çoğunluğunda ailede inhibitör öyküsü bulunmadığı göz önüne alındığında elde edilen bu verinin klinik

pratikte faydalarının sınırlı olacağı düşünülebilir. Ancak ailede inhibitörlü birey bulunmasının inhibitör gelişimi açısından risk faktörleri arasında yer aldığının akılda tutulması gerekmektedir.

Franchini ve ark.⁷² tarafından yapılan ve yenilerde yayınlanan bir çalışmada O kan grubunun inhibitör gelişiminden koruyucu olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte kan grupları ile inhibitör gelişimi arasındaki ilişki açıklanabilmiş değildir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatüre bakıldığında ortalama inhibitör tanı yaşı Gouw ve ark.^{22,67,69} tarafından yapılan birbirinden bağımsız çalışmalarda 15, 15.5 ve 15 ay olarak bildirilmektedir. Chalmers ve ark.⁹⁰ ise yaptıkları bir çalışmada ortalama yaşı 21 ay olarak bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda İnhibitör pozitif gruptaki olguların ortalama inhibitör tanı yaşı 4 ay bulunmuştur.

Hemofili hastalarının kullandıkları faktör preparatlarının türü ile inhibitör gelişmesi arasında bir bağlantı kurulup kurulamayacağı da son yıllarda oldukça önemli bir tartışma konusudur. SIPPET çalışma grubu ağır hemofili A hastası PUP çocuklarda tedaviye rekombinant FVIII ile başlamış ve inhibitör gelişenlerin oranını %46 olarak bildirmiştir.⁵³ RODIN çalışma grubu ise plazma kaynaklı FVIII preparatları ile rekombinant FVIII preparatları arasında inhibitör gelişimi açısından fark olmadığını bildirmektedirler.²⁰ Gouw ve ark.^{22,67} tarafından yapılan çalışmalarda rekombinant FVIII kullanımı ile plazma kaynaklı FVIII kullanımı arasında inhibitör gelişimi açısından fark saptanmadığı belirtilmektedir. Ülkemizde Kavaklı ve ark.²³ tarafından yapılan ulusal düzeydeki PUP çalışmasında ise veriler retrospektif olarak toplanmış ve iki faktör preparatının kullanımı arasında inhibitör gelişim riski açısından fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda rekombinant FVIII preparatları ile inhibitör gelişimi riski artışına dair veri elde edilmemiştir.

Profilaksi uygulaması hemofili tedavisinde altın standart yöntem olup öncelikle ağır hemofili A hastalarında hem tedavi hem de koruma için oldukça değerlidir. Erken dönemde profilaksiye başlanması ile ilgili RODIN çalışmasından elde edilen veriler profilaksi tedavisinin inhibitör gelişim riskini azalttığı yönündedir.²⁰ Gouw ve ark.⁶⁹ tarafından yapılan başka bir çalışmada da profilaksi tedavisinin inhibitör gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak global randomize bir çalışma olan SIPPET çalışmasında profilaksi ile

kanadıkça tedavi almak arasında inhibitör gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.⁵³ Bizim çalışmamızda da profilaksi alan olgular ile kanadıkça tedavi edilen olgular arasında inhibitör gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Yoğun FVIII kullanımı, özellikle yeni tanı ağır hemofili A hastalarında inhibitör riski yaratabilecek durumlardan biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle RODIN çalışmasında FVIII'e ilk maruziyetin yaşandığı ilk günlerde toplamda 3 günden ve 50 IU/kg'dan yüksek dozlarda FVIII kullanımının inhibitör gelişim riskini artırdığı belirtilmektedir.²⁰ Hashemi ve ark.⁶⁶ tarafından yapılan bir çalışmada, tedavi yoğunluğunun inhibitör gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Buna karşılık SIPPET çalışmasında, randomize bir çalışma olmasına rağmen, 3 günden fazla FVIII kullanımı ile inhibitör gelişmesi arasında ilişki gösterilmemiştir.⁵³ Bizim çalışmamızda da bu konuda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Ancak bizim çalışmamızda toplam 40 olgunun mevcut olması nedeniyle anlamlı sonuçlar elde edememiş olabiliriz.

Elde edilen anlamlı veriler incelendiğinde, bizim çalışmamızda ailede inhibitör öyküsünün bulunması yanında FVIII gen mutasyonlarının da risk faktörleri olarak dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmaktadır. Ancak literatürdeki iki önemli global çalışma arasında da çelişkili sonuçların saptandığı bilinmektedir. Hastanın kullandığı rekombinant FVIII preparatının inhibitör gelişim riskini artırması SIPPET çalışmasının önemli bir bulgusudur. SIPPET, global ve randomize tasarımlı bir çalışma olması nedeni ile oldukça değerlidir. Bu nedenle yeni tanı almış ağır hemofili A hastalarında plazma kaynaklı FVIII preparatları ile tedaviye başlanmasını öneren otörler mevcuttur. Söz konusu araştırmacılar ilk 50 faktör kullanımı gününün plazma kaynaklı FVIII preparatları ile tamamlanıp daha sonra rekombinant preparatlara geçilmesini önermektedirler. Ancak RODIN araştırmasının sonucunu destekleyen gruplar, tedaviye rahatlıkla rekombinant FVIII ile başlanabileceğini belirtmektedirler.

