

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki hemofilili çocuklarda inhibitör sıklığı

Inhibitor Prevalence of Children with Hemophilia in the South-East Anatolia Region

Coşkun Minnet¹, Ahmet Koç², Murat Söker³, Abdurrahim Çekin¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Şanlıurfa

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bölümü, Şanlıurfa

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Ahmet Koç, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji BD, 63100, Şanlıurfa, Telefon: 0 414 3141170/2140, Mobil Telefon: 0 533 3143280, e-mail: akoc@harran.edu.tr

Özet

Amaç: Hemofili hastalarında inhibitör gelişmesi hemofili tedavisinin en ciddi komplikasyonudur. Bu çalışmamızda Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki merkezlerde takip edilen hemofilili çocuk hastalarda inhibitör sıklığının saptanması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 50 hemofili A, 20 hemofili B ve bir von Willebrand Hastalığı (vWH) olmak üzere yaş ortalaması 11,2±6,6 olan 71 hasta alındı. Hemofili hastalarının 13'ü (%18,6) hafif, 38'i (%54,3) orta ve 19'u (%27,1) ağır hastalık grubundaydı. İnhibitör varlığı ve titrasyonu Bethesda yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Ağır hemofili A grubunda olan bir hastada inhibitör tesbit edildi ve inhibitör gelişme oranı tüm hemofili A hastalarında %2, ağır hemofili A hastalarında ise %11,1 olarak bulundu. Hemofili B hastalarında ve vWH olan bir çocukta inhibitör bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmamızda elde edilen oranlar bölgemizdeki hemofili hastalarında inhibitör gelişme sıklığının Türkiye'deki diğer merkezler ve batı ülkelerindeki hastalarda bulunan sıklıklardan daha düşük olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: hemofili, inhibitör, Güneydoğu Anadolu

Summary

Background: Development of inhibitors in hemophilia patients is the most severe complication of hemophilia treatment. The aim of this study was to determine the inhibitor prevalence in the children with hemophilia who were followed up in the centers at South-East Anatolia Region of Turkey.

Methods: Seventy-one patients was included in the study (50 with hemophilia A, 20 with hemophilia B and one with von Willebrand disease) whose mean age was 11.2±6.6 years. Thirteen (18.6%) of hemophilia patients were mild, 38 (54.3%) were moderate and 19 (27.1%) were severe hemophilia groups. The inhibitor positivity and titers were evaluated with Bethesda method.

Results: Inhibitor was detected in only one hemophilia A patient, and inhibitor prevalence was 2.0% in all hemophilia A patient and 11.1% in severe hemophilia A patients. Inhibitor was not found in any patient with hemophilia B and von Willebrand disease.

Conclusion: These results showed that the prevalence of inhibitor development was lower than the other centers of Turkey and Western countries.

Key words: hemophilia, inhibitor, South-east Anatolia

Giriş

Hemofililer pilihtlaşmanın intrensek yolunda bozukluğa yol açan kalıtsal bozukluklardır. Tüm hemofili hastalarının %80-85 kadarını hemofili A (faktör VIII eksikliği), %10-15 kadarını hemofili B (faktör IX eksikliği) oluşturur (1-4). Hemofili hastalarında inhibitör gelişmesi hemofili tedavisinin en ciddi komplikasyonudur. Ağır hemofili A hastalarının %6-27'sinde faktöre karşı antikor (inhibitör) geliştiği bildirilirken, hemofili B hastalarında bu durum %3-5 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (4-8). İnhibitör varlığı faktör replasman tedavisine yanıtızlığa neden olur. İnhibitör gelişimi sık ve yüksek doz faktör preparatı, domuz faktör VIII, protrombin kompleks konsantreleri ve rekombinan faktör VIIa kullanımı gibi yüksek maliyetli uzun süreli tedavi gereksinimi doğurmaktadır (6,9,10)

Bu çalışmamızda Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki hemofili hastalarının önemli bir kısmının takip ve tedavi edildiği Harran ve Dicle Üniversiteleri çocuk hematoloji kliniklerindeki çocuk hasta gruplarında inhibitör sıklığını saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk hematoloji polikliniklerinde takip edilen 70 hemofili hastası ve bir vWH olan çocuk alındı. Hemofilili A ve B hastaları faktör düzeyine göre; faktör düzeyi <%1 ise ağır hemofili, %1-5 orta dereceli hemofili, %5 ve üzeri hafif hemofili olarak kabul edildi (3).

