

Güneydoğu Anadolu Bölgesi Hemofili Hastalarında İnhibitör Sorunu

Abdullah ALTINTAŞ*, Orhan AYYILDIZ*, Timuçin ÇİL**,
Murat SÖKER***, Ekrem MÜFTÜOĞLU*

* Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

** Dicle Üniversitesi, İç Hastalıkları Onkoloji Bilim Dalı

*** Dicle Üniversitesi, Çocuk Hastalıkları Ana Bilim Dalı, DİYARBAKIR

ÖZET

Hemofili A ve B, erkeklerde klinik belirti ve bulguların görüldüğü, herediter, X'e bağlı resesif kalıtımla geçen pıhtılaşma bozukluklarıdır. Önceki yıllarda hemofili hastalarında rastlanan en önemli tedavi komplikasyonu viral enfeksiyondu, fakat bu problem günümüzde temin edemediğimiz modern faktör konsantrasyonlarının geliştirilmesiyle çözülmüştür. Bununla birlikte, batı ülkelerinde olduğu gibi kullanılan faktör konsantrasyonlarına karşı inhibitör gelişmesi en ciddi sorundur. Bu çalışmamızda Güneydoğu Anadolu bölgesi Dicle Üniversitesi Hematoloji polikliniklerinde takip ve tedavide edilen erişkin ve çocuk 73 hemofili hastasında inhibitör gelişme oranının değerlendirilmesi amaçlandı. Olguların 62'si (%85) hemofili A, 11'i (%15) hemofili B hastasıydı. Hemofili A olgularının 41'i ağır (%66.2), 17'si orta şiddette (%27.4), hemofili B olgularının ise 7'si ağır (%63.6), 3'ü orta şiddette (%27.3) hemofili hastasıydı. Sadece bir ağır hemofili A olgusunda yüksek titrelili (17 BU/ml) inhibitör pozitifliği tespit edildi. Hemofili B olgularının ise hiçbirinde inhibitör saptanmadı. İnhibitör sıklığı daha önce Türkiye genelinden bildirilen orandan düşüktü. Bu düşük inhibitör sıklığından sorumlu en önemli nedenin hastaların kanamalarının tedavisinde genellikle taze donmuş plazma kullanımı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, İnhibitör, Bethesda testi

ABSTRACT

Inhibitors in Hemophilia A and B in Southeast of Turkey

Hemophilia A and B are inherited, X chromosome linked coagulation disorders that characterized by clinical signs and symptoms seen in males. The most important treatment related complication was viral infection in the past years, but this problem is overcoming by developing of modern factors concentrate which are available in the market, nowadays. However, developing inhibitor against concentrated factors that used is the most important problem, as in western countries. In this study, we aimed to evaluate the inhibitor developing rate in 73 hemophiliac pediatric and adult patients who have treated and followed up in Dicle University hematology polyclinics in Southeastern Anatolia. 62 (85%) of cases were hemophilia A and 11 (15%) were hemophilia B. Of hemophilia A patients 41 (66.2%) had severe and 17 (27.4%) had moderate disease. The same rates were 7 (63.6%) and 3 (27.3%) in hemophilia B patients, respectively. Only one patient (2.4%) with severe hemophilia A had high titer of inhibitor positivity (17 BU/ml). Inhibitor was present in any of hemophilia B patients. This rate was lower than previously reported data from community of Turkey. We proposed that the most important cause of this low frequency of inhibitor is using fresh frozen plasma in treatment of those patients with bleeding.