Türk Hematoloji Derneği (THD) Hemofili alt komitesi yeni tanı ağır hemofili A hastaları için yeni ulusal tedavi rehberi yayınlamıştır.⁹¹ Bu tavsiye metnine göre hastanın inhibitör riskinin yüksek olarak değerlendirilmesi için;

▪Ailede inhibitör pozitifliği öyküsünün olması veya;

▪Hastanın null FVIII mutasyonu taşımasının yanısıra tanının ilk günlerinde 5 günden daha fazla FVIII tedavisi gerektirecek bir vital kanama öyküsünün olması veya;

▪Tanının ilk günlerinde 3 günden fazla FVIII tedavisi gerektirecek cerrahi operasyon geçirmesi veya;

▪6 aydan önce profilaksinin başlatılmasını gerektiren durum olması kriterlerini karşılaması gerekmektedir.

Yukarıda sayılan kriterlerden herhangi birinin geçerli olduğu olgularda “inhibitör gelişme riski yüksek” olarak kabul edilerek tedaviye plazma kaynaklı FVIII ile başlanması önerilmektedir. THD, risk faktörü taşımayan PUP hastalarında ise plazma ya da rekombinant FVIII preparatlarından herhangi birini tavsiye etmemekte, kararı hekime bırakmaktadır.

Çalışmamızda PUP hastalarda ideal bir tedavi şeması oluşturma imkanı bulamadık. Ancak ailede inhibitör öyküsü olmasının ciddi bir risk faktörü olduğunu bir kez daha göstermiş olduk. Hastalarımızda tedavi seçimi gereken durumlarda THD – Hemofili Alt Komitesi’nin tedavi seçim kriterlerini uygulamayı planlıyoruz.

İnhibitör gelişen hastalarda tedavi maliyetinin en az 3 kat arttığı ve artropati sıklığının yükseldiği bildirilmektedir.⁵⁰ Çalışma grubumuza baktığımızda yıllık kanama sayısının inhibitörlü hastalarımızda belirgin yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Buna karşın vital kanama ve ileopsoas kasına kanama sayıları arasında belirgin fark saptanmamıştır. İnhibitörlü hastalarımızın klinik ve radyolojik eklem skorları, hedef eklem sayıları, geçirdikleri ortopedik operasyon sayıları her iki grupta benzer oranlarda bulunmuştur. Çalışma grubumuzdaki inhibitörlü hastalarda yıllık kanama sayısının artmış olması ile yaşam kalitesinin azalması paralellik göstermektedir. Buna karşın eklem skorları ve operasyon sayıları arasında fark bulunmaması her iki grupta büyük değişiklik olmadığını düşündürmektedir. Literatür verileri değerlendirildiğinde yıllık kanama sayılarının eşit ya da inhibitörlü hastalarda fazla olduğuna dair veriler mevcuttur.

Literatüre bakıldığında inhibitörlü hastalarda hayat kalitesinin azalması, artropati oranının artması ve tedavi maliyetlerinin artması genel olarak

bildirilen verilerdir. Chen ve ark.²⁷ tarafından ağır, orta ve hafif hemofili A hastaları ile yaptıkları bir çalışmada komorbid hastalıklar ile inhibitör arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışma grubumuzda komorbid hastalığı olan olguların (aplastik anemi, spastik dipleji, Legg Calve Perthes, kronik HCV ve siroz, HCV taşıyıcılığı) inhibitörlü grupta daha fazla olduğu da vurgulanabilir. Chen ve ark.²⁷ yaptıkları aynı çalışmada çalışmada eklem hareket kısıtlılığının düşük fiziksel SF-36 skorları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Gringeri ve ark.⁵⁰ tarafından ağır, orta ve hafif hemofili A hastaları ile yaptıkları bir çalışmada ortalama EQ5D skorunun düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışma grubumuzda yaşam kalitesi ölçeklerine bakıldığında, ortalama EQ5D skoru, SF-36 total skorları ve fiziksel sağlık skorları inhibitör pozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Çalışmamız inhibitör negatif ve pozitif olguların hayat kalitelerini karşılaştırması bakımından ulusal düzeyde yapılan ilk çalışmalardan biridir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz iki farklı grup sonuç dikkati çekmektedir. Öncelikle yeni tanı almış Hemofili A hastalarında inhibitör riskini artıran parametreler tek tek incelendiğinde, çalışma grubumuzda 40 hastanın bulunması nedeni ile sadece bir anlamlı parametre ortaya konulabilmiştir. Bu yönü ile bakıldığında ailede inhibitör öyküsü mevcudiyeti elde ettiğimiz en önemli risk faktörüdür. Sınırdan anlamlı sonuç elde edebilmekle birlikte FVIII gen mutasyonlarını da bu risk grubuna dahil edebiliriz.

İnhibitörlü hastalarda elde edilen uzun dönem verilerinden yola çıkarak ise yıllık kanama sayılarının belirgin arttığı, yaşam kalitelerinin düştüğü sonucuna varılabilir. Ancak eklemlerin klinik ve radyolojik değerlendirmelerinden elde edilen skorların ve operasyon sayılarının inhibitörsüz gruba yakın bulunması hastaların uzun dönem takibi ile ilgili verilere yer verilmemiş olması ile çalışma grubunun adölesanlar ve genç erişkinlerden oluşması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, inhibitör gelişmesinin önlenmesi için hekime büyük sorumluluk düşmektedir. Elde edilebilen veriler ışığında hastanın risk grubuna göre uygun FVIII preparatı seçilmelidir.

İnhibitör gelişen olgularda ise mevcut takip ve tedavi imkanları kullanılmalı, gereken ortopedik girişimler hastalara azami fayda sağlayacak şekilde planlanmalıdır. Özellikle profilaksi, hem inhibitör negatif hem de

inhibitör pozitif hasta gruplarında ön planda tercih edilmeli, eklem sağlığına önem verilmelidir. Unutulmamalıdır ki; gerek inhibitör negatif gerekse inhibitör pozitif hastaların takiplerini yönetmeye yetecek düzeyde tedavi seçeneklerimiz mevcuttur.