Hasta ve hasta yakınlarına inhibitör taramasıyla ilgili bilgi içeren yazılı davetiye yollandı ve 2006 yılı Mart ayında bu amaçla yapılan tarama ve bilgilendirme toplantısına katılmaları istendi. Toplantıya katılan hastalara ve yakınlarına hemofili hastalığı, tedavisi ve tedavi esnasında en ciddi sorun olarak karşımıza çıkan inhibitör gelişimi konusunda bilgi verildi. Gönüllü olan hastalardan periferik venöz kan örnekleri alınıp +4°C'de saklama kapları içerisinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına götürüldü ve burada santrifüj edilip, her hastanın serumu iki ayrı tübe alınarak -20°C de depolandı. Daha sonra her hastanın bir serum örneği Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Laboratuvarı'na ve bir serum örneği Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji

Laboratuvarı'na gönderilerek Bethesda yöntemiyle inhibitör taraması yapıldı (11). Bethesda yönteminde $>0,6$ BU/ml'nin üzerindeki cutt-off değerleri pozitif olarak kabul edildi. Yeni tanı konmuş ve daha önce hiç faktör kullanmamış olan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $11,2 \pm 6,6$ yıl idi. Hastaların takip edildiği merkez ve hemofili tiplerine göre dağılımı Tablo I'de, hastalığın ağırlık derecesine göre dağılımları Tablo II'de verilmiştir.

Her iki laboratuvar da yapılan inhibitör testleri sonucunda Harran Üniversitesi Tıp fakültesi'nce takip edilen ve ağır hemofili tanısı almış bir hastada inhibitör pozitif bulundu. Hemofili B hastalarında ve vWH'lı bir çocukta inhibitör saptanmadı. Buna göre inhibitör gelişme sıklığı, tüm hemofili A hastaları göz önüne alındığında %2, ağır hemofili A hastalarında ise %11,1 olarak bulundu.

İnhibitör gelişmiş olan 8 yaşındaki hastamızın ilk olarak 1,5 yaşında çarpma yerlerinde morarmalar farkedildiği ve 2 yaşında benzer şikayetlerle gittiği dış bir merkezde FVIII düzeyinin %0,7 olması üzerine ağır hemofili A tanısı aldığı, aynı zamanda dayısının da hemofili A hastası olduğu, tedavide hem taze donmuş plazma (TDP) hem de faktör VIII konsantrileri kullanıldığı, profilaktik amaçlı tedavi almadığı öğrenildi. Bu hastanın sonraki kontrollerinde 6 ay içinde inhibitör düzeyinde artış görülmedi ve tedavi başarısızlığı gelişmedi.

Tartışma

Hemofili hastalarının tedavisinde FVIII ve IX proteinlerine karşı antikor gelişmesi durumunda kanamanın durdurulması oldukça zorlaşır ve hayatı tehdit edebilir (1,2). Ağır hemofili A hastalarının %6-27'sinde faktöre karşı antikor (inhibitör) geliştiği bildirilmiştir. Hemofili B de bu oran %3-5 gibi oldukça düşük oranlarda bulunmuştur (4-8). İnhibitör varlığı faktör replasman tedavisine yanıtızlığa neden olur. Laboratuvar tanısı karışım testinde PTT'nin düzelmemesi ile konur. İnhibitör saptanmışsa mutlaka Bethesda testi ile inhibitörün düzeyi belirlenmelidir. Çocuklarda ve nadiren erişkinlerde sık ve yüksek doz faktör replasmanları ile inhibitör gelişimine yol açan proteine karşı immunolojik tolerans sağlanabilmektedir (12,13). Bunun başarılı olmadığı durumlarda hastanın tedavisi inhibitör titresine ve faktör yanıtına göre belirlenir. İnhibitör titresi düşükse (3-5 BÜ) ve faktör replasmanı sonrası titrede büyük artış görülüyorsa (düşük yanıt), yüksek doz ve veya sürekli infüzyon şeklinde yapılacak faktör replasmanları ile inhibitörün üstesinden gelmek mümkündür. İnhibitör titresi yüksek veya faktör replasmanı sonrası inhibitör titresinde ciddi yükselme gözleniyorsa (yüksek yanıt) ancak domuz faktör VIII'i, protrombin kompleks konsantrileri, rekombinant faktör VIIa kullanımı gibi alternatif tedavi yolları ile hemostaz sağlanabilir. Hafif ve orta ağırlıktaki hemofili vakalarında inhibitör gelişimi daha nadirdir (1,6,9,10).

Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki çocuk hemofili hastalarının önemli bir bölümü Dicle ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültelerinin Çocuk Hematoloji bölümlerince takip edilmektedir. Bu nedenle çalışmamız sonuçları sadece Şanlıurfa ve Diyarbakır illerini değil, bölgedeki hastaların önemli bir kısmın temsil etmekte ve bu bölgedeki çocuk hemofili hastalarında inhibitör gelişmesi sıklığının Türkiye'nin

diğer bölgelerine ve batılı ülkelere göre oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

Ağır HA'lardaki inhibitör gelişme insidansları için farklı ülkelerde %0-52 gibi oldukça farklı rakamlar verilmiştir (1,2,4,6,14). Türkiye'de yapılan daha önceki çalışmalarda da farklı rakamlar bulunmuştur (Kavaklı ve arkadaşları: %21, Gürsel ve arkadaşları: %47) (13,15). Bu farklılık hastalara, tedavi şekline ve ölçüm metoduna bağlı olarak farklı çıkmış olabilir (7). Bununla beraber ağır HA'lardaki prevalans çalışmalarının da ise bu oran %6-27 arasında bildirilmiştir (16-18). Kavaklı ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan ve Türkiye'deki inhibitör prevalansını en iyi yansıtan prospektif-kohort çalışmalarında inhibitör sıklığı, tüm hemofili A'lı hastalarda %11,2, ağır hemofili A'lı hastalarda ise %15,8 olarak bulunmuştur (8). Bu oran da batı ülkelerindeki merkezlerde bulunanlardan daha düşük görünmektedir. Bu sonuç, faktör konsantrilerinin ülkemizde ancak son 10 yılda yaygın şekilde kullanılmaya başlanması nedeniyle, ülkemizdeki hastaların daha az miktarda faktör konsantrileri kullanmış olmasına bağlı olabilir (13,19).

Çalışmamızda bulunan sıklık hem Kavaklı ve ark. hem de batı merkezli çalışmaların inhibitör oranlarından oldukça düşük görünmektedir. Çalışmamızın çocukluk çağı hemofilik hasta grubunda yapılmış olması inhibitör sıklığının daha düşük çıkmasının nedeni olabilir. Bunun yanında, hem Dicle, hem de Harran Üniversitelerinde hemofilik hastalara profilaktik faktör tedavisinin verilmemesi ve bölgenin sosyoekonomik durumundan dolayı, özellikle geçmiş yıllarda hemofilik hastaların çoğu zaman faktör konsantrisi yerine TDP ile tedavi edilmesi inhibitör gelişme oranının düşük çıkma nedenleri olabilir. Nitekim Ören ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sadece TDP kullanan 10 hastada inhibitör gelişmediği, inhibitör gelişen hastalarında faktör konsantrileri kullanıldığı rapor edilmiştir (20). Düzenli TDP kullanımında göreceli olarak inhibitör gelişme oranı düşük bulunsada da, diğer bir çok tehlikeli etkilerinden dolayı tavsiye edilmemektedir (21).

İnhibitör gelişimi ırk ve toplumlara göre de farklılık göstermektedir. Latin Amerika ve Afrika kökenli Amerikalılarda inhibitör gelişme oranının, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu beyaz ırklarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (22).

Rekombinat faktör konsantrilerinin kullanımında plazma derivelerine göre daha fazla inhibitör geliştiği ileri sürülmüşse de, yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (23,24). Türkiye'de rekombinant faktör konsantrileri henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Bethesda testi inhibitör aranmasında altın standart olarak kabul edilse de, bazı araştırmacılar inhibitör tayininde ELİSA testinin oldukça başarılı olduğunu rapor etmişlerdir (17,25). ELİSA, basit standardize edilmiş, kolay ve da ha ucuz bir test olmakla beraber, sadece FVIII antikorlarını göstermektedir. Halbuki Bethesda testi hem antikor aktivitesini hem de faktör aktivitesinin nötralizasyonunu göstermesi yönünden daha üstündür.

Sonuç olarak, bölgemizdeki hemofilik hastalardaki inhibitör sıklığı oldukça düşük olarak bulunmuştur. Bununla beraber, faktör konsantrilerin daha sık kullanılmaya başlanması önümüzdeki yıllarda inhibitör gelişme sıklığını artırabilir. Özellikle, yeterli dozda faktörle tedaviye rağmen yeterli cevap alınamayan hastalarda dikkatli olunup, inhibitör testlerinin zaman geçirilmeden yapılması ve tedavinin buna göre planlanması uygun olacaktır.

Tablo I. Hastaların takip edildiği merkez ve hemofili tipine göre dağılımı

Hastaların takip edildiği merkez	Hemofili A n	Hemofili B n	vWH n	Toplam (%)
Şanlıurfa	26	15	1	42 (%59.15)
Diyarbakır	24	5	0	29 (%40.85)
Toplam (%)	50 (%70,4)	20 (%28,2)	1 (%1,4)	71(%100)

Tablo II. hemofili hastalarının ağırlık derecesine göre dağılımı.

	Hemofili ağırlığı			Toplam
	Ağır (n= 19)	Orta (n=38)	Hafif (n=13)	
Hemofili A	9 (%18)	31 (%62)	10 (%20)	50
Hemofili B	10 (%50)	7 (%35)	3 (%15)	20

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

1) Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. Am J Hematol, 1994. 47: 208-17.
 2) Brettler DG. inhibitors of factor VIII and IX. Hemophilia, 1995. 1:35-9.
 3) Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and oski's hematology of infancy and childhood. 6 th ed ed. 2003, Philadelphia.: W-B Saunders Comp. 1631-1659
 4) Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. Lancet, 1992. 339:594-8.
 5) Kreuz W, Escuriola-Ettinghausen C, Martinez-Saguer I, et al. Epidemiology of inhibitors in haemophilia A. Vox Sang, 1996. 70 Suppl 1:2-8.
 6) Paisley S, Wight J, Currie E, Knight C. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. Haemophilia, 2003. 9(4): 405-17.
 7) Wight, J. and S. Paisley. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia, 2003. 9: 418-35.
 8) Kavaklı K, Aktuglu G., Kemahlı S, et al. Inhibitor screening for patients with hemophilia in Turkey. Turk J Hematol, 2006. 23: 25-32.
 9) Acharya SS and DiMichele DM. Management of factor VIII inhibitors. Best Pract Res Clin Haematol, 2006. 19:51-66.
 10) Teitel J. Inhibitor economics. Semin Hematol,

2006. 43 (2 Suppl 4):S14-7.
 11) Kasper CK; Aledort LA, Counts RB, et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thromb Diath Haemorrh, 1975. 34:869-72.
 12) Kavaklı K. Treatment of inhibitör patients in developing countries. In: Sohail MT, Heijen L, eds. Copmprehensive hemophilia care in developing countries Lahore, Pakistan. Ferozsosn., 2001:121-31.
 13) Kavaklı K. Gringeri A, Bader R, et al. Inhibitor development and substitution therapy in a developing country: Turkey. Haemophilia, 1998. 4: 104-8.
 14) Yee TT, Pasi KJ, Lilley PA, Lee CA. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years, 1964-97. Br J Haematol, 1999. 104:909-14.
 15) Gursel T, Ezer U, Ozturk G, et al. Hemofilik çocuklarda inhibitör sıklığı: bir kohort çalışma (Turkish). XXIV. National Congress of Hemophilia, Istanbul, 1996. 101.
 16) Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. French Hemophilia Study Group. Thromb Haemost, 1992. 67: 600-2.
 17) Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B, et al. Development of inhibitors in patients with haemophilia from India. Haemophilia, 2001. 7:273-8.
 18) Rizza CR, Spooner R, Giangrande PL. Treatment of haemophilia in the United Kingdom

1981-1996. Haemophilia., 2001. 7: 349-59.
 19) Kavaklı K, Nişli G, Aydınok Y, et al. Prophylactic therapy for hemophilia in a developing country, Turkey. Pediatr Hematol Oncol, 1997. 14:151-9.
 20) Oren H., Yaprak I and Irken G. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. Acta Haematol, 1999. 102:42-6.
 21) Kavaklı K, Nişli G, Polat A, Aydınok Y. Hepatitis C virus and the treatment of hemophilia in Turkey. Tranfusion, 1998. 38:798-9.
 22) Aledort, LM. and Dimichele DM. Inhibitors occur more frequently in African-American and Latino haemophiliacs. Haemophilia, 1998. 4:68.
 23) Lusher J.M, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. N Engl J Med, 1993. 328:453-9.
 24) Bray GL, Comperts ED, Courter SG. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. Blood, 1994. 83:2428-35.
 25) Lindgren A, Wadenvik H, and Tengborn L. Characterization of inhibitors to FVIII with an ELISA in congenital and acquired haemophilia A. Haemophilia, 2002. 8: 644-8.