Key Words: Hemophilia, Inhibitor, Bethesda test

GİRİŞ

Hemofili A ve B, kadınların taşıyıcı olduğu, erkek çocuklarda ise klinik belirti ve bulguların gözleendiği, X'e bağlı resesif kalıtımla geçen pıhtılaşma bozukluklarıdır (1). 1990'lı yıllar öncesinde hemofili hastalarında rastlanan en önemli tedavi komplikasyonu viral enfeksiyonlardı. Günümüzde ülkemizde de rahatlıkla temin edebildiğimiz modern faktör konsantrelerinin geliştirilmesiyle viral enfeksiyonlar önemli bir sorun olmaktan çıkmıştır. Buna karşın tıpkı batı ülkelerinde olduğu gibi kullanılan faktör konsantrelerine karşı inhibitör gelişmesi en ciddi sorun olarak karşımızda durmaktadır (2). İnhibitör uygulanan faktör konsantresindeki faktör proteinlerine karşı hemofili hastasının immün sisteminin geliştirdiği IgG1 veya IgG4 tipinde antikor yanıtıdır. Burada önemli olan uygulanan faktör aktivitesinin gelişen antikor tarafından nötralize edilmesidir. Bu nedenle ağır hemofili hastasında her zaman oluşabilecek ciddi ve hayatı tehdit eden kanamaların durdurulması zorlaşmakta, tedavi maliyetleri aşırı artmaktadır (3). İnhibitör varlığı hastanın tedavisinde klinik olarak beklenen yanıt alınmadığında, tedavide hedeflenen faktör düzeyine ulaşılamadığı durumlarda ve de rutin yapılan taramalar sonucunda anlaşılır (4). Hemofili hastalarında inhibitör varlığında kanamaların sıklığı artmaz (2). Buna karşın inhibitör gelişiminin tedavi maliyetinde artış, replasman tedavisine yanıta yetersizliğe bağlı morbidite ve mortalite artışı ve yaşam beklentisinde azalma gibi önemli sonuçları olmaktadır (4). İnhibitör gelişimi hem hemofili A hemde hemofili B için söz konusu olmakla birlikte olguların çoğunluğunu ağır hemofili A hastaları oluşturmaktadır (4-5). İnhibitör araştırılmasında kullanılan test "Bethesda Testi" olarak adlandırılmaktadır (6). Hastanın faktör aktivitesini %50 oranında inaktive eden inhibitör titrağı yaklaşık 1 Bethesda ünitesi/ml olarak tanımlanmaktadır. İnhibitör titrağı >5 BU/ml ise yüksek titrağı (HR) inhibitör olarak, inhibitör titrağı < 5 BU/ml ise düşük titrağı (LR) inhibitör olarak değerlendirilmektedir. Ölçümlerin faktör tedavilerinden 7-15 gün sonra yapılması idealdir. Çünkü bu dönem tedavi sonrası titrağın yükselme eğilimi taşıdığı en riskli periyoddur. Tedavi açısından LR tipinde olanlara yüksek doz faktör VIII uygulanması ile hemostaz sağlanabilirken, HR tipinde bu imkansız gibidir (3).

Kendi merkezimizde yaklaşık iki yıldır hemofili hastalarında Bethesda yöntemiyle inhibitör taraması yapılmaktadır. Bu çalışmada Güneydoğu Anadolu bölgesinde erişkin ve çocuk hematoloji polikliniklerinde takip ve tedavi edilen hemofili A ve B hastalarında inhibitör gelişme oranları değerlendirildi. Fakültemiz bölgede inhibitör taramasının yapıldığı tek merkezdir. Bu nedenle bizim sonuçlarımızın bölgemizin inhibitör sıklığını gösterebileceği kanısındayız.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya ocak 2004 ile mart 2006 tarihleri arasında fakültemiz erişkin ve çocuk hematoloji polikliniklerine başvuran 73 hemofili hastası alındı. Değerlendirilen olguların 62'si hemofili A (%85), 11'i hemofili B (%15) hastasıydı. Takip süresince ağır hemofili olguları 6 aylık periyodlarla, diğer olgularsa yılda bir kez değerlendirildi. Yaş sınırı konmadı. Yaş ortalaması 14.5 yıl (1-55) olarak bulundu. Faktör düzeyi <%2 olan olgular ağır, %2-5 arasında olanlar orta, %5-25 arasında olanlar hafif hemofili olarak sınıflandırıldı. Buna göre Hemofili A olgularının 41'i ağır (%66.2), 17'si orta şiddette (%27.4) ve 4'ü hafif (%6.4) hemofili hastasıydı. Hemofili B olgularının 7'si ağır (%63.6), 3'ü orta şiddette (%27.3) ve 1'i hafif (%9.1) hemofili hastasıydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü daha önce ortaya çıkan kanamalara bağlı taze donmuş plazma veya faktör konsantresi kullanmıştı.