6. SONUÇLAR

1) Çalışmaya katılan olguların tamamı konjenital ağır hemofili A hastası erkek olgular idi. Ortalama yaş 19.57 yıl olarak değerlendirildi. Yaş dağılımında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.219$). İki grup arasında ortalama yaş, tanı yaşı ve 2 yaşından önce tanı alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p ; 0.149 ve 1.000).

2) İnhibitör pozitif gruptaki olguların ortalama inhibitör tanı yaşı 8 ay bulundu. İnhibitör tespit edildiğinde ortalama ED 28.30 idi. Olguların tanıda ortalama inhibitör düzeyleri 71.10 BU/mL, ortalama pik inhibitör düzeyleri 150.60 BU/mL ve son inhibitör düzeylerinin ortalaması ise 28.61 BU/mL saptandı.

3) Faktör VIII gen mutasyonu çalışılabilen 28 olgu mevcuttu. Bu mutasyonların %7.10'u ($n=2$) duplikasyon, %71.40'ı ($n=20$) intron 22 inversiyonu, %7.10'u ($n=2$) insersiyon, %7.10'u ($n=2$) missense mutasyon ve %7.10'u ($n=2$) nonsense mutasyon olarak değerlendirildi. İnhibitör pozitif ve negatif gruplarda saptanabilen genetik mutasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.293$). Olguların %78.60'ı ($n=22$) null mutasyona sahipti, inhibitör negatif ve pozitif gruplarda ise oranlar sırası ile %64.70 ($n=11$) ve %100 ($n=11$) olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmamakla birlikte ($p=0.055$) sınırda değer elde edildiği görüldü.

4) Rekombinant FVIII kullanan olgular tüm çalışma grubunun %22.50'sini ($n=9$) oluşturmakta idi ($p=0.744$). Tanıda 3 günden fazla FVIII kullanım öyküsü olan olgular tüm çalışma grubunun %37.50'sini ($n=15$) oluşturmaktaydı ($p=0.327$). Ailesinde hemofili A tanısı olan olgular tüm çalışma grubunun %50'sini ($n=20$) oluşturmakta idi ($p=1.000$). Gruplar arasında bu değişkenler bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5) Ailesinde inhibitör pozitif birey bulunan olguların oranı %40 ($n=8$) saptandı. İnhibitör negatif grupta bu oran %10 ($n=1$) ve inhibitör pozitif grupta ise %70 ($n=7$) olarak değerlendirildi (**$p:0.020$**). İstatistiksel olarak anlamlı

bulunan bu değişken için Odd's oranı **21.00** olarak değerlendirildi (%95 CI: 1.77 - 248.10).

6) Olguların ortalama yıllık kanama sayıları 6.90 kanama atağı/ yıl (± 6.32 , ortanca:5.50, dağılım aralığı:2-28) olarak bulundu. İnhibitör negatif grupta bu sayı 3.65 kanama atağı/ yıl (± 1.87 , ortanca:3, dağılım aralığı:0-24), inhibitör pozitif grupta ise 10.15 kanama atağı/ yıl (± 7.50 , ortanca:8, dağılım aralığı:3-28) olarak değerlendirildi (**$p < 0.001$**). Bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi.

7) Vital kanama atağı geçiren olgular çalışma grubunun %37.50'sini ($n=15$), ileopsoas kası kanaması geçiren olgular ise %17.50'sini ($n=7$) oluştırmaktaydı. İki grup arasında vital kanama ve ileopsoas kasına kanama öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p ; 0.327 ve 0.407).

8) alışma grubunda hedef eklemi bulunan olgular %75 ($n=30$) olarak değerlendirildi ($p=0.465$). Olguların ortalama hedef eklem sayıları 2 olarak değerlendirildi ($p=0.135$). Olguların %56.70'inde dirsekte ($n=17$) ($p=0.153$), %43.30'unde ($n=13$) dizde ($p=0.491$), %46.70'inde ($n=14$) ayak bileğinde ($p=0.261$) hedef eklem gelişmişti. Omuz ekleminde hedef eklem gelişen olguların yüzdesi %3.30 ($n=1$) idi ve bu olgu da inhibitör pozitif ($p=0.467$). Gruplar arasında hedef eklem sayıları ve tutulan eklemler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

9) Hemofilik artropati nedeni ile RAS yapılan olguların yüzdesi %52,50 (idi ($p=0.205$)). RAS uygulanan eklem sayılarının ortalaması 1.90 bulundu ($p=0.217$). Çalışma grubundaki olguların %57.10'unda dirseğe ($n=12$) ($p=0.203$), %38.10'unda ($n=8$) dize ($p=1.000$), %42.90'ında ($n=9$) ayak bileği eklemine ($p=1.000$) RAS uygulanmıştı. Omuz eklemine RAS uygulanan bir olgu mevcuttu (%4.80) ve bu olgu da inhibitör pozitif (%12.50, $n=1$, $p=0.381$). Gruplar arasında RAS sayıları ve RAS uygulanan eklemler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

10) Major ortopedik operasyon geçiren olgular tüm çalışma grubunun %20'sini ($n=8$), ortopedik operasyon dışı cerrahi geçiren olgular %25'ini ($n=10$) oluştırmakta idi (p değerleri sırası ile 0.235 ve 1.000). İki grup arasında ortopedik operasyon öyküleri ve ortopedik operasyon dışı cerrahi geçirme öyküsü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

11) Komorbid hastalığı olanlar çalışma grubunun %20'sini (n=8) oluşturmaktaydı. İnhibitör negatif grupta bu oran %5 (n=1) iken inhibitör pozitif grupta %35 (n=7) bulundu, bulunan değer istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0.044**). Bu değişken için Odd's oranı **10,23** bulundu (%95 CI:1.12- 93,34).

12) Çalışma grubunda ALT değeri 50 IU/mL üzerinde olan olgular %7.90 (n=3) idi (p=0.595). Viral serolojik testleri pozitif bulunan olguların oranı %10.50 (n=4) saptandı (p=0.328). Her iki durumda da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalığı nedeni ile işe ya da okula devamsızlık öyküsü olan olgular tüm çalışma grubunun %60.50'ini (n=23) oluşturmaktaydı (p=0.552). İşe veya okula devamsızlık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

13) Çalışma grubunun Pettersson skorları ortalaması 9.84 puan olarak hesaplandı (p=0,518). Çalışma grubunun HJHS'u değerlendirildiğinde ortalama skor 11.74 (± 18.02 , ortanca:4.50, dağılım aralığı:0-91) olarak hesaplandı (p=0.941). Pettersson Skoru ve HJHS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

14) Yaşam kalitesi ölçekleri değerlendirildiğinde, ortalama EQ5D skoru 0.87 (± 0.09 , ortanca:0.84, dağılım aralığı:0.75-1) saptandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 0.90 (± 0.08 , ortanca:0.85, dağılım aralığı:0.79-1) ve 0.83 (± 0.82 , ortanca:0.82, dağılım aralığı:0.75-1) saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.039**).

15) Olguların SF-36 total skor ortalaması 72.37 (± 16.76 , ortanca:78.18, dağılım aralığı:36.59-92.72) saptandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 78.56 (± 14.33 , ortanca:83.40, dağılım aralığı:47.95-92.72) ve 59.99 (± 14.95 , ortanca:66.36, dağılım aralığı:36.59-78.86) olarak değerlendirildi. Bulunan sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (**p=0.011**).

16) Çalışma grubunda SF-36 fiziksel sağlık skoru ortalaması 73.15 (± 15.27 , ortanca:77.27, dağılım aralığı:40.90 - 95.45) olarak hesaplandı. İnhibitör negatif ve pozitif gruplarda bu değerler sırası ile 77.59 (± 16.28 , ortanca:81.81, dağılım aralığı:40.90-95.45) ve 64.28 (± 8.05 , ortanca:63.63, dağılım aralığı:50.00-72.72) saptandı. Bulunan sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (**p=0.024**).

17) Olguların ortalama EQ5D VAS skoru 85.52 saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.342$). Çalışma grubunun SF-36 ruhsal sağlık skoru ortalaması 74.67 saptandı ($p=0.653$). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



KAYNAKLAR

1. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia. *Search*. 2012;(20):1-10.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1).
3. Pio SF, Ozelo MC, dos Santos A, et al. Factor VIII inhibitors in patients with congenital severe haemophilia A and its relation to genotype. *Haemophilia*. 2012;18(6):1-3.
4. Mannucci P, Tuddenham E. Medical progress. The hemophilias -- from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1773-1779.
5. Weinspach S, Siepermann M, Schaper J, et al. Intracranial hemorrhage in a female leading to the diagnosis of severe hemophilia a and turner syndrome. *Klin Padiatr*. 2009;221(3):167-171.
6. Grüneberg H. Sex-linked genes in man and the Lyon hypothesis. *Ann Hum Genet*. 1967;30(3):239-257.
7. Zheng J, Ma W, Xie B, et al. Severe female hemophilia A patient caused by a nonsense mutation (p.Gln1686X) of F8 gene combined with skewed X-chromosome inactivation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(8):977-978.
8. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia*. 2011;17(1):e202-10.
9. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):560.
10. Zacharski LR, Bowie EJ, Titus JL, Owen CA. Synthesis of antihemophilic factor (Factor VIII) by leukocytes: preliminary report. *Mayo Clin Proc*. 1968;43(9):617-619.
11. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*. 312(5992):326-330.
12. Çaglayan HS. Hemofili Moleküler Genetiği. *THD Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi. Temel Moleküler Hematoloji Kursu.* ; 1988:95-98.

13. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 6:15-22.
14. Peyvandi F, Garagiola I. Treatment of Hemophilia in the Near Future. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(8):838-848.
15. Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E. Advances in treatment of bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016.
16. Kavakli K, Nişli G, Aydinok Y, et al. Prophylactic therapy for hemophilia in a developing country, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 14(2):151-159.
17. High KA. The gene therapy journey for hemophilia: Are we there yet? *Blood*. 2012;120(23):4482-4487.
18. Pratt KP. Inhibitory antibodies in hemophilia A. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:399-405.
19. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418-435.
20. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
21. Van Haren SD, Wroblewska A, Fischer K, Voorberg J, Herczenik E. Requirements for immune recognition and processing of factor VIII by antigen-presenting cells. *Blood Rev*. 2012;26(1):43-49.
22. Gouw S, van der Bom J, Auerswald G, Ettinghausen C, Tedgård U, van der Berg H. Recombinant versus plasma derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: The CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4693–4697.
23. Kavakli K, Ünüvar A, Salcıoğlu Z, et al. The Impact of Factor VIII Concentrate on the Development of Inhibitors in Children with Severe Hemophilia A: Turkish PUP Registry Study. *Haemophilia*. 2014;20(Suppl 3).
24. Favaloro EJ, Verbruggen B, Miller CH. Laboratory testing for factor inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20 Suppl 4:94-98.
25. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975;34(2):612.
26. Kavakli K. *Hemofili Rehberi-2014*. Meta Basımevi; İzmir, 2014.