İnhibitör Çalışma Yöntemi

İnhibitör taraması Bethesda yöntemiyle yapıldı (7). Eşik değeri olarak 0.6 BU/ml alındı. Bu değer in üzeri pozitif, altı ise negatif kabul edildi. İnhibitör titrağı >5 BU/ml yüksek titrağı (HR) inhibitör olarak, inhibitör titrağı < 5 BU/ml ise düşük titrağı (LR) inhibitör olarak değerlendirildi. Faktör VIII ve faktör IX düzeyleri "Laboratory System Coagulometry Equipment" cihazıyla ölçüldü.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan fakültemiz erişkin ve çocuk hematoloji polikliniklerine başvuran 73 hemofili hastasının 62'si hemofili A, 11'i hemofili B olgularıydı. Hemofili A olgularının 41'i ağır (%66.2),

Tablo 1. Toplam hasta sayısı, dağılımı ve inhibitör gelişim oranları.

	Hemofili A ve B'li tüm olgular	Hastalık şiddeti (Faktör VIII) ve inhibitör sıklığı			Hastalık şiddeti (Faktör IX) ve inhibitör sıklığı		
		Hafif	Orta	Ağır	Hafif	Orta	Ağır
İnhibitör (+)	1	–	–	1	–	–	–
İnhibitör (–)	72	4	17	40	1	3	7
Toplam hasta sayısı	73	4	17	41	1	3	7

17'si orta şiddette (%27.4) ve 4'ü hafif (%6.4) hemofili hastasıydı. Hemofili B olgularının 7'si ağır (%63.6), 3'ü orta şiddette (%27.3) ve 1'i hafif (%9.1) hemofili hastasıydı. Yalnız bir ağır hemofili A olgusunda yüksek titrajlı (17 BU/ml) inhibitör pozitifliği tespit edildi (Ağır hemofili A olgularının %2.4'ü). Bu olgu hematoloji servisine ağır intraabdominal kanama ve şok tablosuyla yatırılıp takip edildi. Hemofili B olgularının hiçbirinde inhibitör saptanmadı. Tablo 1'de toplam hasta sayısı ve dağılımı ile inhibitör gelişim oranları gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Hemofili hastalarında uygulanan faktör konsantrilerine karşı inhibitör antikor gelişimi tedavi ile ilişkili en ciddi komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. İnhibitör antikor gelişimi hem hemofili A hemde hemofili B hastaları için söz konusu olmakla birlikte olguların çoğunluğunu ağır hemofili A hastaları oluşturmaktadır (4-5). İnhibitör gelişimi hemofili hastalarında kanama sıklığını artırmaz, buna karşın ortaya çıkan kanama epizodlarının tedavisi güçleştirir ve tedavi maliyetlerini artırır (2,6). Faktör VIII konsantrileri ile tedavi edilen ağır hemofili A olgularında inhibitör insidansı hakkında farklı oranlar bildirilmiştir (8). Genel olarak ağır hemofili A olgularında bu oran %25-30 iken, orta şiddetteki hastalarda ise yaklaşık %5-15'inde ortaya çıkmaktadır (9). Bu oran hemofili B olgularında daha düşük olup %3-5 civarındadır (10-11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da batı ülkelerine yakın sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kavaklı ve arkadaşları tarafından Türkiye genelinde çok merkezli olarak yapılan çalışmada 1057

hemofili A ve 105 hemofili B hastası taranmış, geçici inhibitör saptananlar çıkarıldıktan sonra tüm hemofili A'da %11.2, ağır hemofili A olgularında %15.8 oranında kalıcı inhibitör geliştiği saptanmıştır. İnhibitör gelişme oranı hemofili B olgularında ise %1.9 olarak tespit edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda değerlendirilen 73 hemofili hastasının 62'si hemofili A, 11'i hemofili B olgularıydı. Hemofili A olgularının 41'i ağır (%66.2), 17'si orta şiddette (%27.4), hemofili B olgularının ise 7'si ağır (%63.6), 3'ü orta şiddette (%27.3) hemofili hastasıydı. Sadece bir ağır hemofili A olgusunda yüksek titrajlı (17 BU/ml) inhibitör pozitifliği tespit edildi (Ağır hemofili A olgularının %2.4'ü). Hemofili B olgularının ise hiçbirinde inhibitör saptanmadı.