27. Chen CM, Huang KC, Chen CC, et al. The impact of joint range of motion limitations on health-related quality of life in patients with haemophilia A: A prospective study. *Haemophilia*. 2015;21(3):e176-e184.
28. Scalone L, Mantovani LG, Mannucci PM, et al. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2006;12(2):154-162.
29. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol*. 1976;29(6):469-479.
30. Schramm W. The history of haemophilia - A short review. *Thromb Res*. 2014;134:S4-S9.
31. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(328):4-6.
32. Nougier C, Roualdes O, Fretigny M, et al. Characterization of four novel molecular changes in the promoter region of the factor VIII gene. *Haemophilia*. 2014;20(2):149-156.
33. Carcao M., Van Den Berg H.M., Ljung R., Mancuso M.E. Correlation between phenotype and genotype in a large unselected cohort of 621 PUPS (previously untreated patients) with severe haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2013;121(19):925.
34. Fidanci ID, Kavakli K, Ucar C, et al. Factor 8 (F8) gene mutation profile of Turkish hemophilia A patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19(5):383-388.
35. Nurden AT, Nurden P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *J Thromb Haemost*. 2011;9(1 S): 76-91.
36. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(1):327-358.
37. Sira J, Eyre L. Physiology of haemostasis. *Anaesth Intensive Care Med*. 2016;17(2):79-82.
38. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2016:1-8.
39. Radovanović T, Spasojević S, Stojanović V, Doronjski A. Severe neonatal subgaleal hemorrhage as the first presentation of hemophilia A. *Srp Arh Celok Lek*. 144(3-4):204-206.

40. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol*. 2001;112(2):264-274.
41. Badawy SM, Rossoff J, Yallapragada S, Liem RI, Sharathkumar AA. Successful medical management of a neonate with spontaneous splenic rupture and severe hemophilia A. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. April 2016.
42. Gothwal M, Oldenburg J, Woltering T, Nakamura L, Schelling J, Zieger B. A Bladder Hematoma Mimicking a Tumor in a Newborn with Severe Hemophilia A. *Klin Padiatr*. 2015;227(6-7):358-359.
43. Washino S, Hirai M, Kobayashi Y, Saito K, Miyagawa T. Heavy hematuria requiring cystectomy in a patient with hemophilia A: a case report and literature review. *BMC Urol*. 2015;15:84.
44. Aronstam A, Rainsford S, Painter M. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J*. 1979;1(6161):469-470.
45. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J et al. Developmental Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2006;95:362.
46. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10040):187-197.
47. Tabor A, Vestergaard CHF, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):19-24.
48. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9076):485-487.
49. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia*. 2011;17(6):952-956.
50. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, Study C. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors : the COCIS Study Group. *October*. 2003;102(7):2358-2363.
51. Gouw SC, Van Den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: Systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-2934.

52. Gouw SC, Van Den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: Genetics and environment. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):723-734.
53. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-2064.
54. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost.* 1995;74(6):1402-1406.
55. Oldenburg J, Schröder J, Brackmann HH, Müller-Reible C, Schwaab R, Tuddenham E. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol.* 2004;41(1 Suppl 1):82-88.
56. Guo Z, Chen J, Qin X, Zhang Y, Yang L. [Detection of intron 22 inversion of factor VIII gene in severe hemophilia A patients]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2013;34(11):918-921.
57. Antonarakis SE, Rossiter JP, Youn M, et al. Factor VIII Gene Inversions in Severe Hemophilia. *Blood.* 1995;86(6):2206-2212.
58. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2009;7(11):1809-1815.
59. Hay CR, Ollier W, Pepper L, et al. HLA class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. UKHCDO Inhibitor Working Party. *Thromb Haemost.* 1997;77(2):234-237.
60. Oldenburg J, Picard JK, Schwaab R, Brackmann HH, Tuddenham EG, Simpson E. HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost.* 1997;77(2):238-242.
61. Pinto P, Ghosh K, Shetty S. Immune regulatory gene polymorphisms as predisposing risk factors for the development of factor VIII inhibitors in Indian severe haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2012;18(5):794-797.

62. Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, Pavlova A, Kavakli K, Berntorp E. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. 2008; 108(12): 3739-3745..
63. Gunasekera D, Ettinger RA, Fletcher SN, et al. Factor VIII gene variants and inhibitor risk in African American hemophilia A patients. *Blood*. 2015;126(7):895-904.
64. Astermark J, Berntorp E, White GC, Kroner BL, MIBS Study Group. The Malmö International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia*. 2001;7(3):267-272.
65. Frommel D, Allain JP. Genetic predisposition to develop factor VIII antibody in classic hemophilia. *Clin Immunol Immunopathol*. 1977;8(1):34-38.
66. Hashemi SM, Fischer K, Moons KGM, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(2):227-233.
67. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368(3):231-239.
68. Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015;21(1):52-57.
69. Gouw S, van der Bom J, van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4648-4655.
70. Tagliaferri A, Feola G, Molinari AC, et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):35-45.
71. Josephson N. The hemophilias and their clinical management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:261-267.
72. Franchini M, Coppola A, Mengoli C, et al. Blood Group O Protects against Inhibitor Development in Severe Hemophilia A Patients. 1(212).

73. Molho P, Verrier P, Stieltjes N, et al. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. *Haemophilia*. 1999;5(2):115-123.
74. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium 90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1).
75. Kavakli K, Aydoğdu S, Omay SB, et al. Long-term evaluation of radioisotope synovectomy with Yttrium 90 for chronic synovitis in Turkish haemophiliacs: Izmir experience. *Haemophilia*. 2006;12(1):28-35.
76. Fischer K, Van der Bom JG, Molho P, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia*. 2002;8(6):745-752.
77. Roth, David A; Tawa, Nicholas E.Jr; Proper, Joann; Morrel, Eric M; Schuetz, Thomas J.; Treco, Douglas A.; Selden RF. Implantation of Non-Viral Ex Vivo Genetically Modified Autologous Dermal Fibroblasts That Express B-Domain Deleted Human Factor VIII in 12 Severe Hemophilia A Study Subjects. *Blood* 100(11): Abstract No 430, November 16. *Blood*. 2002; 100(11): A.
78. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*. 2003; 302(5644):415-419.
79. George LA, Fogarty PF. Gene therapy for hemophilia: Past, present and future. *Semin Hematol*. 2016;53(1):46-54.
80. Yadav N, Kanjirakkuzhiyil S, Ramakrishnan M, Das TK, Mukhopadhyay A. Factor VIII can be synthesized in hemophilia A mice liver by bone marrow progenitor cell-derived hepatocytes and sinusoidal endothelial cells. *Stem Cells Dev*. 2012;21(1):110-120.
81. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 1995;1(1 S):8-13.
82. Hilliard P, Funk S, Zourikins N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525.
83. Fischer K, de Kleijn P. Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: Exploring reliability and validity. *Haemophilia*. 2013;19(6):944-950.

84. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(149):153-159.
85. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. *SF-36 Physical and Mental Summary Scales: A User's Manual*. Boston: MA;New England Medical Center, The Health Institute; 1992.
86. Koçyiğit H, Aydemir Ö ÖN et al. Kısa Form-36 (KF- 36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Derg*. 1999;12:102-106.
87. Demiral Y, Ergor G, Unal B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006;6:247.
88. Group TE. EuroQol—a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy (New York)*. 1990;16:199–208.
89. Eser E, Dinç G CS et al. EURO-QoL (EQ-5D) indeksinin toplum standartları ve psikometrik özellikleri: Manisa kent toplumu örnekleme. In: *2. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı Meta Basımevi*; 2007:78.
90. Chalmers E a, Brown S a, Keeling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2007;13(2):149-155.
91. Kavaklı K, Balkan C. Ulusal Hemofili Rehberi. *THD Hemofili Alt Komitesi Raporu*, 2017.

EKLER

Ek 1: Olgu Rapor Formu

AĞIR HEMOFİLİ A HASTALARINDA İNHİBİTÖR GELİŞİMİ RİSK FAKTÖRLERİ VE İNHİBİTÖR GELİŞMESİNİN HAYAT KALİTESİNE ETKİSİ

Veri kaydı yapıldığı tarih: **Veriyi kayıt eden hekim:**
Olgu No: **Ailede Hemofili Hastası Varlığı:**
Faktör 8 Düzeyi: **İnhibitör Varlığı:**
Ailede İnhibitörlü hasta varlığı:
İnhibitör Tanı Yaşı
Genetik Sonucu:
İnhibitör Gelişmeden Önce Kullandığı Faktörler
Toplam ED: **Port Kateter Durumu:**
Üç Günden Fazla F8 Kullanım Öyküsü:
Vital Kanama Öyküsü: **Hedef Eklem Varlığı:**
Var İse Tutulan Eklemler:
Yıllık Kanama Sayısı:
Operasyon Geçirip Geçirmediği:
Radyoaktif Sinovektomi:
Major Ortopedik Operasyon:
Sünnet:
Diğer:

Pettersson Skoru:

Osteoporoz:	0= yok	1= var	
Epifiz Büyümesi:	0= yok	1= var	
Subkondral Düzensizlik:	0= yok	1= parsiyel	2= total
Eklem Aralığında Daralma:	0= yok	1= <1 mm	2= >1 mm
Subkondral Kist Oluşumu:	0= yok	1= var	
Eklem Kontur Erozyonu:	0= yok	1= 1 kist	2= >1 kist

Eklemi Oluşturan Kemiklerde Bütünlük Bozulması:

	0= yok	1= hafif	2= belirgin
Eklem Deformitesi:	0= yok	1= hafif	2= belirgin

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

AST: ALT:

Viral Seroloji:

HBsAg: Anti-HBs: HBV DNA: Anti-HCV: Anti-HIV 1,2:

Okul veya İşe Devamsızlık Öyküsü:**EQ5D Skoru:****SF 36 Skoru:****HJHS Skoru:**

Şişlik: 0= Yok 1= Hafif 2= Orta 3= Şiddetli

Şişlik Süresi:

0= Şişlik yok ya da 6 aydan kısa süredir var

1= Şişlik 6 aydan uzun süredir var

Kas Atrofisi: 0= Yok 1= Hafif 2= Şiddetli

Harekette Krepitasyon: 0= Yok 1= Hafif 2= Şiddetli

Fleksiyon Kaybı:

0= <5° 1= 5°-10° 2= 11°-20° 3=>20°

Ekstensiyon Kaybı:

0= <5° 1= 5°-10° 2= 11°-20° 3=>20°

Eklem Ağrısı: 0= Hareketle ağrı yok

1= Hareketle ağrı yok, sadece palpasyon ile ağrı var

2= Hareketle ağrı var

Eklem Gücü: 0= Yerçekimine ve maksimum dirence karşı test pozisyonunu koruyor

1= Yerçekimine ve orta derecede dirence karşı test pozisyonunu koruyor, maksimum direnç ile koruyamıyor

2= Yerçekimine ve minimal dirence karşı ya da engel olmadan test pozisyonunu koruyor