Hemofili hastalarında inhibitör oluşumunun patogenezi tam olarak anlaşılmassa da bu konuda bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Hemofili B hastalarında faktör IX'a karşı antikor sentezi çok daha nadir olmasına karşın risk faktörleri hemofili A'ya benzerdir (6,7,10). Bu risk faktörlerinin başında hastalık şiddeti gelmektedir. İnhibitörlü hemofili A olgularının %80'ni faktör düzeyi %1'den daha düşük olan ağır hemofili A olgularıdır. Ağır hemofili A hastalarında, intrauterin hayatta faktör VIII proteinine karşı self-tolerans gelişmez ve immün sistem uygulanan faktör konsantrilerini yabancı antijen olarak kabul eder. Hemofili B hastaları ise ağır tipte bile olsalar %3 civarında inhibitör gelişme oranı bildirilmektedir (1,10-12). Faktör VIII proteininin hemen hemen hiç sentezlenemediği ağır hemofili A olgularında, faktör VIII genindeki moleküler defektlerin analiziyle bazı mutasyonların varlığında inhibitör gelişme riskinin arttığı

gösterilmiştir. Buna karşın, inhibitöre yatkınlık oluşturan tanımlanmış benzer moleküler defektleri taşıyan tüm hastalarda inhibitör ortaya çıkmaması patogeneizde kesin rol oynayan farklı etkenlerin varlığını göstermektedir. Ağır hemofili A'ya neden olan; intron 22 inversiyonunda, büyük delesyonlarda ve anlamsız mutasyonlarda inhibitör prevalansı %21 - %88 oranındadır. Fenotipik olarak daha hafif hastalığa neden olan küçük delesyon veya insersiyonlarda ise inhibitör prevalansı düşüktür (1,6,13-15). Hastanın yaşı küçükse risk daha yüksektir. İleri yaşlarda risk belirgin olarak azalmaktadır. İnhibitör gelişimi çoğunlukla faktör tedavisine başlandıktan kısa bir süre sonra oluşur. Bir değerlendirmede süreler, medyan 9-15 gün, dağılım 2-195 gün arasında verilmiştir. Olguların çoğunluğunda inhibitör 2-3 yaşına kadar saptanmakta, 10-12 yaşına kadar hemen hemen tamamında gelişmektedir (3,14). Tedaviye başlangıç yaşında bağımsız bir risk faktörüdür. Altı aylıktan önce replasman tedavisine başlanan çocuklarda bir yaş sonrasında başlananlara oranla üç kat daha fazla inhibitör ortaya çıkmaktadır (16). Uygulanan faktör konsantrelerinin antijenik yapıları da önemli bir faktördür. Taze donmuş plazma (TDP) kullanılan hasta gruplarında genellikle daha düşük inhibitör riski bildirilmektedir. Fakat TDP tedavisiyle uygulanan faktör aktivitesi faktör konsantrelerine göre oldukça düşüktür (3). Viral inaktivasyon amacıyla uygulanan yöntemlerde inhibitör oluşumunda rol oynamaktadır. Solvent/deterjan ve pastörizasyon yöntemleriyle hazırlanan faktör VIII konsantrelerinin proteinin C2 bölgesinde olan değişikliklere bağlı immünojenitesi daha fazla artmaktadır (6). Buna karşın inhibitör oluşumu açısından rekombinan faktör VIII preparatlarıyla havuz plazmadan hazırlanan konsantreler arasında önemli farklılık yoktur (17).

Yapılan çalışmalarda HLA subtipleri ile inhibitör gelişimi arasında kesin bir korelasyon gösterilmemekle birlikte MHC genlerinin inhibitör oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir. MHC klas II genlerinin eksojen faktör VIII'in, klas I genlerinin ise endojen antijenlerin immün sisteme sunulmasında etkili olduğu kabul edilir (12,15,18). İntron 22 inversiyonu taşıyan homojen bir hasta grubunda MHC klas I/II allelleri A3, B7, C7, DQA0102, DQB0602, ve DR15 inhibitörlü hastalarda daha sık görüldüğü için "risk" allelleri, buna

karşın C2, DQA0103, DQB0603 ve DR13 ise daha seyrek görüldüğü için koruyucu alleller olarak sınıflandırılmıştır (15). Muhtemelen genetik faktörlerin etkisiyle bazı ırklarda risk daha fazladır. Afro-Amerikalılarla, ispanyollarda inhibitör gelişme oranı daha fazladır (19). Son olarak inhibitör gelişimi açısından pozitif bir aile öyküsü bulunmasında risk faktörleri arasındadır (1).

Bu çalışmada Güneydoğu Anadolu bölgesinde hemofili hastalarında inhibitör sıklığı daha önce Türkiye genelinde yapılan çalışmanın (8) sonuçlarına göre oldukça düşük bulunmuştur. Bu sonuçta çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Herşeyden önce özellikle hemofili B'li vaka sayısı son derece azdır. Bunun yanında inhibitör sıklığındaki düşüklükten sorumlu en önemli nedenin hastaların kanamalarının tedavisinde genellikle TDP kullanımı olduğunu düşünmekteyiz. Geçmiş yıllarda sosyal güvence eksikliğine bağlı olarak özellikle erişkin hastalarda faktör konsantreleri son derece nadir kullanılmaktaydı. Ülkemizde sağlık alanında yapılan yeni düzenlemelerle bu sorun bölgemizdeki hastalar için hemen hemen tamamen ortadan kalkmıştır. Bu nedenle faktör konsantrelerinin kullanımında artmaya paralel olarak ilerleyen yıllarda inhibitör sorununun bölgemizdeki hemofili hastaları içinde önemli bir sorun haline gelmesi olası gözükmektedir. Ayrıca diğer risk faktörleri olan HLA antijenlerinin ve faktör VIII genotipinin incelenmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Roberts HR, Escobar M, White II GC. Hemophilia A and hemophilia B. In: Williams Hematology. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT (eds). 7th ed. McGraw-Hill Medical, 2001: 1867-1886.
2. Ananyeva NM, Lacroix-Desmazes S, Hauser CAE, et al. Inhibitors in hemophilia A: mechanism of inhibition management and perspectives. Blood Coagulation and Fibrinolysis 15: 109-124, 2004.
3. Kavaklı K. Hemofili'de inhibitör sorunu ve inhibitör tedavisinde en son gelişmeler. 2. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Eğitim Kitabı. Ulutin ON (ed). 7-8 Kasım 2001, İstanbul, 2001: 7-19.

4. Başlar Z. Hemofilide inhibitör sorunu. 5. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Eğitim Kitabı. Ulutin ON (ed). 7-9 Mayıs 2004, İstanbul, 2004: 35-39.
5. Kulkarni R, Aledort LM, Berntorp E, et al. Therapeutic choices for patient with hemophilia and high-titer inhibitors. *Am J Hematol* 67: 240-246, 2001.
6. Feinstein DI. Inhibitors in hemophilia. In: *Hematology Basic Principle and Practice*. Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds). 4th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2071-2080.
7. Kasper CK, Aledort LA, Counts RB, et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 34: 869-872, 1975.
8. Kavaklı K, Aktuğlu G, Kemahlı S, et al. Inhibitor screening for patient with hemophilia in Turkey. *Turk J Hematol* 23 (1): 25-32, 2006.
9. Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Mısra N, et al. The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. *N Engl J Med* 346 (9): 662-667, 2002.
10. Sallah S. Inhibitors to clotting factors. *Ann Hematol* 75:1-7, 1997.
11. Rodgers GM. Acquired coagulation disorders. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Greer JB, Foerester J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds). 11th ed. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 2004: 1669-1712.
12. White II GC, Kempton CL, Grimsley A, et al. Cellular immune responses in hemophilia: why do inhibitors develop in some, but not all hemophiliacs? *J Thromb Haemost* 3: 1676-1681, 2005.
13. Goodeve A. The incidence of inhibitor development according to specific mutations-and treatment? *Blood Coagul Fibrinolysis* 14(suppl 1): 17-21, 2003.
14. Başlar Z. Hemofilide inhibitör-sorunun boyutları ve tanısı. 4. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Eğitim Kitabı. Ulutin ON (ed). 26-28 Eylül 2003, Edirne, 2003: 109-112.
15. Çağlayan SH. İnhibitör gelişiminde genetik risk faktörleri. 5. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Eğitim Kitabı. Ulutin ON (ed). 7-9 Mayıs 2004, İstanbul, 2004: 219-222.
16. Lorenzo JJ, Lopez A, Altisent C, et al. Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 113: 600-603, 2001.
17. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *Blood* 83(9): 2428-2435, 1994.
18. Bril WS, Maclean PE, Kaijen PHP, et al. HLA class II genotype and factor VIII inhibitors in mild haemophilia A patients with an Arg593 to Cys mutation. *Haemophilia* 10: 509-514, 2004.
19. Aledort LA, Dimichele DM. Inhibitor occur more frequently in African-American and latino hemophiliacs. *Hemophilia* 4: 68, 1998.

Yazışma Adresi

Yard. Doç. Dr. Abdullah Altıntaş
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim dalı
21280, DİYARBAKIR

e-mail:draaltintas@dicle.edu.tr

Tel: (0.412) 248 82 33

Faks: (0.412) 248 84 40