3= Yerçekimine karşı ya da yerçekimi ortadan kaldırıldığında hareket açıklığını sağlayabiliyor

4= Kas kontraksiyonu eser miktarda ya da yok

Global Gait (yürüme, koşma, merdiven çıkma ve tek ayak üzerinde zıplama):

1= Tüm beceriler normal limitlerde

2= Bir beceri normal limitlerde değil

3= İki beceri normal limitlerde değil

4= Üç beceri normal limitlerde değil

5= Hiçbir beceri normal limitlerde değil

Total Eklem Puanı: Total Global Gait:

HJHS Total Skoru:

İnhibitör Titraj Ölçümleri

Tanıda:

Pik:

Son:

Ek 2: Etik Kurul Onayı



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/
Karar Nu: 15-9/12

1366 / 609

02.10.2015

Sayın
Prof. Dr. R. Kaan KAVAKLI
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "**Ağır Hemofili A Hastalarında İnhibitör Gelişimi Risk Faktörleri ve İnhibitör Gelişmesinin Hayat Kalitesine Etkisi**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, 7 gün içinde Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Yazımın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Ayşenur OKTAY
Başkan

EK: İlgili Etik Kurul Kararı



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ağır Hemofili A Hastalarında İnhibitör Gelişimi Risk Faktörleri ve İnhibitör Gelişmesinin Hayat Kalitesine Etkisi.		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. R. Kaan KAVAKLI		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematolojisi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐
	Gözlensel İlaç Çalışması ☐	Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ☐		
	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları ile Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları ☐	İlaç Dışı Klinik Araştırma ☒		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.07.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	12-18 YAŞ ARASINDAKİ ÇOCUK HASTALARA YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	13.07.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ERİŞKİN HASTALARA YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	13.07.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	13.07.2015	1.0	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 15-9/12	Tarih: 18.09.2015
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşenur OKTAY					

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişkili (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 1/2
---	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 15- 9/12				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ UĞURLUBAY Üye	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma



Etik Kurul Başkanı'nın Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
---	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

Ek 3: Özgeçmiş Formu

Adı – Soyadı : Gülizar KOÇ
Ünvanı : Uzmanlık Öğrencisi
Doğum Yeri ve Tarihi : Burdur, 30.11.1988
Yabancı Dil : İngilizce
Ev Adresi : Kazımdirik Mahallesi 197. Sokak No : 24/2
Bornova - İZMİR
İş Adresi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD Bornova - İZMİR
Telefon : 05053965181

EĞİTİM ALDIĞI KURUMLAR :

1994 – 1999 : USO İlkokulu
1999 – 2002 : Suna Uzal İlköğretim Okulu
2002 – 2005 : Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi
2005 – 2008 : Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
2008 – 2012 : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Şubat 2013 – : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD Uzmanlık Öğrencisi

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR VE GÖREVLERİ :

Eylül 2012 – Ocak 2013 : Bulanık İlçe Devlet Hastanesi, Muş, Tabip
2013 - : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD Uzmanlık Öğrencisi

Ek-4: 12-18 Yaş Arasındaki Çocuk Hastalara Yönelik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

SENİ NİYE ÇAĞIRDIK?

Sevgili;

Biliyorsun sen hemofili hastalığı tanısıyla Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesinde uzun bir süredir takip ve tedavi altındasın. Belli zamanlarda seni polikliniğe kontrole çağırıyoruz. Kontrollere geldiğinde muayene ediyoruz ve özellikle eklemlerini dikkatle inceliyoruz. Kontrole geldiğinde belli zamanlarda kan tahlilleri yaptığımızı biliyorsun. Ayrıca yılda bir kez de eklemlerinin radyolojik filmini çektiğimizi hatırlarsın. Bazen de sana anket yapıp fikirlerini soruyoruz. Senin anne ve babana da hep söylediğimiz gibi hemofilide tedavide kullandığımız faktör ilaçlarının en önemli yan etkisi bunlara karşı hastanın kanında antikor gelişmesidir. Antikor insan vücudunun geliştirdiği normal bir tepki olmasına rağmen senin tedavinde kullandığımız faktör ilacının etkisini yok etmektedir. İşte bu antikor gelişimine biz “inhibitör” adı veriyoruz. Biz normalde en az yılda bir kez yaptığımız kan tahlilleri ile sende tedaviye bağlı inhibitör gelişip gelişmediğini anlamak isteriz. Çünkü tedavini bu sonuca göre değiştirmemiz gerekir. İşte yapmayı planladığımız bu bilimsel araştırmada hemofili hastalarında inhibitör gelişmesine neden olan bazı özellikleri araştırmak istiyoruz. Bunu anlamak için senin dosyanda bu konuda yaptığımız testlerin ve muayenelerin sonuçlarına bakıp diğer hastaların sonuçlarıyla karşılaştırma yapacağız.

Benim gibi kaç hastada bu araştırmayı yapacaksınız? İnhibitör çıkan ve inhibitör çıkmayan toplam 40 hemofili hastasının sonuçlarını karşılaştıracacağız. Bunun için yaş sınırı yok. Çocuk ve erişkin takip altındaki tüm hastalarımızın dosyalarını inceleyeceğiz. Bunu yaparken faktör 8 düzeyi %1 den düşük olan ve dosyasındaki sonuçları eksik olmayan hastaların dosyalarını ayıracağız. Senin takip dosyan da bunlardan birisi olabilir.

Bu araştırma ne kadar sürecek? Normal kontrollerin dışında hastaneye gelecek miyim? Bu araştırmamız toplam 1 yıl sürecek ama senin işin fazla uzun sürmeyecek. Normal kontrollerin sırasında yapılan kan tahlili ve radyoloji sonuçlarını dosyana bakarak kayıt edeceğiz. Eğer bazı eksik testlerin kaldıysa onları tek bir kontrolde tamamlayacağız. Bunun dışında ayrıca gelmen okulundan veya işinden geri kalman söz konusu olmayacak.

Bu araştırmaya katılmak bana herhangi bir risk getirir mi? Merak etme. Sorun olmaz. Çünkü zaten normalde yaptıracağın kontrol ve tahlillerinden fazlasını yaptırmayacaksın. Senden kan alacak hemşireleri zaten yıllardır çok iyi tanıyorsun.

Bu araştırma süresince kafana bir şey takılırsa kimi arayabilirsin? Araştırma süreci içerisinde istediğin zaman bu araştırmanın sorumlu araştırmacısı olan Prof. Dr. Kaan Kavaklı'yı arayabilirsin. İster cep telefonundan (542- 432 87 38) veya istersen hastane telefonundan (232- 390 10 17) ulaşabilirsin. Sadece sen değil annen ve baban da her zaman arayabilir.

GÖNÜLLÜ ÇOCUĞUN ADI & SOYADI:

**İMZASI:
TELEFONU:**

**TARİH:
ADRESİ:**

ANNENİN ADI VE SOYADI:

ANNE İMZASI:

TARİH:

ANNE ADRESİ:

BABANIN ADI VE SOYADI:

BABA İMZASI:

TARİH:

BABA ADRESİ:

**ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ
ADI & SOYADI:**

İMZASI:

TARİH:

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK

ADI & SOYADI:

İMZASI:

TARİH:

GÖREVİ:

Ek 5: Erişkin Hastalara Yönelik Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR? Hemofili hastalarında inhibitör gelişimi en sık rastlanan ve en ciddi tedavi komplikasyonudur. Bu çalışmanın amacı hemofili hastalarında inhibitör gelişimine neden olan risk faktörlerini belirlemek ve inhibitör gelişmesinin hayat kalitesini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR? Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için ağır Hemofili A tanısı ile Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji bölümünde takip ve tedavi ediliyor olmanız lazımdır. Takip ve tedavisi Çocuk hastanesinde başlamış daha sonra erişkin hematoloji bölümüne geçen hastalar da katılabilecektir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR? Bu çalışmaya katıldığınızda ek bir uygulama veya invaziv bir işlem uygulanması söz konusu olmayacaktır. Yapılacak şey rutin takip ve tedavi sırasında elde edilen ve poliklinik dosyanıza işlenmiş olan verileriniz düzenli olarak not alınacaktır. Rutin takipte zaten yapılan testler ve muayeneler dışında size ek bir uygulama yapılmayacaktır. Ancak rutin takip ve tedavi süreci sırasında eksik kalmış olan bir testiniz varsa örneğin inhibitör testiniz yapılmamışsa eksik kalan testler tamamlanacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR? Araştırma ile ilgili olarak doğrudan bir sorumluluğunuz olmayacaktır.

KATILIMCI SAYISI NEDİR? Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 40 ağır hemofili A hastasıdır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR? Bu araştırmanın 1 yıl içinde tamamlanması beklenmektedir. Ancak dosyanızdaki verilerin bir defada tamamlanması yeterli olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR? Bu çalışma ile inhibitörlü hastalar ve inhibitör gelişmemiş hastaların rutin takip ve tedavi sırasında elde edilen verileri toparlanacaktır. Bu çalışmayla inhibitör gelişmesine doğrudan etkili olabilecek bazı risk faktörlerin tesbit edilebilmesi mümkün olacaktır. Bu fayda sizden çok diğer hastaların yararına olacak bir kazanım olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR? Rutin dışı bir muayene şekli veya rutinden farklı bir laboratuvar testi bu çalışmada olmayacaktır. Ancak dosyanızdaki veriler incelendiğinde rutin testlerden eksik olan testler saptanırsa;

Kan alma işlemi ile ilgili olası ama nadir riskler arasında bayılma, ağrı ve/ veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

GEBELİK: Hemofili genellikle erkeklerde rastlanan bir hastalık olduğundan ve mevcut poliklinik arşivimizde kız hemofili hastası olmadığı için çalışma hastalarımızda gebelik sorunu olmayacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNEN İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR? Çalışmamız bir ilaç araştırması değildir.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM? Rutinde yapılması gereken testlerinizi yaptırmamakta ısrarlı olursanız bu çalışmadan çıkarılacaksınız. Ancak böyle bir olsa rutin takip ve tedavi süreciniz olumsuz olarak etkilenmeyecektir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? Bu çalışma bir ilaç araştırması değildir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/ SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR? Bu çalışmada herhangi bir rutin dışı işlem yapılmayacağı için zararlanma beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM? Araştırma süreci içerisinde istediğiniz zaman sorumlu araştırmacıyı arayabilirsiniz (Prof. Dr. Kaan Kavaklı: 542-432 87 38 veya 232-3901017).

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR? Rutin dışı bir işlem yapılmayacağı için karşılanması gereken bir masraf kalemi oluşmayacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR? Çalışmayı destekleyen kurum veya ilaç firması yoktur. Bu çalışma akademik bir tez çalışmasıdır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR? Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi

şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR? Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN ADI & SOYADI: **İMZASI:** **TARİH:**
TELEFONU: **ADRESİ:**

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN

ADI VE SOYADI: **İMZASI:**
TARİH: **ADRESİ:**

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ

ADI & SOYADI: **İMZASI:** **TARİH:**

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK

ADI & SOYADI: **İMZASI:** **TARİH:**
GÖREVi: