1992
TRHD
TÜRKİYE HEMOFİLİ DERNEĞİ
THE HEMOPHILIA SOCIETY OF TÜRKİYE

HEMOFİLİ DERNEKLERİ FEDERASYONU
FEDERATION OF HEMOPHILIA

20. ULUSLARARASI TÜRKİYE HEMOFİLİ KONGRESİ

1-3 Ekim 2023 The Green Park I Pendik - İstanbul



İpi Göğüslerken

Tevazunu eksik etme • Empatini koru • Başarıyı paylaş • Geleceğe odaklan!

Bildiri Kitabı & Abstract Book

www.turkiyehemofilikongresi.com

Değerli Hemofili Camiası;

Hemofiliyle hastalık boyutunun çok daha ötesinde ilgilenen değerli meslektaşlarım, hemofiliyi ailesinde ve bedeninde yaşayan saygıdeğer hemofili aileleri, hemofiliye gönülden destek veren sivil toplum kuruluşlarımızın saygın mensupları, hemofili tedavisinde devletimizin desteğiyle her geçen gün gelişim sağlayan sağlık otoritesinin güzide temsilcileri, hemofili endüstrisinin kıymetli temsilcileri, yani hemofili konusunda yanımızda yer alan tüm paydaşlarımızı 20.Türkiye Hemofili Kongresine davet ediyoruz.

Değerli Hemofili dostları; hemofili konusunda son yıllarda ülkemizde yapılan toplantılar, sosyal ve bilimsel faaliyetler, dünyanın önde gelen bilim platformlarında adından söz ettirmekte ve yakından takip edilmektedir. Kuşkusuz Türkiye Hemofili Kongresi bunların ön sıralarında yer almaktadır.

Bu kez yine Türkiye Hemofili Derneği ve Hemofili Federasyonu'nun ev sahipliğinde, tıp mensuplarının, akademisyenlerin, kalıtsal kanama bozukluğu olanlar ve yakınlarının, sağlık otoritesinin ve sivil toplum kuruluşlarının katılımı ile; **1-3 Ekim 2023** tarihlerinde **İstanbul'da 20. Uluslararası Türkiye Hemofili Kongresini** gerçekleştireceğiz.

Hemofili ve diğer kanama-pıhtılaşma bozuklukları konusunda çalışmaları olanları ve bu çalışmalardan yararlanacak olanları bir araya getirecek olan toplantılarda; güncel tedavi yaklaşımlarının yanı sıra, gelecekte uygulanacak tedavi metotları işlenecek, hemofili hastalarının sosyal ve yasal sorunları tartışılacak, aktif olarak düzenlenecek oturumlarda yapılacak uygulamalar, katılımcılarda kalıcı izler bırakacaktır.

Katılımınızın her zaman olduğu gibi bu kongremizde de bizlere ve tüm Hemofili camiasına güç katacağı siz kıymetli paydaşlarımızla birlikte olmaktan onur duyacağız.

Selam ve Sağlık Dileklerimizle,

Türkiye Hemofili Derneği
Hemofili Dernekleri Federasyonu

ISBN 978-605-70919-3-2

Honourable Hemophilia Community;

Dear colleagues who are interested in haemophilia beyond the disease dimension, esteemed haemophilia families who live haemophilia in their families and bodies, respected members of our non-governmental organisations who wholeheartedly support haemophilia, distinguished representatives of the health authority, which is improving day by day with the support of our state in the treatment of haemophilia, valuable representatives of the haemophilia industry, in other words, we invite all our stakeholders who are with us on haemophilia to the 20th Turkey Haemophilia Congress.

Dear friends of haemophilia; the meetings, social and scientific activities on haemophilia held in our country in recent years have made a name for themselves in the world's leading scientific platforms and are closely followed. Undoubtedly, Turkey Haemophilia Congress is at the forefront of these.

This time again, hosted by the Hemophilia Association of Turkey and the Hemophilia Federation, with the participation of medical professionals, academicians, people with hereditary bleeding disorders and their relatives, health authorities and non-governmental organisations; we will hold the 20th International Hemophilia Congress of Turkey in Istanbul on 1-3 October 2023.

In the meetings that will bring together those who work on haemophilia and other bleeding-coagulation disorders and those who will benefit from these studies; in addition to current treatment approaches, treatment methods to be applied in the future will be discussed, social and legal problems of haemophilia patients will be discussed, and the applications to be made in actively organised sessions will leave permanent traces on the participants.

As always, we will be honoured to be together with you, our esteemed stakeholders, in this congress, where your participation will add strength to us and the entire Hemophilia community.

Greetings and Wishes for Health,

The Hemophilia Society of Türkiye
Federation of Hemophilia Associations

ISBN 978-605-70919-3-2

KONGRE EŞ BAŞKANLARI

Bülent ZÜLFİKAR - Kaan KAVAKLI

BİLİMSEL KOMİTE

Gülsüm Ak
Tahir Atik
Cihan Ay
A.Fatih Aydın
Semih Aydoğdu
Ergül Berber
G. Yesim Dargoud
Hayati Durmaz
Kaan Kavaklı
Berşan Kayıkçı
Ahmet Kılıç
Maria Elisa Mancuso
Fahri Ovalı
Margareth Ozelo
Glenn Pierce
Mehmet Can Uğur
Bülent Zülfikar

DÜZENLEME KOMİTESİ

MEDİKAL

Canan Albayrak
Elçil Kaya Biçer
Hülya Dalkılıç Bingöl
Kazım Çapacı
Tuğçe Poyraz İşleyen
Kaan Kavaklı
Gökhan Polat
Başak Koç Şenol
Selmin Şenol
Bülent Zülfikar

MULTİDİSİPLİNER

Mustafa Akyol
Aylin Arık
Fatma Bali
Ali Ekber Dağhan
Irmak Gümüştaş
Nursel Keklik
Levent Polat
Melike Tekinel
Ulaş Ünsal
Haluk Zülfikar

KONGRE SEKRETERLERİ

Hülya YETİŞENER
Elif YILDIZ

ISBN 978-605-70919-3-2

CONGRESS CO-CHAIRS

Bülent ZÜLFİKAR - Kaan KAVAKLI

SCIENTIFIC COMMITTEE

Gülsüm Ak
Tahir Atik
Cihan Ay
A.Fatih Aydın
Semih Aydoğdu
Ergül Berber
G. Yesim Dargoud
Hayati Durmaz
Kaan Kavaklı
Berşan Kayıkçı
Ahmet Kılıç
Maria Elisa Mancuso
Fahri Ovalı
Margareth Ozelo
Glenn Pierce
Mehmet Can Uğur
Bülent Zülfikar

ORGANISING COMMITTEE

MEDİCAL

Canan Albayrak
Elçil Kaya Biçer
Hülya Dalkılıç Bingöl
Kazım Çapacı
Tuğçe Poyraz İşleyen
Kaan Kavaklı
Gökhan Polat
Başak Koç Şenol
Selmin Şenol
Bülent Zülfikar

MULTIDISCIPLINARY

Mustafa Akyol
Aylin Arık
Fatma Bali
Ali Ekber Dağhan
Irmak Gümüştaş
Nursel Keklik
Levent Polat
Melike Tekinel
Ulaş Ünsal
Haluk Zülfikar

CONGRESS SECRETARIES

Hülya YETİŞENER
Elif YILDIZ

ISBN 978-605-70919-3-2

SÖZLÜ BİLDİRİLER

SS-001

Von Willebrand Hastalığında Genetik Tanı: Ara sonuçları

Başak Koç[1], Seda Kılıç Erciyas[2], Buğra Tunçer[2], Bülent Zülfikar[1], Seda Kılıç Erciyas[1]

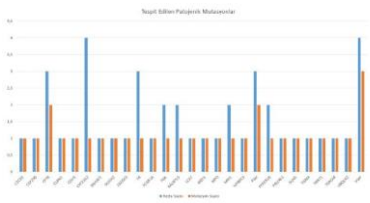
[1]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi
[2]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Kanser Genetiği Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Von Willebrand Faktörü, hemostazda önemli rolü olan bir glikopoteindir. Genetik varyasyonlar, Von Willebrand Faktörü plazma seviyesini ve işlevini etkileyerek hemostazın bozulmasına neden olur. Laboratuarlardaki farklılıklar nedeniyle tanı konması ve tiplendirmesinde güçlükler yaşanmaktadır. Bu çalışma, klinikte VWD Tip 2 olarak tanı almış veya laboratuar farklılıkları nedeniyle aynı hastalarda tiplendirmede farklılıklar olan Türk hastalardaki genetik varyasyonları ve bu varyasyonların hastaların klinik fenotiplerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18 hasta dahil edildi. Tüm hastalara ait demografik/klinik bilgiler, Kanama Değerlendirme Aracı skorları (Bleeding Assesment Tool- BAT) ve hastaların genetik incelemelerinin yapılması için kan örnekleri toplandı. Hastalara ait olan kan örneklerinden elde edilen DNA örnekleri Twist HC Exome Panel kullanılarak dizilendi.

Bulgular ve Sonuç: Hastalarda median yaş 21.5 yıl (range:5-54) olup 5'i erkek 13'ü kadın idi. Median BAT skoru 9 (7-21) idi. Bir hasta haricinde tüm hastalarda aile hikayesi mevcut idi. Analiz edilen hastalardan üçünde F8 genine ait bir mutasyona, dördünde VWF genine ait üç farklı mutasyona rastlandı. F8 mutasyonu saptanan kişiler VWF mutasyonuna sahip olan iki kişi aynı ailedendi. Hasta grubu içerisinde kanama ile bağlantısı olmayan ya da daha uzak olan genlerde C2CD3 geninde 1 mutasyon, CEP290 geninde 1 mutasyon, CFTR geninde 2 mutasyon, CLRN1 geninde 2 mutasyon, COLQ geninde 1 mutasyon, CYP21A2 geninde 1 mutasyon, DNAAF2 geninde 1 mutasyon, DUOX2 geninde 1 mutasyon, EXOSC3 geninde 1 mutasyon, FCGR1A geninde 1 mutasyon, FGA geninde 1 mutasyon, GALNTL5 geninde 1 mutasyon, LCAT geninde 1 mutasyon, MEFV geninde 1 mutasyon, MPO geninde 1 mutasyon, MRI1 geninde 1 mutasyon, MYBPC3 geninde 1 mutasyon, PAH geninde 2 mutasyon, PPP2R1B geninde 1 mutasyon, PRUNE1 geninde 1 mutasyon, SUN5 geninde 1 mutasyon, TGM4 geninde 1 mutasyon, TRNT1 geninde 1 mutasyon, TSPEAR geninde 1 mutasyon, UBQLN2 geninde 1 mutasyon tespit edildi. Hastaların değerlendirmeleri halen devam etmektedir.von Willebrand hastalığının tanısında halen güçlükler yaşanmaktadır. Tip 1 vWD'de genellikle yarar sağlamasa da özellikle Tip 2 VWD varyantından şüphelenilen bazı durumlarda genetik test yararlı olabililecektir. Bu çalışmaya göre, söz konusu F8 ve VWF mutasyonları çalışmaya dahil edilen 7 kişideki kanama bulgularının sebebini açıklamaktadır. Çalışmaya hasta alımı devam ediyor olduğundan, ilerleyen zamanda bulgular güncellenecek ve yeni veriler elde edilmeye devam edecektir.

Tespit edilen mutasyonlar



SS-002

Kalıtsal kanama bozukluğu tanısı alan adölesan ve genç erişkinlerde eklem sağlığı, fiziksel aktivite düzeyi, ağrı ve hareket korkusu arasındaki ilişki

Tuğçe POYRAZ İŞLEYEN[1], Ela TARAKCI[2]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul

[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlı Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul

Giriş ve Amaç: Kalıtsal Kanama Bozuklukları (KKB) kandaki pıhtılaşma faktörleri eksikliğinden kaynaklanan nadir hastalıklardır. Hemofili A, Hemofili B ve von Willebrand hastalığı prevelansı en fazla olan kanama bozukluklarıdır. KKB'de kas iskelet sistemi kanamaları sıkça gözlenen komplikasyonlardandır. Bu durum KKB'li bireylerde ağrı ve hareket korkusuna sebep olabilmekte ve bu durum fiziksel aktivite düzeyini etkileyebilmektedir. Bu çalışmada amacımız kalıtsal kanama bozukluğu olan adölesan ve genç erişkinlerde eklem sağlığı, fiziksel aktivite düzeyi, ağrı ve hareket korkusu ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 12-22 yaş arası 5'i kadın 22'si erkek olmak üzere toplam 27 KKB'li katılımcı dahil edildi. Katılımcıların demografik bilgileri hazırlanan demografik forma kaydedildi. Eklem sağlığı durumları "Hemofili Eklem Sağlığı Skoru" ile, fiziksel aktivite düzeyleri "Adölesanlarda Fiziksel Aktivite Ölçeği (PAQ-A)" ile, ağrı düzeyleri "Numerik Ağrı Skalası" ile, hareket korkuları ise "Tampa Kinezyofobi Ölçeği" ile değerlendirildi. İstatiksel analiz için SPSS 24.0 versiyonu kullanıldı ve parametreler arası ilişkiler incelendi.

Bulgular ve Sonuç: Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortalaması 18,7±2,8 yıldı ve %57,1'i hemofili A, %28,6'sı hemofili B ve %14,3'ü von Willebrand tanılıydı. Katılımcıların son 7 gündeki ağrı düzeyleri ortalamaları Numerik Ağrı Skalası'na göre 3,6 idi. En sık ağrı bildirilen eklem ayak bileği eklemiydi. Katılımcıların ağrıyla başa çıkmada en sık başvurdukları yöntemler %78,6 ile buz uygulaması ve %60,7 ile faktör replasmanıydı. KKB'li bireylerin fiziksel eklem sağlığı skorlarıyla hareket korkuları ve ağrı düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ($p>0,05$). Fiziksel aktivite düzeyleri ile hareket korkuları arasında yüksek kuvvette negatif yönde ilişki bulundu ($r= 0,50$; $p= 0,007$). Bunun yanı sıra ağrı seviyeleri ile hareket korkuları arasında da orta kuvvette ilişki gözlendi ($r= 0,37$; $p=0,05$). KKB'li bireylerde sık tutulan eklemler alt ekstremiteye ait olsa dahi hareket korkusu azaldığında fiziksel aktivite düzeyleri artabilir. Gelecek çalışmalara daha büyük örneklem grubu dahil edilmesi önerilmektedir.

SS-003

Pediatrik hemofilili hastalarda denge ve postüral salınımların incelenmesi

Tuğba GÖNEN[1], Serkan USGU[1], Yavuz YAKUT[1], Sinan AKBAYRAM[2]

[1]Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık BİlimleriFakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

Giriş ve Amaç: Hemofili, faktör VIII/IX eksikliği sonucu gelişen, hemartroz ve hematom ile kendini gösteren kanama bozukluğudur. Tekrarlayan eklem içi kanamalar nedeni ile hemofilik artropati gelişir. Hemofilik artropatide en sık tutulan eklemler diz, dirsek ve ayak bileğidir. Ağrı, hareket kısıtlılığı, atrofisi ve eklemde propriosepsiyon kaybı gelişir. Hemofili hastalarının tekrarlayan eklem/kas kanamaları sonucu azalan bir proprioseptif sisteme sahip olduğu, bu nedenle postural kontrol ve denge reaksiyonlarında değişiklik olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda; hemofili tanılı çocukların denge ve postüral salınımlarının incelenmesi, dominant-non dominant taraf arasında karşılaştırmaların yapılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Pediatrik Hematoloji kliniğinde Hemofili A ve Hemofili B tanılı faktör düzeyi %1 ve altı (ağır) olan sağ dominant 11 hemofili hastası (n=8 Hemofili A, n=3 Hemofili B) dahil edildi. Çalışmaya katılan çocukların ailelerinden yazılı onam alındı. Denge ve postüral salınım Microgate Gyko (Microgate, Bolzano, Italy) cihazı ile değerlendirildi. Gyko, vücut bölümüne yerleşip hareket analizi için kullanılan bir ölçüm cihazıdır. Gyko cihazı lumbosakral bölgeye yerleştirilerek cihaz ile yer arasındaki mesafe cm cinsinden programa girildi ve hastaların göz açık (GA) 60 sn, gözler kapalı (GK) 30 sn tek ayak üzerinde durmaları istendi. Postüral salınımları değerlendirirken salınımda elde edilen toplam yüzey alanına (cm2), anterior-posterior yönde ortalama uzaklığa (AP, cm) ve medial-lateral yönde ortalama uzaklığa (ML, cm) bakıldı. Dinamik denge değerlendirilmesinde Y denge testi kullanıldı. Y Denge testi Anterior- Posteromedial (PM) ve Posterolateral (PL) yönlü dengeyi değerlendirmektedir. Ölçümler bilateral olarak gerçekleştirildi.

Bulgular ve Sonuç: Yaş ortalaması 12,64± 3,26 yıl olan 11 hastanın postüral salınımlarına bakıldığında GA statik denge pozisyonunda sonuçlar iki ekstremitede benzerlik gösterdi ($p>0,05$). GK yapılan ölçümlerin sonucunda, non-dominant ekstremitede ML yönde salınımların daha fazla dengenin daha kötü olduğu belirlendi ($p<0,05$). Y Denge testi ile yapılan dinamik denge değerlendirmesinde non-dominant ekstremitede dinamik dengenin daha kötü olduğu ($p<0,05$), ve salınımların en çok posteromedial yönde bozulduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 1,2). Yapılan değerlendirmeler sonucunda gözler kapalı statik denge ve dinamik dengenin non dominant ekstremitede daha kötü olması visüel sistem devre dışı bırakıldığında propriosepsiyonun zayıf olduğu ekstremitede salınımların fazla olduğunu göstermektedir. Bu nedenle proprioseptif uyaranların artırıldığı bilateral denge eğitimlerinin rehabilitasyon programlarına dahil edilmesi önemlidir.

İlerleyen çalışmalarda hemofili tipi ve şiddetine göre yapılacak değerlendirmelere ve sağlıklı grup ile karşılaştırmalara ihtiyaç vardır.

Tablo1

Gyko Microgate Hareket Analizi Statik Denge	Sağ Ekstremite (X±SD)	Sol Ekstremite (X±SD)	z	p
Yüzey alanı (GA)	117,60±83,84	136,98±124,91	-0,445	0,657
AP (GA)	1,63±0,78	1,82±1,19	-0,089	0,929
ML (GA)	1,99±1,01	2,36±1,87	-0,267	0,79
Yüzey alanı (GK)	191,09±116,88	283,03±278,66	-0,711	0,477
AP (GK)	2,81±1,11	2,41±1,35	-0,978	0,328
ML (GK)	2,47±0,97	3,36±1,60	-2,045	**0,041***

Statik denge pozisyonunda postüral salınım değerlendirmelerinin sağ ve sol ekstremite ölçüm sonuçları

Tablo 2

Y Denge Testi	Sağ Ekstremite (X±SD)	Sol Ekstremite (X±SD)	z	p
Total Skor	68,01±6,30	66,44±8,04	-2,045	**0,041***
Anterior	69,20±9,46	69,22±8,46	-0,415	0,678
Posteromedial	69,52±6,83	67,47±10,69	-2,045	**0,041***
Posterolateral	65,33±10,72	62,66±11,41	-0,255	0,799

Y Denge Testi sağ ve sol ekstremite ölçüm sonuçları

SS-004

Hemofili Gen Tedavisi öncesinde yapılan tarama testlerinde AAV-Antikoru seroprevalansı: Türkiye Hemofili Gen Tedavisi Çalışma Grubu Sonuçları

Kaan Kavaklı[1], Can Balkan[1], Nihal Karadaş[1], Bülent Antmen[2], İlgen Şaşmaz[2], Fahri Şahin[3], Vahap Okan[4], Başak Koç[5], Bülent Zülfikar[5]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Acıbadem Üniversitesi Adana Hastanesi - Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi İç Hastalıkları - Hematoloji Bilim Dalı
[4]Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]İstanbul Universitesi Onkoloji Enstütüsü Hemofili Merkezi

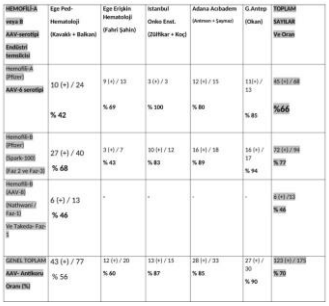
Giriş ve Amaç: Hemofili gen tedavisi 2022 ve 2023 yıllarında hem EMA hem FDA onaylarını alan AAV-bazlı in-vivo ve sellüler gen tedavisi tekniği ile önemli başarılar kazanmaktadır. Ülkemizde de 5 farklı hemofili merkezinde hemofilide gen tedavisi başarıyla sürdürülmektedir. Görüldüğü kadarıyla günümüzde en önemli sorun tarama testleri sırasında >%50 oranda AAV-Antikoru (+) yaşanması nedeniyle önemli ölçüde hasta gen tedavisinden arzu ettiği halde ve diğer yönlerden klinisyen tarafından uygun görüldüğü halde yararlanamamaktadır. Bu çalışmada son yıllarda farklı gen tedavileri sırasında yapılan AAV-antikor sero-prevalansı oranları geriye dönük olarak toplanarak ülke çapındaki seropozitivite oranları saptanmaya çalışıldı.

Gereç ve Yöntem: Ülkemizden beş merkez (Ege Çocuk Hematoloji, Ege Erişkin Hematoloji, Adana Acıbadem, İstanbul Onkoloji Enstitüsü ve Gaziantep Üniversitesi Erişkin Hematoloji) verileri toparlandı. Hemofili-A için Anti-AAV-6, Hemofili-B için Anti-Spark100 ve Anti – AAV-8 antikorları ilgili endüstrinin sentral laboratuvarlarında tarandı. AAV-5 antikorlarını taramak o konuda henüz gen tedavisi yapmak imkanı bulunamadığı için mümkün olmadı. Sonuçları anonim olarak kullanılan endüstri temsilcileri Hemofili-A için Pfizer/Sangamo ile Hemofili-B için Pfizer/Spark ve Takeda ve Prof. Amit Nathwani (UCL - London) idi. Testlerde herhangi bir standart olmayıp her biri sahibi olduğu firma tarafından denetlendi.

Bulgular ve Sonuç: Sonuçta Hemofili-A grubunda toplamda 68 hasta tarandı ve 45 (+) ile % 66 antikor pozitifliği saptandı. Hemofili-B grubunda ise toplamda 107 hasta taranarak 78 (+) ile % 73 antikor pozitifliği saptandı. Bütün hemofili grubu birlikte değerlendirildiğinde ise 175 hastanın tarandığı ve 123 (+) ile % 70 antikor pozitifliği dikkati çekti. Merkezlerin taradığı hasta sayısı ve merkez başına elde edilen seropozitiflik oranı Tablo-1'de gösterildi. AAV-seropositivitesinin çok heterojen olduğu ve en düşük sonuçların Ege bölgesinde elde edildiği (% 56-60) dikkati çekti. İstanbul-Adana ve Gaziantepte ise oranlar % 85-90 arasında yani anlamlı olarak yüksek bulundu.Sonuç olarak ülkemizde bugüne kadar yapılan gen tedavisi öncesi AAV-Antikoru testlerinde taranan hemofili hastalarının %70'i yani her 3 hemofili hastasından 2'si taramada bu sebeple elenmiştir. Ancak 1/3 oranındaki hemofili hastasına gen tedavisi uygulanma şansı yaratılabilmiştir. Bu durum batı ülkelerinde farklı AAV-serotiplerine bağlı olarak %30-50 arasında rapor edilmiştir.

Gen tedavisine başvuran hastaları önemli ölçüde dışarda bırakması nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bu konudaki çalışma Türk hemofili hastalarında ilk kez yapılmaktadır.

AAV-Virus Seroprevalansı Sonuçları



Hemofili -A ve B Gen Tedavisi Tarama Testlerinde AAV-Seroprevalansı Türkiye Sonuçları

SS-005

Hemlibra Türkiye gerçek yaşam verisi

Başak Koç[1], Sinan Akbayram[2], Kamuran Karaman[3], Özlem Tüfekçi[4], Bülent Antmen[5], İlgen Şaşmaz[6], Ahmet Faik Öner[3], Kaan Kavaklı[7], Ekrem Ünal[8], Hüseyin Tokgöz[9], Selin Aytaç[10], Alphan Küpesiz[11], Canan Albayrak[12], Ayşe Şimşek[13], Nurettin Okur[14], Bülent Zülfikar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi
[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojiji ve Onkolojisi BD
[3]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[5]Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[6]Çukurova Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[7]Ege Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[8]Erciyes Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[9]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[10]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[11]Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[12]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
[13]Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Onkolojisi ve Hematolojisi BD
[14]Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Onkolojisi ve Hematolojisi BD

Giriş ve Amaç: Subkutan uygulanan faktör VIII-mimetik tedaviler, hemofili A profilaksisinde rutin kullanıma girmiştir. Emicizumab etken maddeli Hemlibra ürününe ait klinik deneyimin artmasıyla beraber klinik çalışma dışı gerçek yaşam verileri tüm dünyada yayınlanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, ülkemizde de ruhsatlı emicizumaba ait gerçek yaşam verilerinin analizi ile Hemlibra ürününün Türk hastalardaki etkililik ve güvenlilik profilinin ortaya konulması ve de hemofili A tedavisindeki karşılanmamış ihtiyacın tespiti hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Türkiye genelinde 13 merkezden elde edilen en az bir doz emicizumab kullanmış 20 hastanın verisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, inhibitör durumları, önceki tedavileri, emicizumaba geçiş gerekçeleri ile emicizumab öncesi ve sonrası kanamaları kaydedilmiştir. Veri değerlendirme tarihi 31.08.2023, emicizumab maruziyet süresi medyan değeri 17.0 haftadır (1-136 hafta).

Bulgular ve Sonuç: Hastaların 3'ü infant (0-12 ay), 11'i 1-6 yaş, 4'ü 7-11 yaş aralığında, 1'i adolesan (12-18 yaş), 1'i erişkindir (>18 yaş). 8 hasta yüksek titreli (≥5 BU/mL), 1 hasta düşük titreli (<5 BU/mL) inhibitörlü iken 11 hasta inhibitör negatiftir. Emicizumab öncesi uygulanan tedaviler ile toplam 6 hastada hedef eklem gelişmiştir. 6 hastada kafa içi kanama hikayesi bulunurken bu hastalardan birinde kafa içi kanama nedenli epilepsi ve hafif düzeyde mental retardasyon şeklinde sekel bulunmaktadır. Hastaların tamamında emicizumaba geçişteki temel neden, damar yolu problemi nedeniyle intravenöz tedavilerin etkili şekilde uygulanamamasıdır. Aynı zamanda hastaların 3'ünde mevcut tedaviler ile yeterli etkinlik elde edilememiştir. Ciddi damar yolu problemi ve 3 hedef eklemi olan, mevcut tedavilerden yeterli fayda görmeyen 10 yaşında inhibitörlü bir hasta da emicizumab için uygun görülmüş; ancak tedaviye henüz başlanmadığından verisi analize dahil edilmemiştir. En az bir doz emicizumab kullanımı sonrası hastaların tamamında (N=20) sıfır spontan kanama; iki inhibitörsüz ve iki de inhibitörlü hastada ek tedavi gerektiren toplamda 5 travmatik kanama meydana gelmiştir. Emicizumab kullanımı esnasında ciddi yan etki gözlemlenmemiştir. Emicizumab ile %100 sıfır spontan kanama oranlarına ulaşılmıştır. Bu sonuç, benzer çalışma dizaynı ile en az bir doz emicizumab kullanmış hastalarda %87 sıfır spontan kanama oranlarının saptandığı (N=146, medyan takip süresi 56 hafta) Kanada Kayıt Sistemi verileri ile uyumludur. Etkili kanama kontrolünün standart profilaktik yöntemler ile sağlanamadığı hastalarda, intrakranial kanama gibi sekel bırakabilecek kanamaların ve hedef eklem gelişiminin önüne geçmek için Hemlibra tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır.

SS-006

Eklem içindeki kanın hangi kısımı kanın zararlı etkilerinden sorumludur? (Tavşanlarda diz ekleminde deneysel çalışma)

Tahsin Sami Çolak[1], Elcil Kaya Biçer[2], Levent Küçük[3], Başak Doğanavşargil[4], Murat Sezak[4], Semih Aydoğdu[2]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
[3]Medicana İnternational İzmir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Eklem içi kanamalar bağ yaralanması ve intraartiküler kırıklarda akut olarak oluşabildiği gibi hemofilik hastalardaki formuyla kronik olarak da görülür. Kan kaynaklı eklem hasarı sinoviyal dokuların ve eklem kıkırdağının ayrı ayrı yada birlikte etkilendiği bir dizi hücresel reaktif süreçten kaynaklanmaktadır. Tekrarlayan eklem içi kanamalarda kıkırdak yapım ve yıkım arasındaki döngünün, yıkımın daha baskın olduğu bir sürece dönüştüğü ve böylelikle kıkırdak hasarı geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca eklem içi kandaki demirin sinoviyal dokularda hemosiderin formunda birikmesiyle enflamatuvar yanıtın gelişmesine ve bu yolla sinoviyal doku hipertrofisine sebep olduğu varsayılmaktadır. Bu çalışmada, tekrarlayan eklem içi kanamalar sonucu oluşan kıkırdak hasarının potansiyel nedenlerin belirlenmesi ve diz ekleminde eklem içi serbest demir ve demirin şelasyonunun etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Diz eklemlerine enjekte edilen maddelere göre otuz beş Yeni Zelanda tavşanı rastgele beş gruba ayrıldı. Tavşanlardan alınan kanın plazma bölümü (grup I) ve hücresel bileşenleri (grup II), demir (ferrik hidroksit sükroz) (grup III), demir&şelatör (grup IV) ve sadece şelatör (deferoksamin mesilat)(Grup V) haftada üç kez 12 hafta boyunca sağ dizlerine enjekte edildi. Diğer dizleri kontrol grubu olarak atandı. Eklem yüzeyi, Colombo ve ark. oluşturduğu modifiye edilmiş sınıflandırma sistemine göre süperfisyal tabaka kaybına, fibrilasyona, fissüre, kondrosit düzensizliğine, kondrosit kaybına/nekrozuna, pannus oluşumuna, ülserasyon ve erozyon varlığına bakarak bulguların ciddiyetine göre histolojik olarak incelendi. Sinoviyal dokudaki değişiklikler ise Madhok ve ark. skorlama sistemine göre bulguların ciddiyetine göre değerlendirildi.

Tablo 1: Kıkırdağın ve artroz bulgularının histopatolojik değerlendirme kriterleri ve skorlama sistemi (Modifiye Colomboskoru). Maksimumskor 21(eniyisonuç 0, enkötüsonuç21)

Eklemkıkırdakbozukluğu	**Skorlar**		
	1	**2**	**3**
Süperfisyaltabakakaybı	Az	Orta	Belirgin
Fibrilasyon	Az	Orta	Yaygın
Fissür	Küçük	Orta	Büyük
Kondrositdezorganizasyonu	Az	Orta	Belirgin

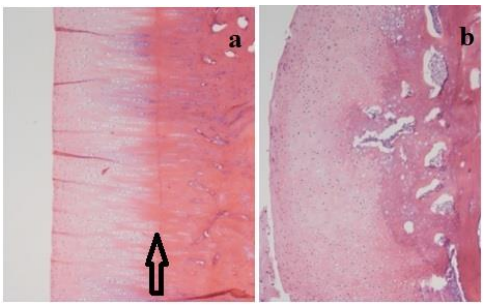
Kondrositkaybı/nekrozu	Az	Orta	Yaygın
Pannus	Küçükalanda	Belli alanda	Birçokalanda
Ülserasyon-erozyon	Küçük	Orta	Büyük

Tablo 2: Sinoviyal dokuların histopatolojik değerlendirme kriterleri ve skorlama sistemi (Madhok ve ark.)

Derece 0	Sinovyal hipertrofi ve yangısa lreaksiyon yok.
Derece I	Hafif sinovyal proliferasyon mevcut, belirgin yangı izlenmiyor. Hemosiderinle yüklü seyrek makrofajlar dikkat içekiyor. Sinovyal tabakakalınlığı 10 hücre sırasından az
Derece II	Sinovyalproliferasyonbelirginveyapapillersinovyalhiperplaziizleniyor. Kroniklenfoplazmasiterhucrelerlekarakterlisinovitmevcut. Hemosiderinleyüklümakrofajlaryoğun. Sinovyaltabakakalınlığı 10 hücredenaz
Derece III	Belirginsinovitvesinovyalproliferasyonmevcut. Geniştabakalaryapmışyoğunhemosiderinleyüklümakrofajtopluluklarigözleniyor .Sinovyaltabakakalınlığı 10 hucresırasınıgeçiyor

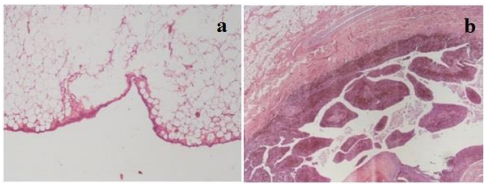
Bulgular ve Sonuç: Kıkırdak ve sinoviyal anormallik skorları tüm çalışma gruplarında kendi kontrolleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti($p < 0.0001$). Grup I ve V'in kıkırdak skorları, grup III ve IV'e göre anlamlı olarak düşüktü(grup I için $p=0,002$ grup V için $p = 0.003$). Grup I'in sinoviyal anormallik skoru grup III ve IV'e göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.001$); ve grup V de yine , grup III ve IV'ten skor olarak daha düşüktü(sırasıyla $p = 0.003$ ve $p = 0.001$). Bu çalışmada test edilen tüm maddeler kıkırdak ve sinoviyal dokularda belirli bir miktarda hasara neden olmuştur. Hem demir hem de demir&şelatör kanın plazma bileşeni ve sadece şelatör ile karşılaştırıldığında kıkırdakta daha fazla hasara neden olduğu ve daha ileri sinovyal değişikliklere yol açmıştır. Demirin ve demir&şelatatörlerin skorlarının benzer bulunması şelasyonun demirin zararlı etkilerini antagonize etmekte yetersiz kaldığını göstermektedir.

mikroskopi görüntüsü 1



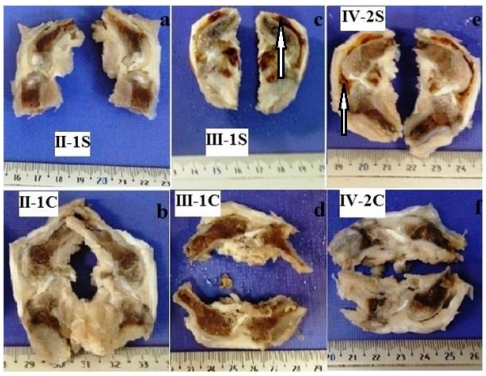
Şekil 2a: Normal görünümde eklem kıkırdağı kondrositleri kolumnar düzenlenme mevcut nekroz yok kontrdosit kaybı yok eklem kıkırdak yüzeyi düzgün tidemark izleniyor. Şekil 2b: Kondrosit dezorganizasyonu ve yüzeyel doku kaybı tidemark silinmiş.

mikroskopi görüntüsü 2



Şekil 3a : Derece 0 (Sinovyal hipertrofi veya yangısal reaksiyon yok). Şekil 3b: Derece III (Belirgin sinovit ve sinovyal proliferasyon mevcut. Geniş tabakalar yapmış yoğun hemosiderinle yüklü makrofaj topluluklari gözleniyor Sinovyal tabaka kalınlığı 10 hücre sırasını geçiyor)

makroskopi görüntüsü



Şekil 1(a,b): Grup II'deki (kanın hücresel komponentinin verildiği grup) 1 numaralı tavşanın çalışma ve kontrol dizlerinin sagital plandaki makroskopik görünümü. Kahverengi pigmentasyonlar görülmüyor. Şekil 1(c,d): Grup III'deki (demir verilen grup) 1 numaralı tavşanın çalışma ve kontrol dizlerinin sagital plandaki makroskopik görünümü. Çalışma yapılan dizde kahverengi pigmentasyonlar siyah ok ile görülüyor. Şekil 1(e,f): Grup IV'deki (demir+şelatör verilen grup) 2 numaralı tavşanın çalışma ve kontrol dizlerinin sagital plandaki makroskopik görünümü. Çalışma yapılan dizde kahverengi pigmentasyonlar siyah ok ile görülüyor.

Tablo 3: Eklem kıkırdağı değişikliklerini gösteren Modifiye Colombo skorları ve sinovyal değişikliklerin histolojik derecelendirmesi

	Eklem kıkırdak değişiklikleri		**Sinovial değişiklikler**	
	Median (min – max)		Median (min – max)	
Gruplar	**Çalışma grubu§**	**Kontrol grubu**	**Çalışma grubu¥**	**Kontrol grubu**
I (Plasma Bileşen)	2 (1 – 4)	0	1 (1 – 2)	0
II(Hücresel Bileşen)	4.5 (3-7)	0 (0 – 1)	2 (1 – 3)	0
III (Demir)	8 (5-15)	0(0-2)	3(2-3)	0
IV (Demir&Şelatör)	8(6-17)	1(0-2)	3(3-3)	0
V (Şelatör)	3(1-5)	0	1.5 (0-3)	0
P değeri	**<0.001***		**<0.001***	

*İstatistiksel olarak anlamlı;§ Post hoc analiz: I ve III p = 0.002, I ve IV p = 0.002, III ve V p = 0.003, IV ve V p = 0.003; ¥ Post hoc analiz: I ve III p = 0.001, I ve IV p = 0.001, II ve III p=0.004, II ve IV p = 0.004, III ve V p = 0.003, IV ve V gruplar p = 0.001

ORAL PRESENTATIONS

OP-001

Advanced Molecular Analysis in Hemophilia in a Single Step: Next Generation Sequencing (NGS) and Copy Number Variation (CNV) Analysis

Enise Avci Durmusalioglu[1], Basak Durmus Ozen[1], Esra Isik[1], Nihal Karadas[2], Kaan Kavakli[2], Melike Sezgin Evim[3], Adalet Meral Güneş[3], Funda Tayfun Küpesiz[4], Alphan Kupesiz[4], Fahri Sahin[5], Tahir Atik[1]

[1]Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Genetics, Izmir
[2]Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Izmir
[3]Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Bursa
[4]Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Antalya
[5]Ege University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Izmir

Introduction and purpose: Pathogenic variants in the F8 gene causing Hemophilia A arise through various mechanisms such as single nucleotide variants, inversions, deletions, and duplications. Despite various testing strategies, the causative variant remains elusive in 3-5% of cases. NGS and NGS-based CNV analysis enable both sequence analysis of multiple genes and the identification of intragenic CNVs like deletions/duplications. This study assesses the efficacy of a coagulopathy panel which uses NGS and NGS-based CNV analysis for Hemophilia A patients undetermined molecular etiology following intron 22, intron 1 inversion analyses, and F8 gene sequencing.

Materials and Methods: Between March 2018 and October 2021, at Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Genetics, 579 patients were examined for Hemophilia A diagnosis using intron 22, intron 1 inversion analyses, and/or F8 gene sequencing. Of these, 27 with undetermined molecular etiologies underwent further analysis with a coagulopathy panel of 57 genes using NGS and NGS-based CNV analysis. Results of these patients were evaluated.

Results and Conclusion: Of the 27 patients, 19 had severe, 6 moderate, and 2 mild hemophilia. The NGS-based CNV analysis identified 8 distinct deletions (exons: 1, 2-9, 7-13, 11-12, 12, 14, 15-22, 26) and 2 duplications (exons: 15, 15-25) in the F8 gene across 11 patients. Biallelic pathogenic variants in the VWF gene, responsible for von Willebrand disease, were found in 6 patients. A homozygous likely pathogenic variant was detected in the LMAN1 gene, related to combined Factor V and VIII deficiency, in one patient. In another patient with severe hemophilia, a hemizygous deep intronic variant (c.1010-13T>A) in the F8 gene was identified, but 8 patients had no disease-causing variant. The molecular etiology of 19 of 27 patients (70%) was elucidated. In conclusion, the targeted gene panel, using NGS and NGS-based CNV analysis, optimizes the diagnostic process for hemophilia A, both in terms of speed and cost. This approach can be used to revise the genetic diagnosis algorithm of hemophilia A and the molecular analysis of F8 sequencing, deletion/duplication analysis, and diseases in differential diagnosis can be performed in a single step.

OP-002

The Assessment of Joint Health in Children Diagnosed with Hemophilia on Prophylactic or On-Demand Treatment

Buse Günyel[1], Mesut Bulakçı[2], Gamze Başkent[1], Serap Karaman[3], Ayşegül Ünüvar[3]

[1]Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Istanbul, Türkiye
[2]Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Radiology, Istanbul, Türkiye
[3]Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Istanbul, Türkiye

Introduction and purpose: The main principle of treatment in hemophilia is to prevent joint damage by preventing bleeding with regular factor replacement, especially in patients with heavy bleeding phenotype. Therefore, evaluation for the development of hemophilic arthropathy is the mainstay of the follow-up. Our aims in our study are to investigate joint health and overall health with physical examination, radiological imaging and scoring systems, to determine subclinical arthropathy findings and differences in patients who received prophylactic or on-demand treatment.

Materials and Methods: In our single-center, cross-sectional study; 39 children with hemophilia who were older than 4 years and followed up regularly in our center were evaluated. Concurrent joint health assessments with "Hemophilia Joint Health Score (HJHS)" and "Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US)", which are routinely used in the clinical follow-up of patients with hemophilia to evaluate the development of hemophilic arthropathy at an early stage and simultaneous health-related quality of life scales (EQ-5D-3L, EQ-VAS, Haemo-QoL/ Haem-A-QoL) were done.

Results and Conclusion: The lifetime bleeding and annual joint bleeding rates of the patients were correlated with the HEAD-US score. But, HJHS and HEAD-US scores were not correlated at the patient level whereas negligible positive correlation was found at the joint level. HEAD-US scores varied with the severity of hemophilia. The HEAD-US score of patients with severe hemophilia was found to be higher than those with mild hemophilia. Health-related quality of life scales did not change with the severity of hemophilia, nor was it correlated with HEAD-US and HJHS. In conclusion, it is important to evaluate the HEAD-US and HJHS scores together, since the correlation is weak. In terms of the development of hemophilic arthropathy in childhood, the group that needs to be focused the most is patients with severe hemophilia. Even subclinical arthropathy was not detected in patients with mild hemophilia, no difference was found between mild, moderate and severe hemophilias in terms of health-related quality of life scales. Therefore, although the severity of hemophilia and joint scores of patients may vary, mild and moderate hemophilia should not be ignored when the health is evaluated as a whole.

OP-003

Chemical Synovectomy Treatment Protocol with Rifampicin in Hemophilia Patients

Mehmet Can Ugur[1], Semih Aydogdu[2], Elcil Kaya Biçer[2], Can Balkan[3], Kaan Kavaklı[3]

[1]Izmir Bakircay University Ciğli Education and Training Hospital, Hematology
[2]Ege University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology
[3]Ege University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Department of Hematology

Introduction and purpose: Rifampicin is effective in causing fibrosis and sclerosis due to its proteolytic and antifibrinolytic effects and it has the potential to be an important option. With this treatment protocol, it is aimed to provide an option for hemophilia patients with synovitis with intra-articular Rifampicin.

Materials and Methods: Rifampicin 3 ml amp 250 mg (with 3-5 ml Lidocaine) for ankle and elbow joints and Rifampicin 6 ml 500 mg (with 7-10 ml Lidocaine) for knee joint will be administered into the joint. Repeated intra-articular injections were continued at 2-week intervals until treatment response was obtained. Treatment response was assessed 1 month after the first injection or after at least 2 injections.Treatment response: Reduction in joint pain (with EQ-5D index and VAS scores), improvement in joint functions, regression in synovitis (improvement in HJHS and HEAD-US scores)

Results and Conclusion: An inhibitor-negative severe type of hemophilia A patient, 41 years old, presented with recurrent bleeding in the right elbow. He has been receiving tertiary prophylaxis. It was decided to apply Rifampicin for the joint for the right elbow. Pre-procedural examination of the right elbow revealed 20 degrees of flexion, 30 degrees of extension loss, joint swelling and pain. The HJHS score for a single joint was 9. A score of 60 was determined on the visual analog scale for quality of life. A total of 4 doses of 250 mg rifampicin were administered to the patient in 2-week periods as stated in the protocol. 2 days after the fourth injection, the patient applied to an external center with the complaint of jaundice in the eyes. Total bilirubin was found to be 4.9 mg/dl, abdominal ultrasonography was seen as normal. It was evaluated as rifampicin-associated toxic hepatitis. Liver function tests were followed closely and the biochemistry values regressed to the normal ranges. In the 3rd month follow-up of the patient, the joint movement limitation continued, but the pain completely disappeared. There was no bleeding for 3 days after the last injection. The HJHS score of 7 was calculated for the right elbow. VAS had increased to 90 points.

OP-004

Pharmacokinetics of factor IX with one-stage and chromogenic assay in Hemophilia B and clinical outcome

Bulent Zulfikar[1], Basak Koc[1], Fatih Aydın[2]

[1]Istanbul University , Oncology Institute , Hereditary Bleeding Disorders Unit
[2]Istanbul University , Istanbul Medical Faculty , Department of Medical Biochemistry

Introduction and purpose: The dose requirement of coagulation factor IX (FIX) for prophylactic treatment in hemophilia B (HB) varies between patients. This may be due to interindividual variance in the pharmacokinetics (PK) of FIX in addition to that in clinical state of the patient. Plasma level of FIX may not reflect clinical outcome. The aim is the study to investigate PK data and its reflection on clinical results, since the amount of FIX transferred to the extravascular area is not known.

Materials and Methods: Nine HB patients were evaluated. Their demographics, prophylaxis and annual bleeding rate were recorded. To measure PK, after 72-96 hours wash-out period blood sample were taken before infusion and at 15 and 30 min and 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, 96 and 120. Hours. FIX was given at the dose of 50±10IU/kg.

Results and Conclusion: Median age was 13 years old (range: 2-49). Six were severe, 1 was moderateley severe (#6) and 2 were moderate (#5, 9) HB. The patients were under prophylaxis. Only one patient was under on demand treatment and PK was performed before total hip arthroplasty. PK results were given at Table1. In 3 pediatric HB patients (#1, 2, 4) one sample had clot and cold not be measured. In most patients chromogenic assay results were lower than one-stage. Four patients (#1, 2, 4, 6) were using recombinant FIX and 5 (#3, 5, 7, 8, 9) were plasma derived FIX. Median ABR was 1 (range:0-13).The studies of FIX concentrates, it became clear that the volume distribution area for FIX is very large and it has been shown that about 40% of infused FIX distributes in the lymph or binds to collagen type IV in the sub-endothelial area. In our study, although we had small cohort for the mid-term analysis, all severe patients had >1% FIX activitiy on day 5 with one-stage assay and their median ABR was 1 (range: 0-3). After these results one patient's (#3) prophylactic regimen was changed and he had no bleeding after dose frequency changing.

PK results of HB patients



OP-005

Desmopressin trial in von Willebrand disease

Basak Koc[1], Bulent Zulfikar[1]

[1]Istanbul University Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit

Introduction and purpose: von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder known in humans. Treatment includes adjunctive therapies, such as tranexamic acid, and therapies that directly increase the levels of VWF, such as desmopressin and VWF concentrates. Accurate and timely diagnosis and treatment present numerous challenges. In the present study, desmopressin (DDAVP) trial was performed to determine therapy to the Type 1 and type 2 patients with vWD.

Materials and Methods: Thirteen patients (10 type 1 and 3 type 2) were included. Desmopressin trials performed with intravenous desmopressin and it is given as 0.3 mg/kg, with a maximum dose of 20 mg. VWF antigen (vWF:Ag), VWF activity (vWF:Ricof), and Factor VIII (FVIII) activity levels determined immediately before administration of desmopressin, ;30-60 min after administration of desmopressin, and ; and 4 h postadministration. An increase of at least 2 times the baseline VWF level and the ability to achieve both VWF and FVIII levels of %50 were required to consider the patient responsive to desmopressin.

Results and Conclusion: Desmopressin trial was performed to 13 patients with vWD. Ten were female and 3 were male. Nine patients were responsive and 4 patients were not responsive (#1,7,9,10). The results were shown in Table 1. Although 13 patients were responsive 3 had serious adverse reaction . Two of them had tachycardia, flushing and headach about 24 hours, one had headach and hypotension. All unresponsive patients had type 1 vWD. Six patients had normal factor levels on the day of test however they were diagnosed as vWD.DDAVP responsiveness may vary over patients. Our findings are limited by our limited number of patients. Patients who had adverse events and unresponsive to the DDAVP trial had factor replasman theraphy and others were decided to receive DDAVP. The challenge of our study was laboratory resuts. Six patients had normal factor levels however they were diagnosed as vWD before. The most important issue is to find accredited laboratory for diagnosis and follow-up. In conclusion, most of the patients were responsive to DDAVP and DDAVP should be use as primary treatment under cautious who are responsive.

Table1: Results of DDAVP trial

OP-006

What is the Effect of Bevacizumab on Cartilage and Synovium in a Rabbit Model of Hemophilic Arthropathy?

Lezgin Mert[1], Bilge Bilgiç[3], Başak Koç[2], Bülent Zülfikar[2], Hayati Durmaz[1], Gokhan Polat[1]

[1]Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology
[2]Istanbul University, Oncology Institute, Department of Pediatric Hematology-Oncology
[3]Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pathology

Introduction and purpose: Recurrent bleeding into joints causes a vicious cycle of synovitis-haemarthrosis-synovitis and can result in the development of one or more target joints and subsequent degenerative joint disease. In the present study, we aimed to eliminate neoangiogenesis, which causes a vicious cycle in hemophilia and prevent secondary damage to the synovium and cartilage tissue caused by hemarthrosis. In this context, we aimed to investigate the effects of intra-articular bevacizumab administration on cartilage and synovium in targeted therapy for hemophilia.

Materials and Methods: 25 New Zealand rabbits (4 control, 21 Hemophilia model) were divided into four groups to form the hemophilia model. In the mild arthropathy group, bevacizumab was injected into the right knee once every two weeks. Bevacizumab was injected into the right knee of one of the severe arthropathy groups once every two weeks for 16 weeks, and intra-articular Bevacizumab injections were administered to the right knees of the other group of severe arthropathy once every two weeks after the eighth week. An equal volüme of 0.9% saline was injected into the left knee of all arthropathy groups. For exploring the efficacy of bevacizumab, macroscopic, microscopic, MRI and immunohistochemical evaluations were performed.

Results and Conclusion: In the severe arthropathy group, discolouration due to hemosiderin deposition in the cartilage and synovium was higher than in the mild arthropathy group. There was a significant difference between the BA group and the SA group for 16 weeks in the severe arthropathy ($p = 0.016$). The macroscopic joint diameter was significantly lower in the treated group than in the control group. In severe arthropathy groups, intra-articular bevacizumab applied knee joint diameter was found to be lower than the contralateral knee, additionally cartilage damage and the scores indicating synovial damage was lower in the group that received intra-articular bevacizumab treatment from the beginning. This experimental study investigated whether intraarticular administration of bevacizumab had a protective effect on the synovium and cartilage from the macroscopic, histologic, radiologic, and immunohistochemical aspects in a rabbit hemophilia model. Intraarticular administration of bevacizumab reduces damage to cartilage and synovium in the knee joints of rabbits when treatment is started earlier during progression to severe hemophilia.

An overview of the study design is shown. The distribution of intra-articular bevacizumab is shown with black bars and autologous blood injections are shown with a red bar, by weeks and groups. Further, the timing of MRI and euthanization is shown.

MR

Patology

POSTER BİLDİRİ & POSTER PRESENTATION

PS-001

Hemartroz Bulgusu olan Hemofili Taşıyıcısı Hemofili Annesi

Davut Albayrak[1], Canan Albayrak[2]

[1]Medicalpark samsun hastanesi
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk hematoloji ve onkoloji BD.

Giriş ve Amaç: Hemofili taşıyıcılarının üçte birinde faktör düzeyi düşüktür (<%40-50). Hemofili taşıyıcılarında hemartroz görülme ihtimali %4-19 olarak bildirilmiştir, subklinik kanamalar daha fazla olabilir. Ağır hemofili A olan hastalar düzenli koruyucu faktör kullanarak, hayatlarını kanamasız ve sakatlık olmadan yaşayabiliyorlar. Burada koruyucu taban düzey %1 olarak seçiliyor. Orta ve hafif faktör eksiklikleri kanama ve operasyon dönemlerinde faktör kullanıyorlar. Taşıyıcı anne ve kız kardeşler normal faktör seviyelerine sahip olabildikleri gibi hafif hemofili düzeyinde faktör seviyelerine de sahip olabiliyorlar. Ağır hemofili A lı hastalar çocuk hematoloji uzmanlarınca takip edilirken anneleri ile de görüşülüyor. Onların çocukları hakkında bilgilendirilirken kendilerinin kanama geçirme ihtimallerinin de olabileceği konusunda bilgilendirilmeleri gerekiyor. Burada hemofil taşıyıcı bir annenin hemartroz geçirme öyküsünü sunuyoruz.

Gereç ve Yöntem: Ağır hemofili A tanısıyla izlenen 14 yaşındaki hastanın ailesinde hemofili öyküsü yoktu. Genetik mutasyonu çalışıldı. Faktör 8 geninde ekson 12 delesyonu tespit edildi. Annesi 40 yaşında idi, faktör 8 seviyesi %33 bulundu. Faktör 8 geninde ekson 12 delesyonu tespit edilen ve hemofili taşıyıcısı tanısı konulan annenin adet kanamalarının fazla olduğu öğrenildi. Son 10 yıldır eklemlerinde zaman zaman olan ağrı ve şişlikler için romatoid artrit tanısıyla izlendiği, buna yönelik çeşitli ilaçlar kullandığı, annesinin beş yıl önce vefat ettiği ve romatoid artrit tanısı olduğu öğrenildi.

Bulgular ve Sonuç: Hemofili taşıyıcısı Anne, diz şişliği ile doktora başvurmuş. Öyküsünde 15 gün önce bahçe işleri sonrası sağ diz ekleminde şişlik ve ağrı olduğuş yürümesini engellediği öğrenildi. Şişliğin geçmemesi üzerine çekilen eklem ultrasonografisinde hemartoz tespit edildi. Hastada hematartroz resorbe olma yolunda olduğundan istirahat önerildi. Şişlik daha sonra kayboldu. Hastanın daha önceki diz ağrılarının da farkedilmeyen eklem kanamalarına bağlı olabileceği için, diz ağrılarında eklem usg yaptırması ve dizlerini koruması önerildi.Hemofilili çocukların taşıyıcı olan annelerinden lyon etkisi (inaktif olan X genlerinin dengeli dağılmaması) ile faktör 8 i düşük olanları hemartroz, uzun adet gibi kanamalar geçirme riskler konusunda aydınlatılmalıdır. Ayrıca büyük operasyonlarını hematoloji uzmanına ulaşabilecekleri bir merkezde aptırmaları önerelibilir.

PS-002

HEMOFİLİ A TANILI HASTADA JÜVENİL İDİOPATİK ATRİT

NURETTİN OKUR[1]

[1]DİYARBAKIR ÇOCUK HASTALIKLARI HASTANESİ

Giriş ve Amaç: Hemofili A nedeniyle takip edilen hasta yaklaşık 2 hafta devam eden her iki ayak bileğinde şişlik ve ağrı şikayeti ile başvurdu. Ağır hemofili a nedeni ile takip edilmekte olup haftanın 3 günü düzenli proflaksi aldığı öğrenildi. Hasta bu süre zarfında doktora başvurmadan kendince faktör tedavisine devam etmiş. Hastanın fizik muayenesinde her iki ayak bileğinde kızarıklı, ödem, hareket kısıklığı ve ısı artışı mevcut idi. hastanın tetkiklerinde PT ve aPTT değerleri normal ve akut faz reaktanlarının çok yüksek olduğu görüldü. Çekilen ultrasonografide her iki ayak bileğinde elkem sıvısında minimal artış görüldü.Hastaya septik atrit olabileceği düşünülerek geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Hastanın inhibitörü negatif saptandı. Yaklaşık bir hafta antibiyotik tedavisine rağmen semptomlarda gerileme gözlenmedi.

Gereç ve Yöntem: Hemofili A nedeniyle takip edilen hasta yaklaşık 2 hafta devam eden her iki ayak bileğinde şişlik ve ağrı şikayeti ile başvurdu. Ağır hemofili a nedeni ile takip edilmekte olup haftanın 3 günü düzenli proflaksi aldığı öğrenildi. Hasta bu süre zarfında doktora başvurmadan kendince faktör tedavisine devam etmiş. Hastanın fizik muayenesinde her iki ayak bileğinde kızarıklı, ödem, hareket kısıklığı ve ısı artışı mevcut idi. hastanın tetkiklerinde PT ve aPTT değerleri normal ve akut faz reaktanlarının çok yüksek olduğu görüldü. Çekilen ultrasonografide her iki ayak bileğinde elkem sıvısında minimal artış görüldü.Hastaya septik atrit olabileceği düşünülerek geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Hastanın inhibitörü negatif saptandı. Yaklaşık 10 gün antibiyotik tedavisine rağmen semptomlarda gerileme gözlenmedi. Hastadan septik açısından ortopedi görüşü istendi ve MR çekme sansımız olmadığından tomografi çekildi.Ortopedi tarafından septik atrit düşünülmedi. Reaktif atrit olabileceği düşünülerek hastaya antiinflamatuvar dozda iboprofen başlandı. Semptomların gerilememesi üzerine romatolojik tetkikler istendi ve romatoloji görüşü alındı. Romatoloji tarafından hastaya JİA tanısı konularak methotreksat ve sterid tedavisine başlandı. Hasta kısa sürede klinik ve labaratuvar olarak düzeldi. hasta taburcu edildi. Hematoloji ve romatoloji tarından halen takip edilmektedir.

Bulgular ve Sonuç: Hemofili hastalarında ensık görülen komplikasyon eklemler ile ilgili olmaktadır. Hemofili hastalarında eklem ile şikayetlerde ilk akla gelmesi gereken eklem içi kanmalardır. Hastamızda kanama ekarte edildikten sonra atrit ayırıcı tanısı yapılmıştır. Hemofilik atropati ile JİA ayrıcı tanıda yer almaktadır.Literatürde hemofili ve JİA birlikteliği daha önce bildirilmemiştir. Bu nedenle nadir birum olması nedeniyle vaka sunuluştur.

PS-003

Konjenital faktör X eksikliği ve başarılı geçen gebelik süreci

Serhat SAYIN[1], Aybike PEKİN[2], Rafiye ÇİFTÇİLER[1], Mehmet DAĞLI[1]

[1]Selçuk üniversitesi tıp fakültesi hematoloji kliniği
[2]Selçuk üniversitesi tıp fakültesi kadın hastalıkları kliniği

Giriş ve Amaç: Konjenital faktör X eksikliği nadir görülen kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğudur. Bu bozukluğu olan kadınlarda gebelikler genellikle düşük, erken doğum ve gebelik sırasında ve peripartum dönemde kanama oluşabilmektedir. Faktör X eksikliği olan kadınlarda sınırlı sayıda başarılı gebelik bildirilmiştir. Biz bu yazımızda konjenital faktör X eksikliği ile takip ettiğimiz bir vakanın gebelik ve komplikasyonsuz geçen doğum sürecini paylaşmak istedik.

Gereç ve Yöntem: 30 yaşında kadın hasta yaklaşık 6 yıldır kliniğimizce faktör X eksikliği ile takiplidir. Sık sık minör kanamaları (menoraji, diş eti kanaması, burun kanaması) olması nedeni ile haftada bir 4 koagülasyon faktör konsantresi (II,VII,IX,X) ile profilaksi alıyor. Araya giren kanama durumlarında yine 4 koagülasyon faktör konsantresi veya taze donmuş plazma verildi. Tanı anındaki tetkik sonuçları aşağıdaki tabloda belirtildi (Tablo 1). Hiç doğum yapmamış hasta pozitif gebelik testi ile başvurusunda faktör konsantresi araya giren kanama öyküsü olduğundan 6 günde bir verildi. Gebelik süresince perinatoloji ve obstetrik kliniğince takibi yapıldı ve genetik test yapılması önerildi. Ancak hasta kabul etmedi. Gebelik takiplerinde herhangi bir komplikasyon ya da olumsuz bir durum gelişmedi. Sezaryen planlanan hastaya 39. Gebelik haftasında operasyon öncesi 4 koagülasyon faktör konsantresi verilerek INR normalizasyonu sağlandı. Perioperatif ve intraoperatif total 10-15 ml/kg dozdan taze donmuş plazma verildi. Operasyon komplikasyonsuz gelişti. Bebek sağlıklı dünyaya geldi ve tetkikleri normaldi. Postoperatif ilk 3 gün her gün 4 koagülasyon faktör konsantresi verildi. Preoperatif ve postoperatif koagülasyon ve hemogram parametreleri aşağıdaki tabloda verildi (Tablo 2).

Tablo 1.

	PT (sn)	aPTT (sn)	Karışım test ile PT (sn)	Karışım test ile aPTT (sn)	Faktör II (%)	Faktör VII (%)	Faktör IX (%)	Faktör X (%)	vWF (%)
Normal aralık	10-14	25-40	10-14	25-40	50-150	50-150	50-150	50-150	60-150
Tanıda test sonucu	**64**	**76**	12	25	88	53	110	**1**	132

Tanı anındaki tetkik sonuçları

Tablo 2.

	Preoperatif	Postoperatif 1. gün	Postoperatif 2. gün	Postoperatif 3. gün
Hgb	10.5 gr/dl	9 gr/dl	10.3 gr/dl	11 gr/dl
Plt	100 $X10^9$	$99X10^9$	110 $X10^9$	111 $X10^9$
PT	9 sn	10 sn	11 sn	12 sn
aPTT	30 sn	28 sn	30 sn	32 sn

Preoperatif ve postoperatif koagülasyon ve hemogram parametreleri

Bulgular ve Sonuç: Faktör X (Stuart–Prower Faktör), trombüs oluşumuna giden ortak yolakda ilk enzim olarak rol oynar. K vitaminine bağımlı, karaciğer tarafından üretilen bir serin proteazdır. 13. kromozom (13q34) üzerinde bulunur ve eksikliği kalıtsal veya edinsel olabilir. Otozomal resesif geçiş gösterir ve yaklaşık insidansı 1/1.000.000 dir. Faktör X eksikliğinin teşhisinden genellikle hem PT hem de aPTT anormal olduğunda şüphelenilir ve normal plazma ile 1:1 karışımla düzeltilir. Tedavi ve cerrahi için hedeflenen seviye iyi belirlenmemiştir. Faktör düzeyi normalin %10-%40 'ı olan hastalar hemostaz için yeterli kabul edilmiştir. Biz olgumuzda hastanemizde çalışılmadığı için çok sık faktör düzeyi bakamadık.Sonuç olarak konjenital faktör X eksikliği olan, sezaryen planlanan ve multidisipliner takibi yapılan hastamızın başarılı yürütülen gebelik ve doğum sürecini paylaşmak istedik.

PS-004

Hemofili hastası çocukların annelerinin tedavi ve bakım sürecine ilişkin deneyimleri

Hamide Nur ÇEVİK ÖZDEMİR[1], Nuri YURTDAŞ[2], İbrahim EKER[3], Selmin ŞENOL[4]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Giriş ve Amaç: Hemofili hastası çocukların ebeveynleri için tedavi ve bakım karmaşık bir süreçtir. Genellikle anneler birincil bakım vericiler olarak bu süreçte aktif rol alırlar. Bu çalışmanın amacı, hemofili hastası çocuğu olan annelerin tedavi ve bakım sürecini nasıl deneyimlediklerini ortaya koymaktı.

Gereç ve Yöntem: Bu nitel çalışmada, tanımlayıcı fenomenolojik yaklaşım kullanıldı. Araştırmanın örneklemini hemofili hastası çocuğu olan dokuz anne oluşturdu. Veriler, online görüşmeler üzerinden tanıtıcı bilgi formu ve yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak elde edildi. Annelerle yapılan derinlemesine görüşmelerin transkriptleri aynen yazıya geçirildi ve MAXQDA 2022 nitel yazılımı kullanılarak kodlandı. Veriler Colaizzi'nin yedi aşamalı yöntemiyle analiz edildi.

Bulgular ve Sonuç: Anneler, çocuklarının tedavisiyle ilgili olarak duygusal zorluklar yaşadıklarını belirtti. Özellikle tekrarlayan kan alma işlemine tanık olmak anneler için oldukça zordu. Bazı anneler self infüzyon faktör uygulaması konusunda kendini yeterli hissetmiyordu ve bu onlar için önemli bir stres faktörüydü. Anneler, çocuklarının sakat kalmasından korkuyordu ve geleceğe ilişkin kaygı ve endişeleri fazlaydı. Çocuğun pıhtılaşma faktörlerini kontrol altına almak ve faktör uygulaması için sık sık hastaneye gitmek zorunda oldukları için anneler hem ekonomik hem de fiziksel yük yaşadıklarını bildirdi. Annelerin tamamı çocuklarına karşı aşırı koruyucu bir tutum içindeydi. Bazı anneler çocuklarının günlük aktivitelerinde kısıtlamalar yaptığı için kendini suçlu hissediyordu. Ayrıca sosyal çevre tarafından damgalanmak annelerde duygusal yük oluşturuyordu. Sonuç olarak hemofili hastası çocukların anneleri tedavi ve bakım süreçlerinde duygusal, sosyal ve fiziksel yüklerle karşı karşıya kalmaktadır. Pediatri hemşireleri ve hekimleri, diğer sağlık profesyonelleri çocuğu hemofili tedavisi gören annelere yönelik duygusal destek sağlamalı, ayrıca multidisipliner bir ekip ile bütüncül tıp uygulamaları kapsamında hizmet sunmalıdır. Annelere ve ailelere yönelik pratik tedavi uygulamaları için özel eğitim programları geliştirilmelidir.

PS-005

Sünnet Operasyonu Sonrası Kanaması Olan Orta Hemofili ve Glanzmann Trombastenili İki Olgu

Berkin Berk Akbeyaz[1], Aslı Turgutoğlu Yılmaz[1], Neslihan Çalışkan[1], Yılmaz Ay[1]

[1]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç: Hemofililer genetik geçişli kan hastalıklarıdır. Hemofili A'da faktör VIII ; hemofili B de ise koagulasyon faktör IX eksiktir. Glanzmann Trombasteni'si ise trombosit membranındaki Glikoprotein IIbIIIa' nın eksikliği/işlevindeki bozukluk ile oluşan kalıtsal bir kanama hastalığıdır. Biz de burada Hemofili B ve Glanzmann Trombastenisi'nde sünnet sonrası uzun süreli kanama ile izlenen iki olguyu sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Olgu 1: Term 2800 gr doğum öyküsü ve bilinen serebral palsi tanısı bulunan 9 yaş 9 aylık hasta sünnet operasyonu öncesinde Aptt: 49.2 sn olmasıyla yönlendirilmişti. Eski testlerinde de Aptt değerleri uzundu ve koagulasyon faktör 9 değeri %4 saptandı. Haziran /2023 'de orta hemofili B tanısı aldı. Daha önce spina bifida nedeniyle 5 kez operasyon öyküsü mevcuttu ve sonrasında kanama tariflenmiyordu; faktör replasmanı almamıştı. Preoperatif faktör replasmanları 80 IU/kg olarak uygulandı ve normal Aptt değeriyle operasyona gönderildi. Sünnet sonrası hemen kanaması olmadı; faktör replasmanlarına 50 IU/kg devam edildi ancak 2.günden itibaren sızıntı şeklinde kanaması başladı. Kanamanın belli bir bölgeden olması nedeniyle cerrahi açıdan değerlendirildi ve faktör replasmanına devam edildi. Yaklaşık 10 günlük sürede replasman kesildiğinde tekrarlayan kanaması oldu. Uzun süreli faktör kullanımı gereken hastada cerrahi sütür yenilenmesi sonrasında kanama durdu. Olgu 2: Term 4100 gr doğum öyküsü olan 8 yaş 6 aylık hastanın şimdiye kadar uzun süreli kanama şikayeti yoktu. Sünnet operasyonu öncesi hematolojik değerlendirme amacıyla yönlendirilmişti. Trombosit fonksiyon testleri ve CD41-CD42-CD61 flow sitometrik testleri yapılarak hasta Glanzmann Trombastenisi olarak değerlendirildi. Daha önce operasyon ve trombosit suspansiyonu transfuzyonu öyküsü yoktu. Preoperatif trombosit suspansiyonu transfuzyonu yapılarak sünnet operasyonu uygulandı. Postoperatif dönemde sünnetten hemen sonra olmasa da 2-3 gün sonra başlayan sızıntı şeklinde kanaması oldu ve tekrarlayan trombosit suspansiyonu transfuzyonu uygulandı. Hastanın lokal müdahale açısından cerrahi değerlendirmesi de yapıldı. Yaklaşık 10 günlük izlemde kontrol altına alınamayan sızıntı şeklindeki kanamaya sütür yenilenmesi yapıldı. Hastanın sonrasında kanaması tekrarlamadı ve trombosit suspansiyonu ihtiyacı olmadı.

Bulgular ve Sonuç: Hemofililer ve diğer kanama bozuklukları tanı ve tedavi zorlukları yaşanabilen nadir kanama diatezi hastalıklarıdır. Bu hasta grubunda cerrahi müdahalelerde deneyimli ekiplerin bulunması önem taşımaktadır. Kanama diatezi olan hastalardaki postoperatif kanamaların faktör eksikliklerine bağlı olmayabileceği, uygun cerrahi tekniklerin kullanılması gerektiği de akılda tutulmalıdır.

PS-006

Von Willebrand Tip II Tanısı ile Takipli Hastada Sünnet Deneyimi

Fatmanur Pektaş[1], Ayça Koca Yozgat[1], Çiğdem Bulut[1], Dilek Gürlek Gökçebay[1], Namık Yaşar Özbek[1]

[1]SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç: Von Willebrand hastalığı (vWH) en sık görülen bir kalıtsal kanama bozukluğudur. Hastalığın üç tipi bulunmaktadır. Tip I de von Willebrand faktörün (vWF) kısmi eksikliği, tip III' de tam eksikliği mevcut iken, tip II 'de fonksiyonel bozukluk mevcuttur. Tipik olarak hafif veya orta şiddette deri-mukoza kanamalarıyla karakterizedir. Sık görülen semptomlar, deride kolay morarmalar, burun kanaması, dişeti kanaması, menstrüasyon kanamaları, yüzeyel kesi sonrası uzun süren kanamalar ve gastrointestinal sistem kanamalarıdır. Kanamanın şiddeti vWF'ün düzeyine ve fonksiyon bozukluğuna göre farklılık gösterir. Cerrahi prosedürler, vWH olan hastalar için ciddi bir hemostatik zorluk teşkil etmektedir ve kanama riskini en aza indirmek için dikkatli perioperatif yönetim gereklidir.

Gereç ve Yöntem: Burada sünnet operasyonu nedeni ile faktör VIII/vWF konsantresi uygulanan vWH tip II tanılı bir hasta sunulacaktır.

Bulgular ve Sonuç: Von Willebrand tip II tanısı ile takipli 9 yaşında erkek hasta, sünnet operasyonu nedeni ile başvurdu. Hastamızın vWF antijen düzeyi %35, ristosetin kofaktör aktivitesi %15, FVIII %33, FVIII inhitörü negatifti. Hastaya operasyon öncesinde traneksamik asit tedavisi ve faktör VIII/vWF konsantresi 30 ünite/kg/doz olmak üzere 12 saat ara ile verildi. Operasyon sonrasında iki gün daha faktör tedavisi verilen hastanın yara yerinde kanaması olmadı. Hasta servisimizde üç gün takip edildi ve kanaması olmaması üzerine hasta taburcu edildi. Sonuç: Von Willebrand hastalığında tedavi yaklaşımı hastalığın alt tiplerine göre belirlenmektedir. Tip I hastalarının birçoğu vazopressin'in bir sentetik anoloğu olan dezmopressin tedavisine iyi cevap vermektedir. Tip II ve III'de ise vWF yerine koyma tedavisi (vWF/FVIII konsantreleri) uygulanmaktadır. Sünnetin bir major cerrahi girişim olması nedeniyle işlem öncesi 30 IU/kg vWF uygulanması önerilmekte, işlem sonrasında 12-24 saat ara ile uygulanarak vWF/RCo>50 IU/dL olacak şekilde tutulmalıdır. Ek olarak traneksamik asit verilmesi ve operasyonda fibrin yapıştırıcı kullanılması kanama riskini azaltır.

PS-007

HEMOFİLİ A NEDENİ İLE TAKİPLİ İKİ HASTADA UZUN ETKİLİ FAKTÖR VIII İLE SÜNNET DENEYİMİ

Abdullah Talha Öcal[1], Ayça Koca Yozgat[1], Fatma Burçin Kurtipek[1], Dilek Gürlek Gökçebay[1], Namık Yaşar Özbek[1]

[1]SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç: Hemofili A, faktör VIII eksikliği sonucu oluşan, X'e bağlı resesif geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Hemofili hastalarında yeterli düzeyde faktör düzeyi sağlanması ile cerrahi girişimler güvenli bir şekilde yapılabilir. Faktör verilmesi için gerekli doz ve süre, hemofilinin şiddeti ve cerrahi işlem tipine bağlıdır. Efmoroktokog alfa, insan immünoglobulin G1'in Fc alanına kovalent olarak bağlanan insan faktör VIII'ini içeren rekombinant insan pıhtılaşma faktörü VIII ve Fc füzyon proteinidir (rFVIIIFc). Rurioktokog alfa ise pegile rekombinant insan pıhtılaşma faktörü VIII'dir.

Gereç ve Yöntem: Burada hemofili A ile takipli ve uzun etkili faktör VIII ile sünnet operasyonu yapılan iki hasta sunulacaktır.

Bulgular ve Sonuç: Vaka 1: 7 yaşında orta hemofili A nedeni ile takipli ve proflaksi almayan hasta sünnet operasyonu için yatırıldı. Hastaya operasyon öncesi traneksamik asit tedavisi başlandı. Operasyondan hemen önce hastaya 50 ü/kg/doz efmoroktokog alfa tedavisi verildi. Faktör tedavisi sonrasında 12. saatte alınan FVIII düzeyi % 51, 24. saatte ise % 22 olarak saptandı. Post-op 24. saatte ikinci doz efmoroktokog alfa tedavisi verildi. Post-op üçüncü günde kanaması olmayan hasta taburcu edildi. Vaka 2: 8 yaşında ağır hemofili A nedeni ile takipli ve haftada iki gün rurioktokog alfa proflaksisi alan hasta sünnet operasyonu için yatırıldı. Hastaya operasyondan önce traneksamik asit başlandı. Operasyonun hemen öncesinde 50 ü/kg/doz rurioktokog alfa tedavisi verildi. Operasyon sırasında her iki hastaya da fibrin yapıştırıcı kullanıldı. Operasyon sonrasında kanaması olmayan hastaya 24 saat sonra bir doz daha rurioktokog tedavisi verildi. Operasyon sonrası üçüncü günde kanaması olmayan hasta FVIII profilaksi dozu verilerek taburcu edildi. Hastanın 5. günde operasyon yerinden az miktarda kanaması oldu ve tekrar rurioktokog alfa ile tedavi edildi. Bu sırada bakılan FVIII inhibitörü negatifti. Her iki hastanın 1 hafta sonraki kontrollerinde yara iyileşmesinin gerçekleştiği görüldü. Sonuç: Hemofili A' da hastalara yapılacak cerrahi işleme göre faktör dozu ve süresi belirlenmektedir. Sünnetin major cerrahi girişim olması nedeniyle işlem öncesi FVIII düzeyinin %100'e ulaştırılması önerilmektedir. Rekombinan veya plazma kaynaklı faktör VIII preparatları cerrahi işlem yapılacak hastalara işlem öncesinde ve sonrasında 8-12 saat ara ile verilmektedir. Ek olarak traneksamik asit verilmesi ve operasyonda fibrin yapıştırıcı kullanılması kanama riskini azaltır. Burada uzun etkili faktör VIII preparatlarının günde tek doz kullanılarak cerrahi işlem yapılan hastalarda kanamayı önlemede güvenli ve etkin olduğunu gözlemledik.

PS-008

İnhibitörlü Ağır Hemofili A Hastasında İliopsoas Hematomunun Perkütan Drenajı

Ferdanur Demirtaş Usta[1], Zeliha Güzelküçük[2], Fatma Burçin Kurtipek[2], Dilek Gürlek Gökçebay[3], Namık Yaşar Özbek[3]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji

Giriş ve Amaç: Hemofili A; X kromozomunda yeralan faktör VIII genindeki mutasyona bağlı olarak gelişen eklem içi ve kas içi kanamalarla seyreden bir hastalıktır. Kanamanın lokalizasyonuna göre klinik bulgular, komplikasyonlar ve tedavi şeması değişkenlik gösterir. İliopsoas kanaması, hayatı tehdit edici, yüksek mortalite ve morbidite riski olan önemli komplikasyonlardan biridir. Farkedilmeyen çok miktarda kanama sonucu şok bulguları ortaya çıkabileceği gibi, hematoma bağlı femoral sinir nöropatisine neden olabilir. Burada; ilipsoas kası hematomu faktör yerine koyma tedavisine ek olarak perküktan drenaj kateteri kullanılarak tedavi edilen inhibitörlü ağır hemofili A tanılı bir olgu sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Olgu:24 yaşında, inhibitörlü hemofili A tanısıyla izlenen hasta; 2 gündür sol kalça ağrısı ve yürümede zorluk şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde; sol uylukta palpasyonla hassasiyeti vardı ve sol kalçasını fleksiyonda tutuyordu. Faktör VIII düzeyi %1 bulundu ve faktör VIII inhibitörü pozitifti (6 BU/ml). İliopsoas kanaması ön tanısıyla yapılan ultrasonografi (USG)'de; sol iliak fossada iliopsoas kası içerisinde 51X35X58 mm boyutlu hematom saptandı. Protrombin kompleks konsantresi; 25 IU/kg 12 saatte bir faktör replasmanı, immobilizasyon ve soğuk uygulama yapıldı. Kontrol USG'de; hematom boyutlarında artış (63X50X79 mm), bacak ağrısı ve hareket kısıtlılığında artış saptanması üzerine, faktör tedavi dozu arttırıldı. Kontrol USG'de hematom boyutlarında artış olması sebebi ile (65X74X105 mm), 8 saatte bir Rekombinant Faktör VIIa tedavisine geçildi. Tedavi değişikliğine rağmen, bacağında karıncalanma hissi olması nedeniyle femoral sinir basısı ön tanısı ile girişimsel radyoloji bölümünce USG eşliğinde 8FR drenaj kateteri yerleştirildi. Klinik bulgular saatler içinde düzeldi. 1 hafta sonra yapılan USG'de hematom boyutunda küçülme olması (69x35x38 mm) sebebi ile kateteri çekildi. Faktör tedavisine 2 hafta süre ile aynı şekilde devam edilen hasta hematomun rezorbsiyonundan sonra güçlendirme egzersizlerine geçilmesi planlanarak taburcu edildi.

Bulgular ve Sonuç: Hemofili hastalarında hem iliopsoas hematomu hem de ilişkili femoral sinir kompresyonu için olağan tedavi konservatiftir. Eksik olan faktörü yerine koyarak, hemostazı sağlayana kadar mutlak yatak istirahati sağlamak gerekir. Burada iliopsoas hematomuna bağlı femoral sinir nöropatisi gelişen inhibitörlü ağır hemofili A hastasında destek tedavilere ek olarak perkütan drenaj kateteri ile iliopsoas hematomu boşaltılan bir olgu sunulmuştur. Hastamızda; klinik bulguların hızla düzelmesine yardımcı olması sebebi ile alışılmadık bir tedavi seçeneği olan perkütan drenaj kateteri ile hematomun boşaltılması özellikle geri dönüşümsüz nörolojik komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabileceği için vurgulanmak istenmiştir.

PS-009

FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ TANISI ALAN BİR ÇOCUKTA SIRADIŞI KOMPLİKASYON: BİLATERAL FEMUR BAŞI AVASKÜLER NEKROZU

Alperen Kahraman[1], Zühre Kaya[1], Hakan Selek[1], Murat Zinnuroğlu[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş ve Amaç: Faktör XI (FXI) eksikliği nadir görülen koagülasyon faktör eksikliklerinden biridir. Hemofili hastalarının aksine kalıtsal faktör XI eksikliği olan hastalarda kanama şiddeti ile faktör düzeyi arasında bir ilişki yoktur. Bu nedenle ağır eksikliği olan hastalar ileri yaşta da tanı alabilmektedir. Bu hastalarda mukokutanöz kanamalar sıklıkla görülürken nadiren kas ve eklem kanamaları bildirilmiştir. Buna karşılık literatür taramasında avasküler nekroz gelişen olguya rastlanmamıştır. Bu yazıda ağır tipte faktör XI eksikliği tanısı alan erkek çocukta bilateral femur başı avasküler nekroz komplikasyon gelişimi sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: Daha önce yakınması olmayan 15 yaşındaki erkek çocuğun kalça ağrısı, topallama nedeniyle Ortopedi bölümüne başvurduğu ve manyetik rezonans görüntüleme ile bilateral femur başı avasküler nekroz tanısı aldığı öğrenildi. Travma öyküsü bulunmayan hastanın hematolojik nedenlerin dışlanması için bölümümüze başvurduğu ve kardeşinin FXI eksikliği tanısı ile dış merkezde izlendiği tespit edildi. Hastanın tam kan sayımı normal sınırlarda bulunurken aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ):110 saniye (16-32 saniye) ile uzamıştı. Faktör XI düzeyi %0,1 (%50-150) ile ağır tipte eksiklikle uyumluydu. Avasküler nekroz tespit edilen hastada etyolojiye yönelik protein C, protein S, antitrombin III ve Homosistein düzeyleri çalışıldı ve normal aralıkta bulundu. Orak hücreli anemi tanısını dışlamak için bakılan hemoglobin elektroforezinde S bandı saptanmadı. Kalıtsal trombofili risk faktörleri, yazım aşamasında henüz sonuçlanmamıştı. Hastanın yaşı küçük olduğundan ilk aşamada ortopedik girişim düşünülmedi. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümü tarafından kas güçlendirme egzersizleri başlandı. Vitamin D düzeyi düşük bulunduğundan hastaya vitamin D replasmanı ve kalsiyum desteği de verildi. Hastanın sonuçlanmayan tetkikleri ile birlikte başlanan destek tedavilere yanıtının izlenmesi ve etyolojide yer alan diğer nedenlerin dışlanması için hastaya ek tetkikler planlandı.

Bulgular ve Sonuç: Literatür taramasında hemofilik olgularda femur başı avasküler nekroz gelişimi bildirilse de FXI eksikliği olan olgularda bilateral femur başı avasküler nekroz gelişimine ait yayına rastlanmamıştır. Bu nedenle ağır FXI eksikliği ile eş zamanlı bilateral femur başı avasküler nekroz gelişen bu olgu, literatürde ilk olması nedeniyle sunulmuştur.

PS-010

Türkiye'de hemofili A tedavisinde uzatılmış yarı ömürlü faktörlere geçiş; tek merkez verileri

Gözde Karaçelik[1], Veysel Gök[1], Fatma Türkan Mutlu[1]

[1]Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri, Türkiye

Giriş ve Amaç: Hemofili A, X'e bağlı resesif kalıtılan, faktör (F)VIII eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalarla seyreder. Etkin FVIII yerine koyma tedavisine rağmen FVIII yarılanma ömrünün yaklaşık 8-12 saat olması nedeniyle profilaktik tedavide hala sorunlar yaşanmaktadır. Bununla birlikte, 2014 yılı itibariyle uzatılmış yarı ömürlü (UYÖ) faktörler dünyada onay almış ve kullanılmaya başlanmıştır. Böylece FVIII yarılanma ömrü yaklaşık 1,5 kat arttırılmış oldu. 15 Şubat 2023 tarihinde ülkemizde de SGK geri ödemesi alınmasıyla bizler de hastalarımızda kullanmaya başladık. Bu çalışmada, UYÖ faktörlere geçtiğimiz hastaların klinik durumlarını, kanama sıklıklarını, aktivite değişikliklerini, hasta ve ailelerin memnuniyetlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın yöntemi retrospektiftir. UYÖ faktör tedavisine geçilen ağır hemofili A tanılı yedi hasta çalışmaya dahil edildi. UYÖ faktör tedavisi öncesi ve sonrası kullandıkları faktör konsantresi, kullanım sıklığı, ilaç dozları, kanama sıklıkları, aktivitelere katılımları ve ilaç memnuniyetleri değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuç: Yedi hastanın ortanca yaşı 13,5 (6,7-21,2) yıldı ve hepsi ağır hemofili A hastasıydı. Hastaların tümü UYÖ faktör öncesi profilaktik tedavi almaktaydı. Hastalar, UYÖ faktörleri ortanca 3 aydır (2-5 ay) kullanmaktadırlar. UYÖ faktör öncesi üç hasta (%43) haftada 3 kez FVIII kullanırken dört hasta (%57) haftada 2 kez kullanıyordu. Hastaların tümü hafta 2 kez UYÖ faktör kullanmaya başladılar. UYÖ öncesi hastaların kanama sıklığı, ortanca 2 kez/ay (1-3 kez/ayda) iken UYÖ faktör kullanımı ile ortanca 0 kez/ay'a (0-1 kez/ay) gerilemiştir. UYÖ faktör öncesi ortanca 28IU/kg (19-32 IU/kg) dozunda faktör kullanılırken UYÖ faktör ortanca 29IU/kg (26-48 IU/kg) dozunda kullanılmaya başlandı. UYÖ faktör tedavisi sonrası iki hastanın aktivitelere katılımı değişmemişken, 5 hastanın (%71) aktivitelere katılımı artmıştır. Ayrıca kontrollerde sorulduğunda aile ve hemofilik bireylerin ilaçtan memnun oldukları çıkarımı yapılmıştır. Sonuç olarak, UYÖ faktörlerin, doz sıklığını azaltarak, uyumu artırarak ve yaşam kalitesini iyileştirerek hastalarda etkin ve kullanılabilir olduğunu gözlemledik.

PS-011

Ağır Hemofili A Tanılı Voleybol Oyuncusu Bir Hastada Proflakside Haftada Üç Kez Düşük Doz Efmoroctocog Alfa Kullanımı

Yasemin Işık Balcı[1], Yusuf Ziya Aral[1], Mediha Akcan[1], Özgür Cartı[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD

Giriş ve Amaç: Efmoroctocog alfa için, uzun süreli proflakside önerilen doz her 3-5 günde bir 50 Ü/kg olmasına karşın, hastanın yanıtına göre 25-65 Ü/kg aralığında doz ayarlaması yapılabileceği, bazı durumlarda, özellikle daha genç hastalarda, daha kısa doz uygulama aralıkları veya daha yüksek dozların gerekli olabileceği ifade edilmektedir. Burada haftada 3 kez 1500ü (21 ü/kg) rekombinant faktör VIII kullanırken aynı dozda Efmoroctocog alfa proflaksisine geçilen yaşam kalitesindeki artış gözlediğimiz voleybolcu hastamız sunulmuştur.

Gereç ve Yöntem: 2008 yılında 5,5 aylıkken tanı alan hastaya 2 yaşında faktör VIII proflaksisi başlanmıştır. İzleminde majör bir kanaması olmamıştır. 2020 yılında okul voleybol takımında faktör VIII proflaksisi altında antremana başlamıştır. Fakat bu sürede kilo aldığı için özellikle proflaksi almadığı günlerde kol ve bacak eklemlerinde yaşam kalitesini azaltan ağrı yakınması olduğu görülmüştür. Mart 2023'de Efmoroctocog alfa proflaksisine (haftada 3 kez 1500Ü) geçildi. Bu proflaksi ile voleybol antremanlarına düzenli şekilde devam eden hastamızda dört aydır eklem ağrısı ve kanamasının olmadığı gözlenmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Klasik FVIII ilaçları kanda 8-12 saat sonra yarı düzeye inerken uzun etkili faktörlerde bu süre 14-18 saate kadar yükselebilir. Yani mevcut yarı ömrü yaklaşık 1.5 kat arttırmaktadır. Hastamızda olduğu gibi aktif spor yapan ve 3x1500 Ü FVIII kullanan bir hasta aynı dozda uzun etkili faktöre geçtiğinde faktör etkinliğinin daha uzun devam ettiği ve daha aktif ve ağrısız bir spor yaşamı sürdürdüğü görülmüştür.

PS-012

CLINICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH FXI DEFICIENCY: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Ajda Güneş[1], Denis Bozer[1], Zuhal Demirci[1], Bahar Sevgili[1], Güray Saydam[1], Fahri Şahin[1]

[1]Ege Adult Hemophilia and Thrombosis Center

Introduction and purpose: Factor XI (FXI) deficiency is a rare hereditary bleeding disorder. Individuals with severe FXI deficiency are at a high risk of excessive bleeding, especially following surgeries and injuries of the oral and nasal musoca and genitourinary system, which contain tissues rich in fibrinolytic activity. It is a well-known fact that there is a thin correlation between FXI level and bleeding in patients with FXI deficiency. Presumably, the risk of bleeding is more dependent on the amount of FXI in platelets than on the plasma level, however, the evidence for this is limited. This study was conducted with the intent of examining the medical characteristics of patients we are following with FXI deficiency.

Materials and Methods: A total number of 27 patients diagnosed with FXI deficiency, who are being monitored at the Aegean Adult Hemophilia and Thrombosis Center, were retrospectively evaluated. The patients' ages, genders, ages at diagnosis, bleeding histories, bleeding characteristics, familoy histories, and treatments were recorded separately for each patient.

Results and Conclusion: The patients who are diagnosed with FXI deficiency have the age median of 46 (23-77), median age at diagnosis 7 (1-11) and 66.7% of the patients were found to be women. 33.3% of the women have history of menometrorrhagia. Contemporaneously, postpartum hemorrhage was observed in 16.6% of women. In male patients, it was determined that prolonged bleeding after circumcision occurred in 25% of cases. Minor operation was performed in 56% and major operation in 65.2% of patients. Except for one patient undergoing major surgery, all patients were monitored with FFP prophylaxis during their pre/post-operative periods. One of our patients has been diagnosed with vWF (Type 1) accompanying FXI deficiency. There was no statistically significant difference found between FXI levels and factors leading to diagnosis or bleeding diatheses (p:0.13, p:0.46) .Excessive bleeding can occur after trauma or surgery in patients with FXI deficiency.The bleeding condition is not directly proportional to the low FXI levels. Therefore, it is necessary to evaluate preoperative coagulation tests for patients even if they do not have a bleeding history. Prolonged APTT should be followed up with preoperative examinations until a diagnosis is established.

PS-013

Surgical Interventions In Rare Factor Deficiencies: Single-Centre Experience

Nur Soyer[1], Bahar Sevgili[1], Zuhal Demirci[1], Güray Saydam[1], Fahri Şahin[1]

[1]Ege Adult Haemophilia and Thrombosis Center

Introduction and purpose: Rare coagulation disorders(RCDs) are caused by deficiencies in fibrinogen, prothrombin, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, and FXIII, which can lead to coagulopathies and posttrauma and postsurgery hemorrhages. It is clinically heterogeneous, and may be asymptomatic or lead to life-threatening bleeding. Some cases may be diagnosed during preoperative evaluation. These clinical manifestations do not correlate well with factor plasma levels. Therefore, it is important to evaluate patients with RFD one by one with comprehensive history, physical examination and laboratory tests and to apply individualized strategies.

Materials and Methods: The patients who were followed up at hemophilia centre and underwent surgical procedures were evaluated retrospectively. Patients' age, gender, age at diagnosis, bleeding score(ISTH-BAT), type of operation, and preoperative and postoperative treatments were evaluated with descriptive analysis

Results and Conclusion: Our study included a total of 18 patients operated on within one year. The median age was 34.5 (25-60), 27.8% (5) male and 72.2% (13)female and the mean ISTH-BAT was 6.39(0-16). According to RFD diagnoses, 61.1% (11) of the cases were followed with FVII deficiency, 16.7% (3) FXI deficiency, 11.1% (2) afibrinogenemia, 11.1% (2) FX deficiency. 55.6% of cases were diagnosed due to bleeding diathesis, 33.3% were diagnosed during preoperative evaluations, and 11.1% were diagnosed after surgery. Major operations were performed in 55.6% and minor operations in 44.4% of the cases. RFD-specific factor replacement(FT) was administered in 50% (9) and FFP in 38.9% of cases for preoperative. Postoperative FT wasn't performed in 55.6% of the patients who received preoperative FT and all of these patients underwent minor surgery. Postoperative FFP replacement was not performed in 71.4% of the patients who received preoperative FFP. Among the patients operated for peptic ulcer perforation, postoperative bleeding was observed only in one patient diagnosed with FVII deficiency . In patients in whom major surgery is planned, factor replacement by determining the minimum target factor level to achieve hemostasis may be helpful in surgical hemostasis. In addition to postoperative bleeding follow-up, periodic follow-up of hemostasis tests may also be beneficial in terms of possible bleeding management. In the light of all this information; individualized treatments in RFD should be among our future goal.

PS-014

Hipereozinofili Bulunan Çocuk Olguda Portal Tromboz Gelişimi

İbrahim Cemal MASLAK[1], Emil ALİYEV[2], Kübra BOZTEPE[3], Fatma İSSİ IRLAYICI[4], Ebru YILMAZ KESKİN[5], Mustafa AKÇAM[4], Seza ÖZEN[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji BD, Isparta
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Romatoloji BD, Ankara
[3]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Isparta
[4]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji BD, Isparta
[5]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Isparta

Giriş ve Amaç: Eozinofil sayısının 500/mm3'nin üzerinde bulunması olarak tanımlanan eozinofili, prokoagülan etkiye sahiptir. Literatürde eozinofil artışı ile ilişkili az sayıda venöz tromboz olgusu bildirilmiştir. Burada izlemde portal sistemde akut tromboz ilişkili belirti ve bulgular ile başvuran hipereozinofilili bir çocuk olguyu sunmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Olgu: Dokuz yaşındaki erkek hasta ateş, karın ağrısı, bacaklarda belirgin olan morluklar ve parmak uçlarında karıncalanma şikayeti ile başvurdu. Olgunun tetkiklerinde hemoglobin 11,6 g/dL, beyaz küre 20.500/mm3, mutlak eozinofil sayısı 11.300/mm3, platelet sayısı 74.000/mm3 bulundu. D-dimer düzeyinde artış (5.450 ng/mL) dikkati çekti. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde eozinofil seride belirgin artış (%46) dışında özellik kaydedilmedi. Akım sitometride aberan T–hücre klonu izlenmedi. Ayırıcı tanıda hipereozinofilik sendrom (HES) düşünülen hastada genetik analizde PDGFR α/β ve FGFR1 gen mutasyonu saptanmadı. Olguya 2 mg/kg/g dozunda oral metilprednizolon başlandı. Tedavinin üçüncü gününde eozinofil sayısı normal aralığa geriledi (400/mm3). Steroid tedavisi altında hastanın ateşi tekrarlamadı ve cilt lezyonlarında belirgin düzelme görüldü. İzlemde olgunun karın ağrısı azaldı, ancak tamamen gerilemedi. Kontrastlı batın bilgisayarlı tomografide süperior mezenterik ven ve splenik ven distalinde, portal venöz konfluenste ve ana portal ven ile intrahepatik portal ven dallarında boylu boyunca total akut tromboz ile uyumlu görünüm izlendi. Tanımlanan alanlarda tromboz ile uyumlu görünümler bulunan hastaya yatışının 8. gününde tedavi dozunda subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin, 2x100 IU/kg) başlandı (bu sırada platelet sayısı 83.000/mm3'tü). Steroid tedavisi, birinci haftanın sonunda 1 mg/kg/g olacak şekilde azaltıldı. İzlemde hastanın karın ağrısı kliniğinde belirgin gerileme gözlendi. Hastadan steroid tedavisi öncesinde alınmış olan cilt biyopsisinin patolojik incelemesinde nekrotizan küçük damar vasküliti, eşlik eden eozinofil infiltrasyonu ve ekstravasküler eozinofillerden zengin granülomatöz enflamasyon alanı izlendi. Olgumuz bu bildiri özetinin yazıldığı sırada tedavisiz izlenmekte olup mutlak eozinofil sayısı 500-1.000/mm3 aralığında seyretmektedir.

Bulgular ve Sonuç: Literatürde şimdiye kadar az sayıda olguda hipereozinofili ilişkili portal tromboz bildirilmiş olup bu olguların çoğu erişkindir. Aktive eozinofiller çeşitli mekanizmalar ile doku ve endotel hücre hasarına yol açabilir. Olgumuzda kaydedilen trombositopeni ve D-dimer düzeyindeki artışı, tromboz gelişimi ile ilişkilendirdik. Hipereozinofili ile seyreden durumlarda artmış tromboz riski yönünden farkındalık ve tromboz bulunması durumunda erken tedavi, morbidite ve mortalitenin azaltılması yönünden önemlidir.

PS-015

Hemofili bakımında vazgeçilmezler: faktör ve şefkat

Raziye Işım[1], Fadime Yaşlı[1], Nuray Aydoğmuş[1], Ruçhan Yöney Özdemir[1], Seda Ardahan Sevgili[2], Selmin Şenol[3]

[1]Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi, İzmir-Turkiye
[2]Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD. İzmir-Turkiye
[3]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bl. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD. İzmir-Turkiye

Giriş ve Amaç: Bir kanama bozukluğu olan hemofili hastalığı, dünden bugüne ivme kazanan tedavi seçenekleri ile olumlu bir tablo sergilemektedir. Her yaş grubu hemofilik bireylerde tedavi seçeneklerinin olması ve tedavinin ulaşılabilirliği kanama epizotları ile başetmeyi güçlendirmiştir. Özellikle erken çocukluk döneminde erken tanı ile başlayan tedaviler öncelikle çocuğun ve ardından ailenin yaşam kalitesine olumlu kazanımlar sağlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, hemofili tedavi seçeneklerinin incelenmesi yanı sıra tercih edilen seçenek hangi zamanda hangisi olursa olsun, tıbbi seçeneğin yanında mutlaka eşlik etmesi gereken vazgeçilmez şefkat üzerine bir derlemedir.

Bulgular ve Sonuç: Literatür bilgisi, son yirmi yılın hemofili tedavisindeki altın oranın halen faktörün intravenöz(damar içi) olarak kullanımına vurgu yapmaktadır. Son yıllarda subkutan (deri altı) uygulamanın başlamasına rağmen, bu tedaviyi alabilme koşullarındaki tıbbi ve ekonomik sınırlılıklar intravenöz uygulamayı halen güncel tutmaktadır. Benzer şekilde gen tedavisinin de farklı ülke örneklemlerinde başarılı bir şekilde başlamış olması sevindirici olmakla birlikte yaygınlaşması için pek çok tıbbi ve ekonomik engelin aşılması gerekmektedir. Günümüzde tüm yaş grubundaki hemofilik bireylerde faktörün intravenöz kullanımı, invaziv bir girişim olması nedeniyle özel hassasiyet gerektirmiştir. Bu nedenledir ki, hemofili hemşireliği kapsamında intravenöz girişim tüm zamanların özgün eğitim konusu olmaktadır. Özellikle erken çocuklukta tıbbi yönüyle hassasiyet gerektiren bu girişime eşlik eden "şefkat" li hemşirelik yaklaşımı çocuğun ve ailenin hemofili ile barışık bir yaşamı kabulünde son derece önemlidir. İntravenöz girişim, beden bütünlüğünün bozulduğu, acı veren ve çocuğun gerçeklik algısının henüz olgunlaşmadığı dönemde (erken çocuklukta) travmatik bir girişim olarak tanımlanmaktadır. Hemofili ile barışık yaşamın esası, bu travmatik girişimin yaşam boyu süregelmesi gerçeğini kabullenmekle başlar. İlerleyen yıllarda çocuğun kendi faktörünü yapabilme cesareti ve becerisi için temel bir zemindir. Yaşam boyu alması gereken tedavinin günlük yaşam akışının bir parçası olabilmesi, isyankarlık yerine farklı olmanın masumiyeti ile kabullenilmesini kolaylaştıran elle tutulup gözle görülmeyen, şefkat!Pediatri hemşiresinin doğasında var olan "şefkat" hemofili bakımında, çocuk ve ailenin faktör uygulama sürecinde vazgeçilmez ön koşuldur.

PS-016

Ege Hemofili Derneği Hemofilik Çocukların Okullarında

Ertülcan Erdoğan[1], Mehmet Can Uğur[1], Kaan Kavaklı[1]

Giriş ve Amaç: Giriş:Hemofili, kronik bir hastalık olarak yaşamın her alanını etkilemektedir. Okul dönemi de hemofili hastalarını ve ailelerini en çok endişelendiren süreçlerden birisidir. Çocuğun aileden ayrılması, diğer çocuklarla iletişimi, travmaya açık bir ortam, kanama veya travma durumunda öğretmenlerin yaklaşımı, kanamalar ve hastane başvuruları nedeniyle devamsızlık sorunları, okul döneminde çocuğu ve aileyi en çok zorlayan durumlardır. Amaç: 2022-23 eğitim yılında Ege Hemofili Derneği olarak yürüttüğümüz bu projede hemofilik çocukların okullarına adaptasyonu ve okul yaşamlarının desteklenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzmir ilinde ilkokulda okuyan hemofili hastalarının aileleri ile iletişime geçilerek proje hakkında bilgi verildikten sonra sözlü onayları alınarak ilgili okullar arandı. Öğretmen ve okul müdüründen randevu alındı. Ziyaret gününde, öğrencinin velisi ile birlikte ilk önce öğretmen ve okul müdürü ziyaret edildi. Sonra öğretmen eşliğinde öğrencinin sınıflarında arkadaşları ile görüşüldü.

Bulgular ve Sonuç: Bulgular: Proje kapsamında Ege Hemofili Derneği'nden iki temsilci ile toplam 4 okul ziyaret edildi. (Resim 1,2 ve 3). Öğretmen ve okul müdürü ile yapılan görüşmelerde, hemofili hastalığı hakkında bilgi verildi. Küçük mukozal kanamaların sorun oluşturmayacağı, ciddi travma sonrası oluşabilecek eklem içi ve iç organ kanamalarından korkulması gerektiği belirtildi. Faktörlerin ve diğer yardımcı ilaçların nasıl saklanacağı, nasıl uygulanacağı anlatıldı. Acil durumlar için Ege Hemofili Derneği yetkililerinin telefon numarası paylaşıldı. Son olarak, öğrencinin travmadan korunurken bir taraftan da arkadaşlarıyla sağlıklı iletişiminin sürmesi gerektiği vurgulandı. Sınıfta yapılan görüşmelerde, öğrencilerinin yaşlarına uygun şekilde hemofili hastalığı hakkında bilgi verildi. Hemofilik bir arkadaşa sahip olmaları durumunda nelere dikkat etmeleri gerektiği, hangi oyunları oynayabilecekleri gibi temel bilgiler anlatıldı. Soruları olan öğrenciler yanıtlandı. Ziyaretlerden 1 hafta sonra veliler aranarak geri bildirimleri alındı. Geri bildirimlerde öğrencinin, arkadaşlarının ve öğretmenlerinin bu projeyi çok olumlu karşıladıkları, okul yaşamı hakkındaki endişelerinin azaldığı, derneğin aile ve okul arasında hemofili konusunda bir iletişim köprüsü kurduğu bilgileri öğrenildi.Hemofili alanında faaliyet gösteren derneklerin okul süreci hakkında çocuğa, aileye, okuldaki diğer çocuklara, öğretmene ve okul idaresine sağlayacağı destekler, bu zorlu sürecin daha sağlıklı ilerlemesine katkı sağlayacaktır.

Resim 1

Resim 2

Resim 3

PS-017

A phase 3, single-arm, multicentre, open-label, one-way crossover study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or B, with or without inhibitors

Kaan Kavakli[1], Christian Sussebach[2], Barbara Kittner[3], Jiarui Chi[3], Marion Afonso[4], Shauna Andersson[5]

[1]Department of Haematology, Ege University Faculty of Medicine, Children's Hospital, Izmir, Turkey
[2]Sanofi, Frankfurt, Hessen, Germany
[3]Sanofi, Bridgewater, NJ, United States
[4]Sanofi, Chilly-Mazarin, France
[5]Sanofi, Cambridge, United States

Introduction and purpose: Fitusiran, an investigational, subcutaneous (SQ) prophylactic siRNA therapeutic, targets antithrombin (AT) with the goal of rebalancing haemostasis in people with haemophilia A or B, with or without inhibitors. In previous Phase 3 studies, fitusiran 80 mg SQ once monthly (QM) prophylaxis demonstrated a significant reduction in annualised bleeding rate (ABR) and improvements in quality of life compared with on-demand bypassing agents (BPAs) (ATLAS-INH), on-demand clotting factor concentrates (CFCs) (ATLAS-A/B) and CFC/BPA prophylaxis (ATLAS-PPX). ATLAS-NEO (NCT05662319) aims to further evaluate the efficacy and safety of fitusiran with a revised AT-based dose regimen, designed to target AT activity levels of 15–35%.

Materials and Methods: ATLAS-NEO is an active and recruiting multicentre (approximately 60 sites), multinational, open-label, single-arm, one-way crossover, Phase 3 study, enrolling approximately 75 males aged ≥12 years with severe haemophilia A or B, with or without inhibitors who are fitusiran naïve and have switched from prior CFC or BPA prophylaxis or on-demand standard of care (SoC). Participants must be willing and able to provide written informed consent prior to enrolment. This study consists of a screening period of approximately 60 days, a 6-month SoC period in which participants continue their prior CFC/BPA regimen, and a 36-month treatment period where participants receive fitusiran prophylaxis, beginning with a dose of 50 mg once every two months (Q2M; Figure). To target AT activity levels of 15–35%, possible fitusiran dose adjustments include 20 mg Q2M or QM; 50 mg Q2M or QM and 80 mg QM. The primary objective is to characterise the frequency of treated bleeding episodes with fitusiran prophylaxis. Key secondary objectives evaluate the efficacy of fitusiran prophylaxis versus prophylaxis or on-demand SoC. The primary endpoint is ABR during the 12-month primary efficacy period from Month 6 to Month 18; secondary endpoints are listed in the Table.

Study design

Endpoints

Primary
ABR in the 12-month primary efficacy period
Key Secondary
ABR in the fitusiran 12-month primary efficacy period and ABR while on prophylaxis SoC in the 6-month SoC period ABR in the fitusiran 12-month primary efficacy period and ABR while on on-demand SoC in the 6-month SoC period
Other Secondary
Annualised spontaneous bleeding rate in the fitusiran 12-month primary efficacy period and in the 6-month SoC period Annualised joint bleeding rate in the fitusiran 12-month primary efficacy period and in the 6-month SoC period Change in Haem-A-QoL physical health score and total score, in participants aged ≥17 years: From the start to the end of the 18-month efficacy period From the start to the end of the 36-month treatment period From the start to the end of the 6-month SoC period ABR in the fitusiran 18-month efficacy period ABR in the fitusiran 36-month treatment period

Annualized weight-adjusted consumption of CFC/BPA Incidence, severity, seriousness, and relatedness of adverse events
ABR, annualised bleeding rate; BPA, bypassing agents; CFC, clotting factor concentrates; Haem-A-QoL, haemophilia quality of life; SoC, standard of care.

PS-018

Akciğer Tutulumu İntratrakeal Taze Donmuş Plazma ve Doku Plazminojen Aktivatörü İle Tedavi Edilen Kalıtsal Plazminojen Eksikliği

ERAY AKAY[1], ZELİHA GÜZELKÜÇÜK[1], GÜZİN CİNEL[2], SERHAT EMEKSİZ[3], DİLEK GÜRLEK GÖKÇEBAY[4], YAŞAR NAMIK ÖZBEK[4]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları
[3]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji

Giriş ve Amaç: Kalıtsal plazminojen eksikliği, plazminojen (PLG) geninde oluşan mutasyonların neden olduğu, dolaşımdaki plazminojenin fonksiyonel olarak yetersiz ve/veya azalmış seviyeleriyle sonuçlanan otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik bulgular; fibrinden zengin, odunsu psödomembranların mukoza zarlarında birikimiyle ilişkilidir (2). Lignöz konjonktivit ve gingivit en sık görülen bulgulardır. Solunum sistemi, genitoüriner sistem tutulumu ve konjenital okluziv hidrosefali görülebilmektedir. Burada, solunum sistemi tutulumu olan intrabronşial doku plazminojen aktivatörü uygulanarak solunum yetmezliği bulguları düzelen hastamızı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 26 aylık erkek hasta, 12 gündür devam eden öksürük ve burun akıntısı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Dış merkezde amoksisilin-klavunat reçete edildiği ve 7 gündür kullanmakta olduğu öğrenildi. Kliniğimizde 4 aylıktan itibaren plazminojen eksikliği tanısı ile takip edilmekteydi. PLG geninde c.2108G>A(p.G703D)(p.Gly703Asp) homozigot mutasyon saptandı. Fizik muayenesinde; takipneik , taşikardik , interkostal retraksiyonları, akciğerde yaygın ralleri mevcuttu. Akciğer grafisinde; sağ akciğer üst lobda konsolide alan izlendi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde; her iki akciğerde yaygın mozaik perfüzyon görünümü ile birlikte sağ üst lob posterior segmentte, sol üst lob anterior ve inferior linguler segmentte ve sol alt lob laterobazal segmentte atelektaziler, her iki üst ve alt loblarda da plevraya uzanan fibrotik değişiklikler görüldü. İnhaler salbutamol, budesonid,adrenalin ve hipertonik salin ile intravenöz teikoplanin ve piperasilin-tazobaktam antibiyoterapileri ve metilprednizolon tedavisi altındayken solunum sıkıntısı artması nedeniyle entübe edilerek çocuk yoğun bakım ünitesine devredildi. Çocuk göğüs bölümü tarafından bronkoskopi yapıldı. Sağ ana bronşu tamamen sol ana bronşu parsiyel olarak tıkayan odunsu tıkaçları görüldü ve önce taze donmuş plazma ile lavaj yapıldı ancak fayda sağlanamadığı için işleme 0.5cc/kg dozunda doku plazminojen aktivatörü(t-PA) ile devam edildi. Uygulamadan 15 dakika sonra aspire edilerek tıkaçları temizlendi. İşlem sonrası saturasyonu %95 'e yükseldi. Hasta ekstübe edilerek çocuk yoğun bakım ünitesinden çıkarıldı. İzlemde haftada iki kez taze donmuş plazma desteği verilmeye devam edildi.

Bulgular ve Sonuç: Plazminojen eksikliği tip 1; solunum sistemi tutulumu hayatı tehdit eden bir tablodur. Fibrin plakları yerleşimine göre hava yolu tıkanıklığının ciddiyeti değişebilir. Bronkopnömoni, atelektazi,, yaygın interstisyel enflamasyon ve kalıcı fibrotik değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Fibrin plakları cerrahi olarak çıkarılması rekürrens ve fibrozis riski taşıması nedeniyle küratif bir tedavi seçeneği olarak görünmemektedir. İntratrakeal doku plazminojen aktivatörü uygulanması klinik bulguların dramatik olarak düzelmesini sağlaması sebebi ile bronkoskopik olarak t-PA uygulmasının bu hastalarda faydalı olduğu görülmüştür.

PP-019

Erişkin hemofili hastalarının eğitimleri, ekonomik durumları ve aile kurma durumlarının araştırılması

NAZAN SARPER[1], MEHMET YILDIRIM[2]

[1]KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK HEMATOLOJİ
[2]KOCAELİ HEMOFİLİ DERNEĞİ

Giriş ve Amaç: Merkezimizde tedavi alan 18 yaş üstü hastaların demografik verilerini araştırmak ve eğitim düzeylerini, aile kurma durumlarını, ekonomik durumlarını belirlemek

Gereç ve Yöntem: Çocuk Hematoloji uzmanları tarafından polikliniğe başvuran hemofili hastalarından oluşturulmuş whats up grubunda duyuru yapılarak, hazırlanan google anketi 18 yaş üstü hastaların cevaplaması istendi. Hastaların kimlik bilgilerinin açıklanmayacağı ve kongre bildirisi şekline getirileceği bildirilerek, gönüllü katılımcıların onayı alındı.

Bulgular ve Sonuç: On sekiz yaş üstündeki 22 hasta ankete katılmayı kabul ederek soruları cevapladı. Hastaların %63,7 si Kocaeli merkezinde ve ilçelerinde, %31,8 i Sakarya'da, %4,5 i Yalova'da ikamet etmekteydi. Yaş dağılımı 18-64 olup %31,8'i 45 yaş ve üstündeydi. Hemofili A ve hemofili B dağılımı sırayla 17 ve 5 hasta şeklindeydi. Katılımcıların %45,5 i faktör düzeylerini 0, %36,4 ü 1, %9,1 i 2 ve %9,1 i 2nin üstünde olduğunu ve %22.7 si inhibitörü olduğunu belirtti. %57,1 yıl boyu düzenli olarak haftada 2 kez, %33'ü yıl boyu düzenli olarak haftada 3 kez faktör uyguladığını belirti. (Şekil 1) Hastaların %90'ı evde faktör uygulayabiliyordu. Hastaların %40'ı öğrenciydi ve bunlar içerisinde en büyük grup lisans öğrencileriydi. Diğerleri, lise, ön lisans ve yüksek lisansa devam ediyordu. (Şekil 2). En son mezun olunan okul sorulduğunda en büyük grup %47,6 ile lise idi. (Şekil 3) Hastaların %95,2 si özürlü maaşı aldığını belirtti. Hastaların %66,7 si orta gelir düzeyinde olduğunu, %33,3ü gelirinin yetersiz olduğunu belirtti. Katılımcıların %71,4 kira vermiyordu, %47,6 sının özel otosu vardı. %63,6sı bekar, %36,4 evli olup, boşanmış katılımcı yoktu ve %33,3 ünün çocuğu vardı. Çocuk sayısı 1-3 arasındaydı. Hastaların %33,3 ü son 3 ayda hastalığı nedeniyle okula veya işe devamsızlık yapmamıştı, devamsızlık yapanların devamsızlık süresi 5 günü geçmemişti. Çalışmanın kısıtlılığı, çocuk hekimlerince yapılması nedeniyle 18 yaş üstü hastaların az olması ve ankete sadece 22 sinin katılmaya istekli olmasıydı. Çalışma grubu küçük de olsa, profilaksi ve ev tedavisi oranının yüksek olması, çok sayıda hastanın lise ve üzerinde eğitim yapmış olması, birçoğunun aile kurması ve bağımsız ve üretken bireyler olmaları sevindiriciydi. Daha çok katılımcı ile yapılacak çalışmalar bölgedeki hemofili hastalarının durumlarını daha iyi belirleyecektir.

Şekil 1

Haftalık profilaksi doz sayısına göre dağılım

Şekil 3

Halen devam edilen öğrenim düzeyi

Şekil 2

En son mezun olunan okul

PS-020

Ergen Hemofilili Bireylerde Antigravite Kaslarının Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Volkan Deniz[1], Nevin Atalay Güzel[2], Cemil Keskinoğlu[3]

[1]Tarsus Üniversitesi
[2]Gazi Üniversitesi
[3]Çukurova Üniversitesi

Giriş ve Amaç: Hemofilik artropati eklem biyomekaniğinde ve segmental dizilimde bozulmalara neden olmaktadır. Bu durum, ayakta duruş pozisyonunda erekt postürün korunmasını sağlayan yüzeysel kasların aktivitesinde değişikliklerin olmasına neden olabilir. Bu çalışmada, ergen hemofili hastalarıyla sağlıklı yaşıtlarının ayakta duruş pozisyonunda yüzeysel antigravite kaslarının aktivitesinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu karşılaştırmalı ve gözlemsel çalışmaya 22 hemofilili birey (hemofili grubu) ve 22 sağlıklı kontrol (kontrol grubu) olgusu dahil edildi. Kasların aktivitesinin değerlendirilmesi için yüzeysel elektromiyografi (EMG) yöntemi kullanıldı. EMG değerlendirmesi major antigravite kasları olan; torakal errektör spina, lumbal errektör spina, rektus abdominus, gluteus maksimus, rektus femoris ve medial gastrikonemius kasları için ayakta duruş pozisyonunda unilateral olarak yapıldı. Veriler "root mean square (RMS)" cinsinden toplandı ve submaksimal istemli izometrik kontraksiyonda oluşan kas aktivitesine oranlanarak normalize edildi.

Bulgular ve Sonuç: Hemofili grubunda yer alan bireylerde yaş ortalaması 16,4±2,3 yıl, kontrol grubunda ise 16,0±2,5 yıldı. Her iki grupta yer alan bireylerin verileri boy, ağırlık, vücut kütle indeksi ve eğitim düzeyleri bakımından yüksek oranda benzerlik göstermekteydi ($p>0.05$). Rektus femoris için normalize edilmiş kas aktivasyon değerinde anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,020$). Hemofilili bireylerin çift bacak erekt duruş sırasındaki normalize edilmiş rektus femoris kas aktivasyonu değeri [median (%25-%75)]; 1,60 (1,19-2,31), sağlıklı bireylerde ise 1,21 (0,98-1,67) olarak belirlendi. Buna göre hemofili grubunda yer alan bireylerin rektus femoris kas aktivasyonun kontrol grubunda yer alan bireylere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Diğer antigravite kaslarının aktivasyonunda anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Ergen hemofilili bireylerde, rektus femoris kas aktivasyonundaki artış diz ekleminin fleksiyon yönünde bozulmuş olan diziliminden kaynaklı olabilir. Ayakta duruş pozisyonunda rektus femoris kasının fazla aktif olması, kasın fonksiyonel aktiviteler sırasında yeterli ve uzun süreli kasılmasını olumsuz etkileyebilir.

PS-021

Hemofili yaz okulu kazanımları

Selmin Şenol[1], Seda Ardahan Sevgili[2], Mehmet Can Uğur[3], Kaan Kavaklı[4]

[1]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kütahya-Turkiye
[2]Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İzmir-Turkiye
[3]İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir-Turkiye
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. İzmir- Turkiye

Giriş ve Amaç: Hemofili, faktör VIII ve faktör IX pıhtılaşma proteinlerinin işlevsel bozukluğu veya eksikliği nedeniyle karşlaşılan kalıtsal bir kanama bozukluğudur. Görülme sıklığı diyabet, kronik böbrek yetmezliği ya da çocukluk dönemi lösemi örneklerindeki kadar yüksek olmasa da, çocuğun/gencin ve bakım vericilerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Travma olmasa da her an kanama riski olması, özellikle bakım verici anne babaların korku ve kaygı düzeylerini en üst düzeye taşıdığını belirten çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Anne babaların, çocuklarına yönelik "ya kanarsa" korkusu onları kontrol edilemeyen "koruma, kollama ve dar alanda sınırlama" tutum ve davranışına sürüklemektedir. Farkına varmaksızın çocuğun büyüme süreciyle artan bu tutum, çocuğun ilerleyen yaşı ile birlikte özgüven kazanımını engelleyen ögelerden biri olmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi gelişmiş toplumlarda hemofilinin çocuk ve aile üzerindeki istenmeyen etkilerini en aza indirmek için akran buluşmaları deneyimleri "yaz kampı" olarak 1960'lı yıllarda başlayarak gelenekselleştirilmiş ve günümüze dek uzanmıştır. Türkiye koşullarında da, benzer hemofili buluşmaları 1990'lı yılların ortalarında başlayarak, "hemofili yaz kampı" ya da "hemofili yaz okulu" olarak hemofilide çocuk, genç, aile ve sağlık ekibi üyelerinin bir arada olduğu özel ve özün paylaşımlar devam etmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, hemofili birey, ailesi ve sağlık ekibi üyeleri çatısında bir araya gelen sivil toplum kuruluşu "Hemofili Derneği" ve "Hemofili Federasyonu" kapsamında son 20 yılın hemofili yaz okulu kazanımlarının neler olduğu ve gelecekte neler olabileceği gözden geçirilmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Çalışma verilerinin analizleri devam etmekte olup, sunumda ayrıntıları ile paylaşılacaktır.

PP-022

Hemofili A ve B Tanılı Bireylerde Kas ve Tendon Pasif Mekanik Özellikleri, Kas Kuvveti ve Fonksiyonel Sonuçların İncelenmesi

Fırat TAN[1], Selin AYTAÇ[2], Hande GÜNEY DENİZ[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kas İskelet Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Ankara.
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

Fırat TAN / Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Kas İskelet Fizyoterapisi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Ankara.

Giriş ve Amaç: Hemofilik bireylerde tekrarlayan hemartrozlar eklem kıkırdağında hasara; hematomlar ise yumuşak doku hasarına sebep olmaktadır. Bunun sonucunda görülen kas iskelet sistemi komplikasyonları, günlük yaşam aktivitelerini ve fonksiyonelliğini kısıtlamaktadır. Çalışmamızın amacı hemofilik bireylerin eklem sağlığı ve kas iskelet sisteminin mekanik özellikleri ve fonksiyonel sonuçlarını incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalına başvuran Hemofili A ve Hemofili B tanılı 9 birey dahil edildi. Gastrokinemius (GK) ve Aşil tendonunun pasif mekanik özellikleri Myoton-3 cihazı (MuomeetriaAS, Tallinn, Estonia) ile ölçüldü. GK ve Aşil tendonunun pasif mekanik ölçümleri hasta yüzüstü yatış ayak bileği nötral pozisyonunda yapıldı. Ayak bileği plantar fleksiyon kuvveti bireyler sırtüstü yatış pozisyonunda dizler ekstansiyonda el-dinamometresi ile ölçüldü. Fonksiyonel performans; parmak ucunda yükselme ve ayak bileği dorsifleksiyon testi (WBLT) ile değerlendirildi.

Bulgular ve Sonuç: Çalışmaya dahil edilen 9 erkek bireyin (5 Hemofili A, 4 Hemofili B) yaş ortalaması 15,50±3,90 yıldır. Bireylerden birinde sağ ayak bileği, birinde sol diz, ve birinde ise sağ diz hafif etkilenmiş durumdaydı (HJHS puanı 0-4 arasında). Bireyler düzenli profilaksi kullanıyordu. Sağ ve sol taraf GK tonus ($p=0,001$) ve elastisitesi ($p=0,001$) arasında fark vardı. Sağ taraf GK tonus ve elastisitesi daha yüksekti. Ayak bileği plantar fleksiyon kuvveti sağ ve sol taraf arasında fark yoktu ($p>0,05$). Fonksiyonel performans sonuçları; parmak ucunda yükselme ($p=0.256$) ve WBLT ($p=139$) sağ ve sol tarafta benzer bulundu ($p>0,05$). Sonuçlar: Çalışmanın sonucunda sol taraf GK tonus ve elastisitesi daha fazla bulundu. Hemofilik bireylerin GK tonus ve elastisinde sol tarafında sağa göre daha fazla olmasının sebebi etkilenen taraf eklemlerinin sağ ayak bileği olması ve kompansasyon yöntemi olarak sol ayak bileğine daha fazla yük vermeleri olabilir. Kuvvet ve fonksiyonel sonuçların benzer çıkması, bu farklılıkların fonksiyona yansımadığını göstermektedir.

PP-023

Dört Hafif Hemofili A Hastasında İnhibitör Gelişimi

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Samsun Medicalpark Hastanesi

Giriş ve Amaç: Hafif hemofili A faktör VIII (FVIII) düzeylerinin 5 ile 40 U/dL arasında olmasıyla tanımlanan X'e bağlı bir kanama bozukluğudur. Tanı, şiddetli veya orta dereceli hastalıkla karşılaştırıldığında yaşamın daha geç dönemlerinde ortaya çıkar. Her ne kadar kanama atakları özellikle travma sonrası olsa da, tanının gözden kaçırılması veya geciktirilmesi durumunda beklenmedik şekilde ortaya çıkmaları potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olabilir. Ağır hemofili A'da inhibitör riski %20-30, hafif hemofili A'da %3-13 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, şiddetli veya orta derecede hemofili A'nın aksine, hafif hemofili A'nın yaşam boyu inhibitör oluşumu riski vardır. İnhibitörler sıklıkla hastanın endojen FVIII'i ile çapraz reaksiyona girerek endojen FVIII plazma seviyelerini 1 U/dL'nin altına düşürdüğünden, inhibitörler klinik fenotipi çarpıcı biçimde değiştirebilir. Bazı spesifik F8 missense (yanlış anlamlı) mutasyonları inhibitör gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada kliniğimizde tedavi edilen üç farklı aileden, inhibitör gelişen dört hafif hemofili A tanılı hastanın demografik bilgileri ve genetik mutasyonları değerlendirildi. Hastaların özellikleri tablo 1 de özetlendi.

Tablo 1. İnhibitör gelişen hafif hemofili A hastalarımız ve aile bireylerindeki inhibitör öyküsü.

Aile ve Mutasyonu	Hastalar	Akrabalık	Doğum Tarihi	Tanı Yaşı	Faktör Düzeyi	İnhibitör yaşı	En yüksek İnhibitör miktarı (BU)	İnhibitör süresi
1. Aile p.Trp2089Cys (c.6267G>T) Missense Bilinen Mutasyon	FÖ	Hasta	1998	6	12	16	160	1 yıl sürdü tekrarladı
	GF	Kuzen	1998	4	9,5	21	4,3	2 yıl sürdü
2. Aile p.R2326Q (c.6977 G>A)	FÇ	Hasta	20067	4	6,6	16,5	16	7 aydır devam ediyor
Missense bilinen mutasyon	İİ	Annenin Dayısı	1966	5	7	-	-	-
3. Aile p.R2326Q (c.6977 G>A)	AA	Hasta	2006	15	8,1	-	-	-
Missense bilinen mutasyon	HY	Dayı	1994	11	5,5	15	2	3 yıl sürdü tekrarladı

ISBN 978-605-70919-3-2

Bulgular ve Sonuç: Bu çalışmada üç faklı ailede gösterilen iki farklı mutasyonu taşıyan altı hafif hemofili A hastasının dördünde inhibitör gelişimi gözlendi. Bu mutasyonlar daha önceki çalışmalarda inhibitör riski yüksek mutasyonlar olarak bildirilmemiş mutasyonlardı. Hafif hemofili A mutasyonlarından p.Trp2089Cys ve p.R2326Q mutasyonlarının inhibitör gelişme riski açısından daha fazla hasta içeren vaka gruplarında değerlendirilmesi gereklidir. Hafif hemofili A hastalarında inhibitör riskinin yüksek olduğu mutasyonların bilinmesi, hastaları bu açıdan yakın takip etmek için önemlidir. Hafif kanama kliniği olan bu hastaların ağır hemofili hastalara göre çok aktif bir yaşam sürüyor olması, inhibitör geliştiğinde ağır hemofili hastalar gibi ağır kanama kliniğine dönüşmesi hastaların yönetimini zorlaştırmaktadır. Ağır Hemofili hastalarda erken yaşlarda inhibitör gelişmesi ailenin ve hastanın bu durumu kabullenmesini kolaylaştırırken hafif hemofililerdeki inhibitör gelişiminin ileri yaşlarda gelişmesi kabullenme sürecini zorlaştırmaktadır. Hafif hemofili tanısı konulan bir hastanın aile bireylerinde ağır hemofili bir birey olduğunu söylemesi bu bireyde inhibitör gelişmiş olma ihtimalini düşündürmelidir. Hafif hemofili A hastaları profilaksi almamaları ve nadir faktör infüzyonları nedeniyle evde kendi kendine intravenöz ilaç kullanımını bilmemeleri nedeniyle baypass ilaçlarını kullanmaları da zor olmaktadır. Ayrıca hafif hemofili A tanılı hastalar ve ailelerinin rutin hastane kontrollerinin seyrek olması ve hemofili eğitim toplantılarına katılımlarının az olması nedeniyle inhibitör kavramını bile duymadıkları veya tam olarak kavramadıkları görülmektedir.

KONUŞMA ÖZETLERİ - ABSTRACTS OF LECTURES

TURKISH EXPERIENCE IN JOINT SCORING

Prof. Dr. Ayşegül Ünüvar

İstanbul University, İstanbul School of Medicine, Division of Pediatric Hematology&Oncology

Spontaneous or traumatic bleeding into the joints (mainly ankles, knees, and elbows) is the hallmark for hemophilia, especially in patients with severe hemophilia. The recurrent joint bleedings lead to joint damage, and it is called hemophilic arthropathy. When blood enters the joint, the synovial lining cells clear it from the joint cavity. If recurrent or even small subtle bleeding occurs, the synovial capacity to remove blood may be exceeded. Subsequently, erythrocyte-derived iron accumulates as synovial hemosiderin deposits. These deposits induce synovial inflammation and proliferation, and subsequent hemophilic arthropathy development, and this morbidity can cause disease burden.

The principal aim of hemophilia treatment is to prevent bleeding (prophylaxis) or substitution of missing coagulation factors as needed (on-demand). Prophylaxis is considered the gold-standard treatment in cases of severe hemophilia or patients with hemophilia and severe bleeding phenotype. Factor (trough and peak) levels, annual bleeding rate (ABR) and annual joint bleeding rate (AJBR) are used to monitor and tailor hemophilia prophylaxis and/or treatment. Since the introduction of prophylactic therapy, the number of clinically overt joint bleedings has decreased. But, subclinical bleedings or ongoing inflammation after a bleed may negatively affect joint outcome in addition to clinically overt bleeding.

The assessment of joint status is crucial not only for joint disease staging but also for the follow-up of optimum prophylaxis and joint outcomes. The joint status is traditionally assessed by clinical outcome measures such as patient-reported outcomes and physical examination. Then, the clinical and radiological recommended measurements are developed such as the radiological Pettersson scoring system, Hemophilia Joint Health Score (HJHS), Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound [HEAD-US], and Magnetic resonance imaging (MRI). The HJHS and the HEAD-US are the most preferred measurements.

The Hemophilia Joint Health Score: It is a scoring system to assess joint damage by clinically in patients with hemophilia (PwH) and one of the recommended routine follow-up assessments of joint health. The most commonly involved three joints (the right&left elbows, knees, and ankles) are evaluated by HJHS in PwH and the total scores are within the range of 0-124 including gaiting. High scores indicate damage/impairment. Version 2.1 is used, nowadays.

The Hemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound (HEAD-US) Scoring System: It was developed by Martinolli *et al.* for three main joints (elbows, knees and ankles). Synovitis (score 0-2), cartilage (score 0-4) and subchondral bone changes (score 0-2) is evaluated with a maximum score of 8 points per joints. High scores indicate damage/impairment. Ultrasonography allows detection and quantitation of signs of disease activity (fluid collection, synovial hypertrophy, etc.) and degenerative changes (osteochondral changes, etc.). It is also useful in discriminating inflammatory effusion from hemarthrosis.

In Türkiye, 8 single-center studies and two multi-center national studies (one of them has not published, yet) evaluating joint status have been conducted in Turkey to the best our knowledge. HJHS-2.1, HEAD-US, MRI, gait analysis, static postural balance has been selected to evaluate the joint status in patients with hemophilia. In this article, two multi-center national studies evaluating joint status with joint scoring systems will be included.

Kavaklı et al have reported the national, multicenter, prospective, observational study included male patients aged ≥6 years with the diagnosis of moderate or severe hemophilia A or B from 8 centers between January 2017 and March 2019. The aim of the study was to observe the preventive effect of prophylactic treatment on joint health in people with hemophilia (PwH) and to investigate the importance of integration of ultrasonographic examination into clinical and radiological evaluation of the joints. These patients had been followed for one year with 5 visits (baseline and 3rd, 6th, 9th, and 12th month visits). The HJHS, the Pettersson scoring system, point-of-care (POC) ultrasonography, and the HEAD-US scoring system had been used. Seventy-three PwH, of whom 62 had hemophilia A and 11 had hemophilia B, had been included and 24.7% had target joints at baseline. The HJHS and HEAD-US scoring had significantly increased at the 12th month in all patients. These scores were also higher in the hemophilia A subgroup than the hemophilia B subgroup. However, in the childhood group, the increment of scores was not significant. The HEAD-US total score has been significantly correlated with both the HJHS total score and the Pettersson total score at baseline and at the 12th month. They concluded that the HEAD-US and the HJHS scoring systems were valuable tools during follow-up examinations of PwH and they complemented each other. They suggested that the POC ultrasonographic evaluation and the HEAD-US scoring system may be integrated into differential diagnosis of bleeding and long-term monitoring for joint health as a routine procedure.

The other national, multicenter, prospective, cross-sectional, non-interventional, observational study included the 19 centers (192 hemophilia A). The data were collected from January 2021 through August 2022. Male patients aged ≥6 years with the diagnosis of moderate or severe hemophilia A (factor level <2%) were included in this study. The HJHS, and the HEAD-US scoring system has been used in this study. Since the study is in the publishing phase, the details will not be given in this article, they will be presented at the 20th International Hemophilia Congress of Türkiye.

In conclusion, monitoring the long-term joint health in patients with haemophilia provides important outcome information for assessing the effectiveness of hemophilia treatment. But, the outcome measurements should be done by the experienced health professionals. And, the regular and continuous follow-up of the patients with hemophilia is very important.

References

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: Haemophilia. 2021 Jul;27(4):699. PMID: 32744769.

2. van Leeuwen FHP, van Bergen EDP, Timmer MA, van Vulpen LFD, Schutgens REG, de Jong PA, Fischer K, Foppen W. Magnetic resonance imaging evidence for subclinical joint bleeding in a Dutch population of people with severe hemophilia on prophylaxis. J Thromb Haemost. 2023 May;21(5):1156-1163.

3. Cayir A, Yavuzer G, Sayli RT, Gurcay E, Culha V, Bozkurt M. Evaluation of joint findings with gait analysis in children with hemophilia. J Back Musculoskelet Rehabil. 2014;27(3):307-13.

4. Oymak Y, Yildirim AT, Yaman Y, Gurcinar M, Firat A, Cubukcu D, Carti O, Ozek G, Vergin RC. The effectiveness of tools for monitoring hemophilic arthropathy. J Pediatr Hematol Oncol. 2015 Mar;37(2):e80-5.

5. Tat NM, Tat AM, Can F, Antmen B, Öner AF. Muscle strength and joint health in children with hemophilia: a cross-sectional study. Turk J Pediatr. 2020;62(4):606-613.
6. Tat NM, Tat AM, Oner AF, Karaman K, Kaplan S, Can F. Static postural balance evaluation and an investigation of the relationship with joint health in children with severe haemophilia: a controlled cross-sectional study. Haemophilia. 2021 Mar;27(2):e245-e252.
7. Deniz V, Guzel NA, Lobet S, Antmen AB, Sasmaz HI, Kilci A, Boyraz OC, Gunaştı O, Kurdak SS. Effects of a supervised therapeutic exercise program on musculoskeletal health and gait in patients with haemophilia: A pilot study. Haemophilia. 2022 Jan;28(1):166-175.
8. Tamsel İ, Kavakli K, Özbek SS, Hekimsoy İ, Balkan C, Şahin F, Tamsel S. The value of ultrasonography in detecting early arthropathic changes and contribution to the clinical approach in patients of hemophilia. J Clin Ultrasound. 2022 Mar;50(3):428-432.
9. Altan O, Ekşioğlu E, Öztürk EA, Hakan Demirhan T, Kaya Z, Aytaç Eyüpoğlu S, Koşan Çulha V, Gürlek Gökçebay D, Özbek NY. Clinical evaluation of balance in children with hemophilic arthropathy. Indian J Hematol Blood Transfus. 2022 Oct;38(4):698-702.
10. Günyel B, Bulakçı M, Başkent G, Karaman S, Ünüvar A. The assessment of joint health in children diagnosed with hemophilia on prophylactic or on-demand treatment. 20 th International Hemophilia Congress of Türkiye, 1-3 October 2023, Istanbul (Abstract).
11. Kavaklı K, Özbek SS, Antmen AB, Şahin F, Aytaç ŞS, Küpesiz A, Zülfikar B, Sönmez M, Çalışkan Ü, Balkan C, Akbaş T, Arpacı T, Tamsel İ, Seber T, Oğuz B, Çevikol C, Bulakçı M, Koşucu P, Aydoğdu D, Şaşmaz İ, Tüysüz G, Koç B, Tokgöz H, Mehrekula Z, Özkan B. Impact of the HEAD-US Scoring System for observing the protective effect of prophylaxis in hemophilia patients: A prospective, multicenter, observational study. Turk J Haematol. 2021 Jun 1;38(2):101-110.

Desmopressin trial in von Willebrand disease

S. Başak KOÇ ŞENOL, O. Bülent Zülfikar

Istanbul University, POncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit

Introduction: von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder known in humans. The current classification includes types 1 and 3, which are characterized by quantitative deficiencies of von Willebrand factor (VWF), as well as types 2A, 2B, 2M, and 2N, which are qualitative variants. Clinically, VWD patients experience excessive mucocutaneous bleeding, including heavy menstrual bleeding, epistaxis, easy bruising, prolonged bleeding from minor wounds and the oral cavity, and gastrointestinal bleeding, as well as bleeding after dental work, childbirth, and surgery, with musculoskeletal bleeding also seen in the most severe cases. Treatment includes adjunctive therapies, such as tranexamic acid, and therapies that directly increase the levels of VWF, such as desmopressin and VWF concentrates. Accurate and timely diagnosis and treatment present numerous challenges. In the present study, desmopressin (DDAVP) trial was performed to determine therapy to the Type 1 and type 2 patients with vWD.

Material and Method: Thirteen patients (10 type 1 and 3 type 2) were included. Desmopressin trials performed with intravenous desmopressin and it is given as 0.3 mg/kg, with a maximum dose of 20 mg. VWF antigen (vWF:Ag), VWF activity (vWF:Ricof), and Factor VIII (FVIII) activity levels determined immediately before administration of desmopressin, ;30-60 min after administration of desmopressin, and ; and 4 h postadministration. An increase of at least 2 times the baseline VWF level and the ability to achieve both VWF and FVIII levels of %50 were required to consider the patient responsive to desmopressin.

Results: Desmopressin trial was performed to 13 patients with vWD. Ten were female and 3 were male. Nine patients were responsive and 4 patients were not responsive (#1,7,9,10). The results were shown in Table 1. Although 13 patients were responsive 3 had serious adverse reaction . Two of them had tachycardia, flushing and headach about 24 hours, one had headach and hypotension. All unresponsive patients had type 1 vWD. Six patients had normal factor levels on the day of test however they were diagnosed as vWD.

Conclusion: DDAVP responsiveness may vary over patients. Our findings are limited by our limited number of patients. Patients who had adverse events and unresponsive to the DDAVP trial had factor replasman theraphy and others were decided to receive DDAVP. The challenge of our study was laboratory resuts. Six patients had normal factor levels however they were

diagnosed as vWD before. The most important issue is to find accredited laboratory for

Hasta no (#)	Tip	0. saat			1. saat			4. saat			Yanıt	Yan etk
		vWF:Ag	vWF:Rciof	FVIII	vWF:Ag	vWF:Rciof	FVIII	vWF:Ag	vWF:Rciof	FVIII		
1	Tip 1	16,2	<15,0	30	29,2	<15,0	75,4	35	17,9	102,2	Yanıt yok	Yok
2	Tip 1	75,8	75,9	35,2	175,2	159,3	117,1	153,8	148,3	101,5	Yanıt var	Var
3	Tip 1	59,1	68,6	45,8	140,8	144,7	136,5	120,9	133,7	151,6	Yanıt var	Var
4	Tip 1	69,7	91,5	81,1	144,8	151,1	265,1	138,2	142,2	168,8	Yanıt var	Yok
5	Tip 2	37,5	15,6	44,6	135,2	76	226,1	99,7	53,8	104,7	Yanıt var	Var
6	Tip 1	29	30,6	38	126,9	135	204,8	90,3	109,9	140	Yanıt var	Yok
7	Tip 1	6	5,3	24,7	13,3	5	106,2	12,8	8,78	95,5	Yanıt yok	Yok
8	Tip 2	77,3	82	92,8	185,7	298,2	384	129,2	132,9	199,5	Yanıt var	Yok
9	Tip 1	4,7	<15,0	14,3	11	<15,0	63,5	7,8	<15,0	41,3	Yanıt yok	Yok
10	Tip 2	33,1	11,09	113,2	74	28,2	188,8	44,1	19	215,4	Yanıt yok	Yok
11	Tip 1	63,5	58,4	70,5	84,4	101,2	95,2	71,9	80,7	88,4	Yanıt var	Yok
12	Tip 1	50,2	67,9	69,5	157,2	189,2	225	126,8	152	166,1	Yanıt var	Yok
13	Tip 1	69,6	110,9	94,2	130,6	167,4	160,7	123,1	168,5	125	Yanıt var	Yok

diagnosis and follow-up. In conclusion, most of the patients were responsive to DDAVP and DDAVP should be use as primary treatment under cautious who are responsive.

References:

1- Connell, Nathan T., et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood advances. 2021;5.1: 301-325.

2- Michiels, Jan Jacques, et al. Diagnostic differentiation of von Willebrand disease types 1 and 2 by von Willebrand factor multimer analysis and DDAVP challenge test. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2017;23.6: 518-531.

3- Stoof SCM, Cnossen MH, de Maat MPM, Leebeek FWG, Kruip MJHA. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2016;22(1):39-45.

4- James Paula D, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease." Blood advances. 2021;5.1: 280-300.

Table1: Results of DDAVP trial

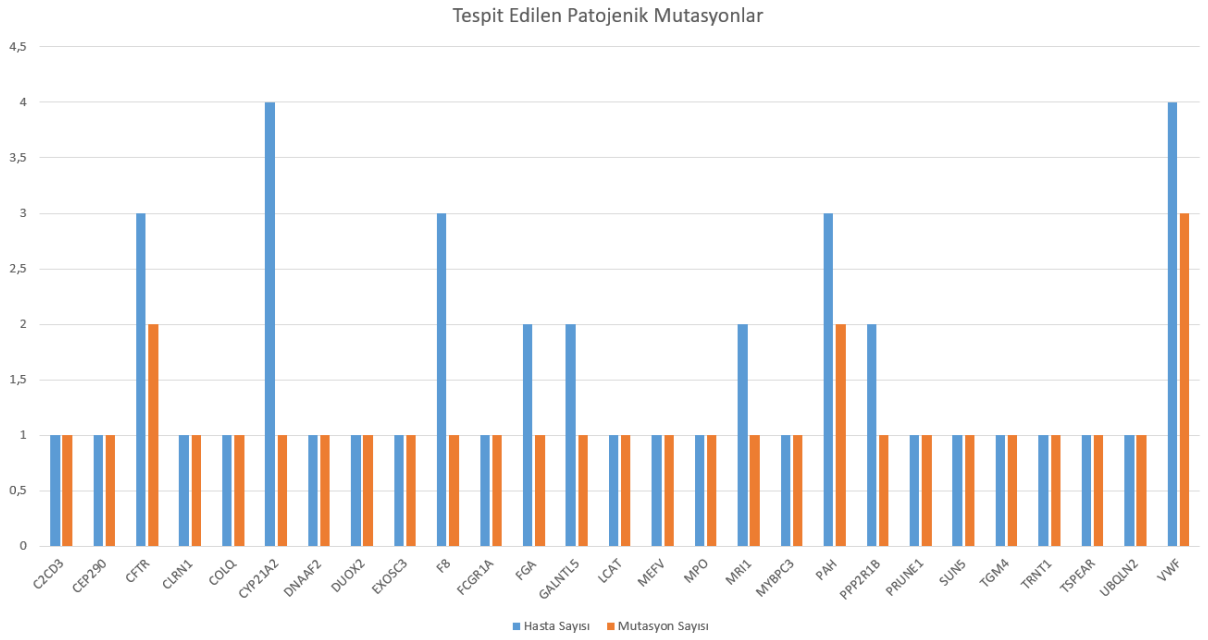
BAŞAK KOÇ ŞENOL

Von Willebrand Hastalığında Genetik Tanı: Ara sonuçları

Giriş: Von Willebrand Faktörü, hemostazda önemli rolü olan bir glikopoteindir. Genetik varyasyonlar, Von Willebrand Faktörü plazma seviyesini ve işlevini etkileyerek hemostazın bozulmasına neden olur. Laboratuarlardaki farklılıklar nedeniyle tanı konması ve tiplendirmesinde güçlükler yaşanmaktadır. Bu çalışma, klinikte VWD Tip 2 olarak tanı almış veya laboratuar farklılıkları nedeniyle aynı hastalarda tiplendirmede farklılıklar olan Türk hastalardaki genetik varyasyonları ve bu varyasyonların hastaların klinik fenotiplerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 18 hasta dahil edildi. Tüm hastalara ait demografik/klinik bilgiler, Kanama Değerlendirme Aracı skorları (Bleeding Assesment Tool- BAT) ve hastaların genetik incelemelerinin yapılması için kan örnekleri toplandı. Hastalara ait olan kan örneklerinden elde edilen DNA örnekleri Twist HC Exome Panel kullanılarak dizilendi.

Bulgular: Hastalarda median yaş 21.5 yıl (range:5-54) olup 5'i erkek 13'ü kadın idi. Median BAT skoru 9 (7-21) idi. Bir hasta haricinde tüm hastalarda aile hikayesi mevcut idi. Analiz edilen hastalardan üçünde F8 genine ait bir mutasyona, dördünde VWF genine ait üç farklı mutasyona rastlandı. F8 mutasyonu saptanan kişiler VWF mutasyonuna sahip olan iki kişi aynı ailedendi. Hasta grubu içerisinde kanama ile bağlantısı olmayan ya da daha uzak olan genlerde C2CD3 geninde 1 mutasyon, CEP290 geninde 1 mutasyon, CFTR geninde 2 mutasyon, CLRN1 geninde 2 mutasyon, COLQ geninde 1 mutasyon, CYP21A2 geninde 1 mutasyon, DNAAF2 geninde 1 mutasyon, DUOX2 geninde 1 mutasyon, EXOSC3 geninde 1 mutasyon, FCGR1A geninde 1 mutasyon, FGA geninde 1 mutasyon, GALNTL5 geninde 1 mutasyon, LCAT geninde 1 mutasyon, MEFV geninde 1 mutasyon, MPO geninde 1 mutasyon, MRI1 geninde 1 mutasyon, MYBPC3 geninde 1 mutasyon, PAH geninde 2 mutasyon, PPP2R1B geninde 1 mutasyon, PRUNE1 geninde 1 mutasyon, SUN5 geninde 1 mutasyon, TGM4 geninde 1 mutasyon, TRNT1 geninde 1 mutasyon, TSPEAR geninde 1 mutasyon, UBQLN2 geninde 1 mutasyon tespit edildi. Hastaların değerlendirmeleri halen devam etmektedir.



Sonuç: von Willebrand hastalığının tanısında halen güçlükler yaşanmaktadır. Tip 1 vWD'de genellikle yarar sağlamasa da özellikle Tip 2 VWD varyantından şüphelenilen bazı durumlarda genetik test yararlı olabililecektir. Bu çalışmaya göre, söz konusu F8 ve VWF mutasyonları çalışmaya dahil edilen 7 kişideki kanama bulgularının sebebini açıklamaktadır. Çalışmaya hasta alımı devam ediyor olduğundan, ilerleyen zamanda bulgular güncellenecek ve yeni veriler elde edilmeye devam edecektir.

Kaynaklar:

1- Seidizadeh, Omid, et al. "Phenotypic and genetic characterizations of the Milan cohort of von Willebrand disease type 2." *Blood Advances* 6.13 (2022): 4031-4040.
2- James, Paula, and David Lillicrap. "Genetic testing for von Willebrand disease: the Canadian experience." *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Vol. 32. No. 05. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., 2006.
3- Favaloro, Emmanuel J., et al. "Genetic Testing for the Diagnosis of Von Willebrand Disease: Benefits and Limitations." *Journal of Coagulation Disorders* 2.2 (2010).
4- DiGiandomenico, Stefanie, et al. "Laboratory variability in the diagnosis of type 2 VWD variants." *Journal of thrombosis and haemostasis* 19.1 (2021): 131-138.

Hemlibra Türkiye gerçek yaşam verisi

[1]Başak Koç, [2]Sinan Akbayram, [3]Kamuran Karaman, [4]Özlem Tüfekçi Gürocak*, [5]Bülent Antmen, [6]İlgen Şaşmaz, [2]Ahmet Fayik Öner, [7]Kaan Kavaklı, [8]Ekrem Ünal, [9]Hüseyin Tokgöz, [10]Selin Aytaç, [11]Alphan Küpesiz, [12]Canan Albayrak, [13]Ayşe Şimşek, [14]Nurettin Okur, [1]Bülent Zülfikar

*Sunumu yapan yazar

1.İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi, İstanbul
2.Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Gaziantep

3.Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van
4.Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
5.Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

6.Çukurova Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

7.Ege Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

8.Erciyes Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

9.Necmettin Erbakan Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
10. Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

11. Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

12. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

13. Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Onkolojisi ve Hematolojisi, Konya

14. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Onkolojisi ve Hematolojisi, Diyarbakır

Giriş ve Amaç

Subkutan uygulanan faktör VIII-mimetik tedaviler, hemofili A profilaksisinde rutin kullanıma girmiştir. **Emicizumab etken maddeli Hemlibra ürününe ait klinik deneyimin artmasıyla beraber** klinik çalışma dışı gerçek yaşam verileri tüm dünyada yayınlanmaya başlanmıştır (1-3).

Bu çalışmada, ülkemizde de ruhsatlı emicizumaba ait gerçek yaşam verilerinin analizi ile **Hemlibra ürününün ülkemizdeki hastalardaki etkililik ve güvenlilik profilinin ortaya konulması ve de hemofili A tedavisindeki karşılanmamış ihtiyacın tespiti** hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Türkiye genelinde Hemlibra kullanıldığı bilinen merkezlere elektronik form gönderilerek Hemlibra hastalarına ait aşağıda yer alan bilgiler sorgulandı. Yan etki verileri firmanın farmakovijilans kayıtlarından elde edildi.

- Hasta yaşı
- İnhibitör durumu, pik değeri ve tarihi
- Emicizumab öncesi uygulanan tedavi, uygulama sıklığı ve kanama hikayesi
- Hedef eklem varlığı ve lokasyonu
- Kafa içi kanama hikayesi ve sekel durumu
- Emicizumaba geçiş tarihi ve gerekçesi
- Emicizumab sonrası kanama hikayesi ve kanamaya nasıl müdahale edildiği

13 merkezden (tablo 1) **en az bir doz emicizumab kullanmış 20 hastanın verisi** retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler 31.08.2023 tarihinde değerlendirildi. **Emicizumab maruziyet süresi medyan değeri 17.0 hafta (1-136 hafta)** olarak saptandı.

BİLDİRİ TAM METİNLERİ
&
FULL PAPER OF ABSTRACTS

ISBN 978-605-70919-3-2

Bulgular

Hasta özellikleri

Tüm hastalar konjenital ağır hemofili A hastasıdır. Hastaların yaşı 10 ay ila 29 yaş arası değişmektedir. Yaşı 0-12 ay olan hastalar nedeniyle yıllık kanama sayıları (ABR) değerlendirilememiştir. Hastaların 3'ü infant (0-12 ay), 11'i 1-6 yaş, 4'ü 7-11 yaş aralığında, 1'i adolesan (12-18 yaş), 1'i erişkindir (>18 yaş). 7 hasta yüksek titreli (≥5 BU/mL), 2 hasta düşük titreli (<5 BU/mL) inhibitörlü iken 11 hasta inhibitör negatiftir (tablo 2).

Emicizumab öncesi tedaviler ve sekel durumu

Emicizumab öncesi uygulanan tedaviler ve tedavi sıklığı tablo 3'te gösterilmiştir.

Emicizumab öncesi uygulanan tedaviler ile toplam 6 hastada hedef eklem gelişmiştir: (1) Her iki diz, her iki dirsek; (2) Kompartman sendromunun eşlik ettiği sol dirsek tutulumu; (3) Sağ ayak bileği, sol dirsek; (4) Her iki diz, sağ dirsek; (5) Sağ ayak bileği; (6) Sol kalf.

6 hastada kafa içi kanama hikayesi vardır. Bu hastalardan birinde kafa içi kanama nedenli epilepsi ve hafif düzeyde mental retardasyon şeklinde sekel bulunmaktadır. Bu hasta 4 yaş 3 aylıktır ve inhibitör pik değeri 358 BU/mL'dir.

Emicizumaba geçiş gerekçesi

Hastaların tamamında emicizumaba geçişteki temel neden, **damar yolu problemi nedeniyle intravenöz tedavilerin etkili şekilde uygulanamamasıdır.** Aynı zamanda hastaların 3'ünde mevcut tedaviler ile **etkili kanama kontrolü sağlanamamıştır**. Ciddi damar yolu problemi ve 3 hedef eklemi olan, mevcut tedavilerden yeterli fayda görmeyen 10 yaşında inhibitörlü bir hasta da emicizumab için uygun görülmüş; ancak tedaviye henüz başlanmadığından verisi analize dahil edilmemiştir.

Emicizumab sonrası kanama hikayesi

En az bir doz emicizumab kullanımı sonrası hastaların tamamında (N=20) sıfır spontan kanama; iki inhibitörsüz ve iki de inhibitörlü hastada ek tedavi gerektiren toplamda 5 travmatik kanama meydana gelmiştir. Travmatik kanamalara düşük doz faktörle ile müdahale edilmiştir (tablo 4). Emicizumab kullanımı esnasında hiçbir ciddi advers olay gözlemlenmemiştir.

Sonuç

Emicizumab ile **%100 sıfır spontan kanama oranlarına** ulaşılmıştır. Bu sonuç, benzer çalışma dizaynı ile en az bir doz emicizumab kullanmış hastalarda %87 sıfır spontan kanama oranlarının saptandığı (N=146, medyan takip süresi 56 hafta) Kanada Kayıt Sistemi verileri ile uyumludur (1).

Etkili kanama kontrolünün standart profilaktik yöntemler ile sağlanamadığı hastalarda, intrakranial kanama gibi **sekel bırakabilecek kanamaların ve hedef eklem gelişiminin önüne geçmek için Hemlibra tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır.**

3. Buckner TW et al.Surgeries and procedures in people with haemophilia A on emicizumab prophylaxis: analysis from the ATHN 7 haemophilia natural history study. EAHAD 2023 PO166.

Tablo 1: Çalışmaya katılan merkezler ve hasta sayıları

Merkez	**Hasta sayısı**
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi	4
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi	2
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	4
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Çukurova Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Ege Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Erciyes Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1
Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Onkolojisi ve Hematolojisi	1

Tablo 2: Yaş gruplarına ve inhibitör durumlarına göre hasta dağılımı

	İnhibitör Negatif	**İnhibitör Pozitif**	**Toplam**
0-12 ay	2	1	3
1-6 yaş	7	4	11
7-11 yaş	2	2	4
12-18 yaş	0	1	1
>18 yaş	0	1	1
Toplam	11	9	20

Tablo 3: Emicizumab öncesi tedaviler ve tedavi sıklığı*

Kullanılan ürün / Tedavi sıklığı	**Kanadıkça**	**Haftada 1 defa**	**Haftada 2 defa**	**Haftada 3 defa**
Plazma kaynaklı fVIII		▲	▲▲	▲
Rekombinan fVIII	▲	▲	▲▲	▲▲▲
Uzun etkili fVIII				
aPCC		▲		▲▲▲▲
rfVIIa				▲▲▲

*Fitusiran klinik çalışmasından ayrılarak emicizumab tedavisine başlamış bir hasta bulunmaktadır.

Herbir ▲ bir hastayı temsil etmektedir.

Tablo 4: Emicizumab sonrası kanama hikayesi

Yaş	**Travmatik kanama**	**Müdahale**
11 ay	Beşik kenarına çarpma sonucu oral kanama	Tek doz pFVIII
9 yaş	Travmatik sağ dirsek kanaması	İki doz rFVIIa
6 yaş	Travmatik orbita kanaması	Tek doz aPCC
	Travmatik sağ ayak parmak kanaması	Tek doz FVIIa
8 yaş	Düşme sonucu sağ ayak bileği kanaması	Tek doz rFVIII

HEMOFİLİ GEN TEDAVİSİ ÖNCESİNDE YAPILAN TARAMA TESTLERİNDE AAV-ANTİKORU SEROPREVALANSI:

TÜRKİYE HEMOFİLİ GEN TEDAVİSİ ÇALIŞMA GRUBU RAPORU

Kaan Kavaklı1, Bülent Antmen2, Fahri Şahin3, Vahap Okan4, Bülent Zülfikar5, Can Balkan1, İlgen Şaşmaz2, Başak Koç5

Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji BD1, Acıbadem Adana Hastanesi Çocuk Hematoloji2, Ege Üniversitesi Erişkin Hematoloji BD3, Gaziantep Üniversitesi

Erişkin Hematoloji BD4 ve Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Kanama Bozuklukları Birimi5 İSTANBUL

Hemofili gen tedavisi 2022 ve 2023 yıllarında hem EMA hem FDA onaylarını alan AAV-bazlı in-vivo sellüler gen tedavisi tekniği ile önemli başarılar kazanmaktadır. Ülkemizde de 5 farklı hemofili merkezinde hemofilide gen tedavisi başarıyla sürdürülmektedir. Görüldüğü kadarıyla günümüzde en önemli sorun tarama testleri sırasında >%50 AAN-Antikoru (+) yaşanması nedeniyle önemli ölçüde hasta gen tedavisinden arzu ettiği halde ve diğer yönlerden klinisyen tarafından uygun görüldüğü halde yararlanamamaktadır.

Bu çalışmada son yıllarda farklı gen tedavileri sırasında yapılan AAV-antikor seroprevalansı oranları geriye dönük olarak toplanarak ülke çapındaki seropozitivite oranları saptanmaya çalışılmıştır. Ülkemizden beş merkez (Ege Çocuk Hematoloji, Ege Erişkin Hematoloji, Adana Acıbadem, İstanbul Onkoloji Enstitüsü ve Gaziantep Üniversitesi Erişkin Hematoloji) verileri toparlandı.

Hemofili-A için Anti-AAV-6, Hemofili-B için Anti-Spark100 ve Anti – AAV-8 antikorları ilgili endüstrinin sentral laboratuvarlarında tarandı. AAV-5 antikorlarını taramak o konuda henüz gen tedavisi yapmak imkanı bulunamadığı için mümkün olmadı. Sonuçları anonim olarak kullanılan endüstri temsilcileri Hemofili-A için Pfizer/Sangamo ile Hemofili-B için Pfizer/Spark ve Takeda ve Prof. Amit Nathwani (UCL - London) idi. Testlerde herhangi bir standart olmayıp her biri sahibi olduğu firma tarafından denetlendi.

Sonuçta Hemofili-A grubunda toplamda 68 hasta tarandı ve 45 (+) ile % 66 antikor pozitifliği saptandı. Hemofili-B grubunda ise toplamda 107 hasta taranarak 78 (+) ile % 73 antikor pozitifliği saptandı. Bütün hemofili grubu birlikte değerlendirildiğinde ise 175 hastanın tarandığı ve 123 (+) ile % 70 antikor pozitifliği dikkati çekti. Merkezlerin taradığı hasta sayısı ve merkez başına elde edilen seropozitiflik oranı Tablo-1'de gösterildi. AAV-seropositivitesinin çok heterojen olduğu ve en düşük sonuçların Ege bölgesinde elde edildiği (% 56-60) dikkati çekti. İstanbul-Adana ve Gaziantepte ise oranlar % 85-90 arasında yani anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç olarak ülkemizde bugüne kadar yapılan gen tedavisi öncesi AAV-Antikoru testlerinde taranan hemofili hastalarının %70'i yani her 3 hemofili hastasından 2'si taramada bu sebeple elenmiştir. Ancak 1/3 oranındaki hemofili hastasına gen tedavisi uygulanma şansı yaratılabilmiştir. Bu durum batı ülkelerinde farklı AAV-serotiplerine bağlı olarak %30-50 arasında rapor edilmiştir. Gen tedavisine başvuran hastaları önemli ölçüde dışarda bırakması nedeniyle büyük önem arz etmektedir. Bu konudaki çalışma Türk hemofili hastalarında ilk kez yapılmaktadır.

Tablo.1 Türkiye yapılan gen tedavisi tarama testlerinde 175 hemofili hastasında elde edilen bölgesel ve toplam AAV-sero-prevalans pozitifliği sonuçları

MERKEZ	HEMOFİLİ-A	HEMOFİLİ-B	TOPLAM SEROPREVALANS ORANI
EGE ÇOCUK HEMATOLOJİ - İZMİR	10/24 (%42)	33/53 (%55)	43/77 (% 56)
EGE ERİŞKİN HEMATOLOJİ- İZMİR	9/13 (% 69)	3/7 (% 43)	12/20 (%60)
ADANA – ACIBADEM ÇOCUK HEMATOLOJİ	12/15 (% 80)	16/18 (% 85)	28/33 (%85)
GAZİANTEP ERİŞKİN HEMATOLOJİ	11/13 (% 85)	16/17 (% 94)	27/30 (% 90)
İSTANBUL ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ	3/3 (%100)	10/12 (% 83)	13/15 (%87)
TÜRKİYE TOPLAMI	45/60 (% 66)	72/94 (%77)	123/175 (%70)

Doğal Antikuagulanların Hemofili Tedavisindeki Etki Mekanizmaları

Doç. Dr. S. Başak Koç Şenol

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD

Kalıtsal kanama bozukluklarının ön sırasını alan Hemofili A, faktör VIII (FVIII)'in, Hemofili B ise faktör IX (FIX)'un eksikliği sonucunda ortaya çıkan, X kromozomuna bağlı olarak kalıtılan ve tedavi edilmediği takdirde hayatı tehdit eden kanamalara seyreden bir hastalıktır. Geçen asırda ortalama 10-20 yıl arasında seyreden ömür, tedavide elde edilen yeni olanaklarla giderek yükselmiş, günümüzde normal erkek nüfusta ulaşılan 76 yıla oldukça yaklaşmış ve 71 yıl olarak saptanmıştır [1].

Günümüzde hemofili tedavisinde altın standart hala faktör konsantreleri ile eksik olanın yerine (replasman) konmasıdır. Gerek insan plazmasından türetilen, gerekse rekombinant teknoloji ile üretilen faktörler, standart yarı ömürlü ve yarı ömrü uzatılmış formda bulunmaktadırlar. Dünya Hemofili Federasyonu'nun (World Federation of Hemophilia- WFH) geçen yıl yayınladığı son rehberde, gen tedavisi gibi alternatif, uzun etkili tedavi yöntemlerinden biri standart hale gelene kadar profilaksi tedavisine erken yaşta başlanılması ve sürdürülmesi önerilmektedir [2]. Faktör replasmanı haftanın belli günlerinde intravenöz yolla uygulanmaktadır. Ömür boyu süren bir hastalık olduğu düşünüldüğünde uygulamada zorlukların olması kaçınılmaz bir durum haline gelmektedir. Bununla öncelikle hastaların tedaviye uyumları etkilenmektedir [3]. Bunun yanı sıra hemofililere erken yaşta ve yüksek dozda profilaksi yapılmasına rağmen hala eklemlerde kanamalar olduğu ve bu kanamaların eklemler üzerindeki olumsuz sonuçlarının engellenemediğine dair kanıtlar bulunmaktadır [4]. Bu kanamaların, sadece subklinik olarak ortaya çıkan mikrokanamalar olabileceği düşünülmektedir [5].

Bu nedenle hemofili tedavisi henüz bitmemiş ve halen gelişmeler devam etmektedir.

Hemofili tedavisindeki gelişmelerin ön sırasını faktör dışı tedaviler ve gen tedavileri almaktadır.

Doğal Antikoagünalar:

Hemostaz, kanamayı önlemek için yeterli trombin üreten dengeli bir pıhtılaşma sürecidir. Trombin, stabil pıhtı üretimi ve hemostatik dengenin korunması için gerekli olan anahtar bir enzimdir. Trombin üretimi, pro ve antikoagülanların dengesine bağlıdır. Hemofilide FVIII ve FIX eksikliği, hemostazı bozan yetersiz trombin oluşumuna yol açar ve kanamayı kontrol etmek için stabil pıhtıların oluşamamasına neden olur. Rebalancing ajanlar, doğal antikoagülan yolları hedef alarak yeterli trombin oluşumunu yeniden sağlamayı amaçlar.

1- *Anti-antitrombin (Fitusiran)*

Normal hemostaz mekanizmasında pıhtılaşma işlevi aşırıya gitmemesi için, anti-trombin (AT), protein C, protein S ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) dahil olmak üzere çeşitli doğal inhibitörler tarafından kritik bir şekilde düzenlenir [6]. Hemofili tedavisinde eksik olan faktörle beraber doğal inhibitörlerin azaltılması da hemostazın sağlanmasında etkili olabileceğinden yola çıkılarak doğal inhibitörlerin azaltılması klinik çalışmaları devam etmektedir.

Bu amaçla geliştirilen bir diğer yöntem subkutan tedavi olarak uygulanan gen susturmadır. Hemofili A, Hemofili B ve inhibitörlü hastalarda subkutan olarak uygulanan ve hepatositlerde antitrombin sentezini inhibe ederek yeterli trombin oluşumunu destekleyen enterferans yapan RNA (siRNA) molekülleri (Fitusiran) ile yeterli hemostaz sağlanmış ve kanamalar engellenmiştir [5].

Antitrombin seviyesinin azaltılması hemofiliye rağmen hemostazı sağlamış olup etkin olduğu trombin jenerasyon testlerinde gösterilmiştir. Yapılan Faz 2 klinik çalışmalarda anti-trombin düzeyi %80 oranında azalmış ve bu azalma takipte bir yıl boyunca devam etmiş olup çalışmaya dahil edilen 33 hastanın %50'sinde kanama hiç görülmemiş ve %67'sinde spontan kanama kaydedilmemiştir [7]. Ancak çalışmada sinüs ven trombozu olup ilk tanı olarak intrakranial kanama tanısı ile yüksek doz FVIII kullanılan bir hasta kaybedilmiş sonrasında kanama tedavisinin planında değişikliğe gidilmiştir [8]. Fitusiran ile ilgili Faz 3 çalışmalar halen devam etmekte olup sonuçlar umut vericidir.

2- *Anti-TFPI (Marstacimab Concizumab/ Befovacimab)*

Doğal antikoagülan olarak hemostazda yer alan doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI), Kunitz-2 (K2) bölgesi aracılığı ile FXa bağlanarak FXa'yı inhibe eder. Sonra TFPI, K1 bölgesi aracılığı ile de doku faktörü (tissue factor= TF) - FVIIa kompleksine bağlanarak TFPI-FXa-TF-FVIIa dörtlü kompleksini oluşturarak FVIIa'nın inhibisyonu sağlanır. Bu nedenle K2 bölgesi inhibisyon sürecindeki en önemli nokta olup anti-TFPI tedavilerinde hedeflenen bölge olarak yerini almıştır [9].

Martacimab; TFPI'nın K2 bölgesine bağlanan IgG1 yapısında monoklonal bir antikordur [10]. Haftalık olarak subkutan yoldan HA, HB ve inhibitör pozitf olan hastalarda kullanılabilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda farklı kohortlarda yıllık kanama sayısını %80-96 oranında azalttığı ve tromboembolik yan etki görülmediği ortaya konmuş olup Faz 3 klinik araştırmaları halen devam etmektedir [11].

Concizumab; TFPI'nın K2 bölgesine bağlanan IgG4 yapısında monoklonal bir antikordur [12]. Hemofili kan örneklerine concizumab eklendiğinde doz bağımlı olarak pıhtılaşma zamanını kısaltarak trombin oluşumunun restorasyonu ex vivo olarak gösterilmiştir [13]. Concizumab, TFPI üzerinde etki sağladığı için hem HA hem HB hem de inhibitör pozitif olan hastalarda kullanılabilmektedir. Subkutan ve her gün uygulanmaktadır. Faz çalışmaları halen devam etmektedir.

Befovacimab; TFPI'nın hem K1 hem de K2 bölgelerine bağlanan IgG2 yapısında monoklonal bir antikordur. Yapılan fare deneylerinde tromboza sebep olmadan prokoagulan aktivitesi gösterilmiştir [14]. Ancak yapılan klinik çalışmalarda doz bağımsız olarak 3 hastada intrakranial tromboz gelişmesi üzerine klinik araştırmalar tamamen durdurulmuştur.

3- *Aktive Protein C inhibisyonu*

Doğal inhibitör olan aktive Protein C (APC), FVa'yı inhibe ederek trombin oluşumunu engeller. FV Leiden mutasyonu gibi bu yolda olan mutasyonlar tromboza sebep olmakta ve hemofili ile birlikte olduğunda daha hafif şiddetli kanamalar görülmektedir. Buradan yola çıkarak APC'nin inhibisyonunun hemofili tedavisinde yarar sağlayabileceği düşünülmüştür. Endojen APC inhibitörleri serpin ailesinden olup bunların APC2ye spesifiteleri düşüktür. Serpinde oluşturulan mutasyon ile APC spesifik bir mutasyon meydana getirilmiş ve bunun da etkin olduğu invitro çalışmalarda ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir [15]. Faz 1-2a çalışmaları yeni başlamış olup üretilen molekülün subkutan ve her 4 haftada bir kullanılması planlanmaktadır.

Birçok tedavi seçeneği için araştırmalar halen devam etmektedir ve bunların hangilerinin rutin hayata gireceği belirsizdir. Bununla birlikte geliştirilen bu tedavilerin

hangisinin daha yararlı olacağı belirsizliğini korumaktadır. Farklı tedavilerin ve/ veya kombine tedavilerin kimlere, ne zaman uygulanacağı ve bu tedavilerin monitorizasyonun nasıl olacağı halen tartışmalıdır. Geliştirilen tedavi seçenekleri eksik olanı yerine koymaktan (replasman) çok farklı mekanizmalar üzerinden yapıldığı için her ne kadar kanama eğilimi olan hastalarda uygulansa da mevcut tromboz/ DIC riski belirsizdir. Nitekim klinik araştırmalarda bu riski taşıyan tüm hastalar dışlanmaktadır. Bu nedenle klinik araştırmaların hasta güvenliğinin en üst düzeyde tutularak planlandığı unutulmamalı ve yeni kullanıma girecek olan tedavilerin günlük gerçek hayatta kullanımlarında da aynı özen gösterilmelidir.

Sonuç olarak, önümüzdeki 10 yılda hemofili tedavisinin çok farklı olması, tedavi alanına yeni ürünlerin dahil olması çok muhtemeldir. Ancak her hasta için en iyi seçeneğin nasıl belirleneceği ve nasıl uygulanacağı belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle ilerleyen yıllarda hemofili tedavisi hemostaz konusunda uzmanlaşmış ve klinik deneyimin çok iyi olduğu merkezlerde yönetilmesi gerekecektir. Halen unutulmaması gereken konu, inhibitörsüz hastalarda en güvenilir, en etkin altın standart tedavinin faktör konsantreleri replasmanı olduğudur. Yeni tedavilerin uzun dönem yan etkilerinin ortaya konulması için 20 yıllık bir deneyime ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalar için önemini koruyan ve hayatlarını kısıtlayan en önemli sorunlardan biri olan hemofilik artropatinin önlenmesinde; multidisipliner ekiplerin yer aldığı kapsamlı merkezlerde faktör konsantreleri ve faktör dışı tedavilerin uygulanması kadar; verilerin kaydının, düzenli takibin, hastaların eğitimlerinin, fizyoterapi ve spor olanaklarının ve hasta motivasyonunun sağlanmasının unutulmamasıdır

Kaynaklar

1. Darby, S.C., et al., *Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV.* Blood, 2007. **110**(3): p. 815-25.
2. Srivastava, A., et al., *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition.* Haemophilia, 2020. **26 Suppl 6**: p. 1-158.
3. Zulfikar, B., et al., *Persons With Hemophilia of Generation Y and Their Relatives Attitudes and Expectations From Treatment.* Clin Appl Thromb Hemost, 2021. **27**: p. 10760296211000131.
4. Oldenburg, J., *Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens.* Blood, 2015. **125**(13): p. 2038-44.
5. Miesbach, W. and F. Eladly, *Current and Future Options of Haemophilia A Treatments.* Expert Opin Biol Ther, 2021. **21**(11): p. 1395-1402.
6. Shima, M., *Current progress and future direction in the treatment for hemophilia.* Int J Hematol, 2020. **111**(1): p. 16-19.
7. Pasi, K.J., et al., *Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy.* N Engl J Med, 2017. **377**(9): p. 819-828.
8. Machin, N. and M.V. Ragni, *An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B.* J Blood Med, 2018. **9**: p. 135-140.
9. Mahlangu, J.N., *Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management.* Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 670526.
10. Patel-Hett, S., et al., *Marstacimab, a tissue factor pathway inhibitor neutralizing antibody, improves coagulation parameters of ex vivo dosed haemophilic blood and plasmas.* Haemophilia, 2019. **25**(5): p. 797-806.
11. Cardinal, M., et al., *A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers.* J Thromb Haemost, 2018. **16**(9): p. 1722-1731.
12. Hilden, I., et al., *Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model.* Blood, 2012. **119**(24): p. 5871-8.
13. Lauritzen, B. and I. Hilden, *Concizumab promotes haemostasis via a tissue factor-factor VIIa-dependent mechanism supporting prophylactic treatment of haemophilia: Results from a rabbit haemophilia bleeding model.* Haemophilia, 2019. **25**(6): p. e379-e382.
14. Gu, J.M., et al., *Mechanistic Modeling of the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Relationship of Tissue Factor Pathway Inhibitor-Neutralizing Antibody (BAY 1093884) in Cynomolgus Monkeys.* AAPS J, 2017. **19**(4): p. 1186-1195.
15. Polderdijk, S.G., et al., *Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia.* Blood, 2017. **129**(1): p. 105-113.

FVIII Mimetik ilaçlar (Emicizumab, Mim8)

Prof. Dr. Canan Albayrak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun

Hemofili A (HA) tedavisinin uzun yıllar temel dayanağı faktör VIII (FVIII) ile yerine koyma tedavisi olmuştur; ancak FVIII tedavisine rağmen HA tedavisinde hala karşılanamayan ihtiyaçlar mevcuttur. FVIII ve yarılanma ömrü uzatılmış FVIII ürünleri, intravenöz uygulama gerektirirler. Ciltaltı uygulanabilen ürünler, daha uzun yarıömürlü ürünler ve inhibitörlü hastalarda uygulanabilen ürünler profilaksiye uyumu arttırabilir ve özellikle çocuklarda bakım yükünü azaltabilirler.

Son yıllarda bu karşılanamayan ihtiyaçları karşılamak amacıyla yeni tedaviler geliştirilmektedir. Aktive edilmiş FVIII'i (FVIIIa) taklit eden bispesifik antikorlar (biAb'ler) olan Emicizumab ve Mim8, FVIII mimetik ilaçlar grubunda yer alan ilaçlardır.

FVIII mimetik ilaçların ilki Emicizumab; insan FIXa ile FXa'ya bağlanarak aralarında köprü oluşturan ve dolayısıyla FVIII-mimetik etki gösteren bispesifik bir antikordur. FIXa ile FX'u doğru pozisyona getirerek FX'un FIXa tarafından aktive edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede koagülasyon sisteminin devamının aktive olmasını sağlayarak normal pıhtı oluşumuna olanak vermektedir. Emicizumab'ın çocuk ve erişkin, inhibitörlü ve inhibitörsüz HA'lı hastalarda kanamaların önlenmesinde (profilakside) etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (Haven 1, 2, 3, 4, 7). Emicizumab'ın her yaştan çocuk ve erişkin inhibitörlü ve inhibitörsüz HA'lı hastalarda kullanımı FDA (2017) ve EMA (2018) tarafından onaylanmıştır. Emicizumab FVIII ile yapısal benzerlik göstermez, bu sayede inhibitör gelişimine neden olmamaktadır.

Kofaktör etkisi için aktive olmasına gerek yoktur. İnhibitörlü hastalarda FVIII inhibitörlerinden etkilenmez. Yarılanma ömrü 4-5 haftadır. Ciltaltı uygulanması ve seyrek uygulamalar sayesinde tedaviye uyumu arttırmaktadır. Hastaların ve ailelerin üzerindeki tedaviden kaynaklanan yükü azaltmaktadır. Sabit seyreden plazma konsantrasyonu sayesinde etkili koruma sağlayarak hastaların önemli bölümünde `0 kanama' hedefine ulaşılmasını sağlamaktadır.

Standart yükleme dozu olarak 3mg/kg/doz başına haftada bir kez, 4 hafta boyunca ciltaltı uygulandıktan sonra, idame dozuna geçilmelidir. İdamede üç farklı sıklıkta uygulama yapılabilir. İdamenin ilk dozu beşinci hafta uygulanır. İdame haftada bir uygulanacaksa 1,5mg/kg/doz, iki haftada bir uygulanacaksa 3mg/kg/doz, ayda bir uygulanacaksa 6mg/kg/doz hesabıyla idame dozları ciltaltı olarak uygulanması ve devam edilmesi önerilmektedir.

Mim8 ise HA'nın inhibitörlü ve inhibitörsüz profilaktik tedavisi için klinik geliştirme aşamasında olan yeni bir antifaktör IXa/antifaktör X'a bispesifik antikordur. Yarılanma ömrü 14 (10-17) gündür. Ciltaltı olarak kalem şeklinde cihazla uygulanmaktadır. Klinik dışı modeller iyi farmakokinetik ve güvenlik göstermiştir. Mim8'in faz 1/2 çalışması (Frontier 1), HA'da haftada bir ve ayda bir ciltaltı uygulamasının inhibitör durumundan bağımsız olarak tüm dozlarda iyi tolere edildiğini göstermiştir. Vücut ağırlığına göre ilaç dozu hesaplamanın flakonda kalan ilacın israfına ve yanlış doz uygulamalarına neden olabileceği düşünülerek; uygulama sıklığına ve ağırlık aralığına göre standart dozlar üretilmesi planlanmıştır. Farmakokinetik/farmakodinamik simülasyonların sonuçları kullanılarak, üç doz rejiminden oluşan (aylık, her 2 haftada bir ve haftalık) ve üç ağırlık aralığında (<15 kg, 15–45 kg ve ≥45 kg) optimize edilmiş bir matriks ile etkili hemostatik kapsama

sağlamak üzere beş sunum dozu (1,6 mg, 4 mg, 9 mg, 20 mg, 46 mg) seçilmiştir. Halen faz 3 klinik çalışmaları devam etmektedir.

Faktör VIII mimetik ilaçların ortak özellikleri; sadece HA hastalarinda kullanılabilmeleri, ciltaltı uygulanmaları, inhibitörlü ve inhibitörsüz hastalarda profilaksi amacıyla kullanılmaları, haftalık, iki haftada bir ve aylık uygulamalar yapılabilmesidir. Kanama durumunda FVIII veya baypass edici ilaçlar ile kanamalar durdurulabilir.

Kaynaklar

1. Mahlangu, J, Iorio, A, Kenet, G. Emicizumab state-of-the-art update. Haemophilia. 2022; 28(Suppl. 4): 103–110.
2. Mahlangu J. An update of the current pharmacotherapeutic armamentarium for hemophilia A. Expert Opin Pharmacother. 2022;23:129-138.
3. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017;377:809-818.
4. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018;379:811-822.
5. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 2019;6:e295-e305
6. Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. Haemophilia. 2021;27:854-865.

7. Persson P, Amstrup AB, Coester HV, Matytsina I, Bas S. Mim8, a novel factor VIIIa mimetic bispecific antibody, shows favorable safety and pharmacokinetics in healthy adults. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(6):102181.
8. Seremetis SV, Clausen WHO, Matytsina I, Nissen SM, Wåhlander K. Mim8 Clinical Development Program: An Overview of the Frontier Studies. Blood.2022;140 (Supplement 1): 5630-5631.

Advanced Molecular Analysis in Hemophilia in a Single Step: Next Generation Sequencing (NGS) and Copy Number Variation (CNV) Analysis

Enise Avci Durmusalioglu[1], Basak Durmus Ozen[1], Esra Isik[1], Nihal Karadas[2], Kaan Kavaklı[2], Melike Sezgin Evim[3], Adalet Meral Gunes[3], Funda Tayfun Kupesiz[4], Alphan Kupesiz[4], Fahri Sahin[5], Tahir Atik[1]

1: Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Genetics, Izmir

2: Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Izmir

3: Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Bursa

4: Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, Antalya

5: Ege University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Izmir

As we know, the F8 gene is located on the X chromosome and encodes the F8 protein. Pathogenic variants in the F8 gene that cause hemophilia arise through various mechanisms such as inversions, single nucleotide variants, and deletions/duplications. The type of pathogenic variant determines the severity of hemophilia.

Based on this, we select the genetic test according to the patient's phenotype. For patients with severe hemophilia, the first-tier test is the intron 22 inversion analysis, responsible for forty-eight percent of severe hemophilia cases. If the patient has mild or moderate hemophilia, the first-tier test is the F8 gene sequence analysis. If these tests are normal, F8 MLPA should be conducted to detect deletions and duplications. Despite these comprehensive tests, the pathogenic variant remains unidentified in three to five percent of patients. In these cases, it is recommended to consider differential diagnoses, specifically for von Willebrand disease and combined F5 and F8 deficiency, and conduct genetic tests for the responsible genes.

NGS and NGS-based CNV analysis allow simultaneous sequence analysis of multiple genes and can identify intragenic CNVs like deletions/duplications. In our study, we aimed to evaluate the efficacy of a coagulopathy panel using these methods for Hemophilia A patients whose molecular etiology remained elusive following intron 22, intron 1 inversion analyses, and F8 gene sequencing.

Over five hundred fifty male patients were referred to our department for Hemophilia A genetic analysis. We identified the molecular etiology in ninety-five percent of patients using intron 22, intron 1 inversion analysis, or F8 gene sequence analysis. However, for twenty-seven patients, the pathogenic variant could not be detected.

For these individuals, we employed a targeted gene panel of fifty-seven coagulopathy genes using NGS and NGS-based CNV analysis and then evaluated the results. You can view the gene list of the panel here.

This coagulopathy panel revealed the molecular etiology in seventy percent of these patients. We found gross deletions in the F8 gene in nine patients, gross duplications in two, and a deep intronic variant in one patient. Six patients were diagnosed with Von Willebrand disease, and one with combined F5 and F8 deficiency.

Eight patients still had an undetermined molecular etiology after the panel; four of them presented with severe hemophilia. You can review the F8 levels and molecular analysis of these patients here, followed by the continuation of the table.

In conclusion, a targeted NGS panel combined with CNV analysis enhances the rate of molecular etiology determination in Hemophilia A, optimizing the genetic diagnostic process both in speed and cost. Given that von Willebrand disease can be inferred from clinical findings, this method is especially crucial for identifying deletions and duplications in the F8 gene and combined F5 and F8 deficiencies.

Based on our findings, we might consider revising the genetic test algorithm for hemophilia A. A targeted NGS panel with CNV analysis could serve as the first-tier genetic test for mild and moderate hemophilia and a second step for severe hemophilia cases.

Lastly, there are eight patients for whom the molecular etiology remains undetermined. The pathogenic variants in these individuals could be deep intronic variants or complex rearrangements. We have new projects to explore further.

Pharmacokinetics of factor IX with one-stage and chromogenic assay in Hemophilia B and clinical outcome

[1]Bülent Zülfikar, [1]Başak Koç Şenol, [2]Fatih Aydın

[1]Istanbul University, Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit

[2]Istanbul University , Istanbul Medical Faculty , Department of Medical Biochemistry

Introduction: In practice, we evaluate the efficacy of haemostatic therapies through a combination of clinical observation (the acute response to bleeding and annualized bleed rates) and the application of laboratory tests that inform us of the activity (or antigen) levels of individual clotting factors or provide a global assessment of haemostatic activity (thromboelastography and rotational thromboelastography or thrombin generation assays).The dose requirement of coagulation factor IX (FIX) for prophylactic treatment in hemophilia B (HB) varies between patients. This may be due to interindividual variance in the pharmacokinetics (PK) of FIX in addition to that in clinical state of the patient. Plasma level of FIX may not reflect clinical outcome. The aim is the study to investigate PK data and its reflection on clinical results, since the amount of FIX transferred to the extravascular area is not known.

Material-Methods: Nine HB patients were evaluated. Their demographics, prophylaxis and annual bleeding rate were recorded. To measure PK, after 72-96 hours wash-out period blood sample were taken before infusion and at 15 and 30 min and 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, 96 and 120. Hours. FIX was given at the dose of 50±10IU/kg.
Results: Median age was 13 years old (range: 2-49). Six were severe, 1 was moderateley severe (#6) and 2 were moderate (#5, 9) HB. The patients were under prophylaxis. Only one patient was under on demand treatment and PK was performed

before total hip arthroplasty. PK results were given at Table1. In 3 pediatric HB patients (#1, 2, 4) one sample had clot and cold not be measured. In most patients chromogenic assay results were lower than one-stage. Four patients (#1, 2, 4, 6) were using recombinant FIX and 5 (#3, 5, 7, 8, 9) were plasma derived FIX. Median ABR was 1 (range:0-13).

Conclusion: Recent studies indicate that further research into the physiological relevance of extravascular FIX is warranted, and attempts should be made to identify novel strategies that could incorporate objective evaluation of this FIX pool into the optimization of clinical care for haemophilia B patients. In the meantime, the haemostatic control of these patients should be managed with routine plasma FIX activity assays and by clinical evaluation. The studies of FIX concentrates, it became clear that the volume distribution area for FIX is very large and it has been shown that about 40% of infused FIX distributes in the lymph or binds to collagen type IV in the sub-endothelial area. In our study, although we had small cohort for the mid-term analysis, all severe patients had >1% FIX activitiy on day 5 with one-stage assay and their median ABR was 1 (range: 0-3). After these results one patient's (#3) prophylactic regimen was changed and he had no bleeding after dose frequency changing.

References:

1- Cooley B, Funkhouser W, Monroe D, Ezzell A, Mann DM, Lin FC, et al. Prophylactic efficacy of BeneFIX vs Alprolix in hemophilia B mice. Blood 2016; 128:286–292.

2- Gui T, Reheman A, Ni H, Gross PL, Yin F, Monroe D, et al. Abnormal hemostasis in a knock-in mouse carrying a variant of factor IX with impaired binding to collagen type IV. J Thromb Haemost 2009; 7: 1843–1851.

3- Feng D, Stafford KA, Broze GJ, Stafford DW. Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. J Thromb Haemost 2013; 11:2176–2178.

4- Matino D. Enhanced FIX collagen IV binding shows improved hemostatic effects in a hemophilia B mouse model. Res Pract Thromb Haemost 2018; 2 (Suppl 1):195.

5- Iorio A, Fischer K, Blanchette V, Rangarajan S, Young G, Morfini M. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. Thromb Haemost 2017; 117:1023–1030.

Table 1: PK results of HB patients

***First value is one-stage and second is chromogenic assay (%).**

ur	*FIX 15.min.	*FIX 30.min.	*FIX 1. hour	*FIX 3. hour	*FIX 6. hour	*FIX 9.hour	*FIX 24.hour	*FIX 48.hour	*FIX 72.hour	*FIX 96.hour
0.9	42.4/27.2	-	36.4/21.5	29.2/18.6	23.4/15.6	18.9/6.1	11.3/2.6	5.9/1.2	3.4/0.9	3.3/0.9
1.3	-	47/23.7	41/20.6	31.7/15.8	27.4/12.1	22.7/9.5	12.7/4.6	7.2/2.3	4.4/1.6	2.9/1.2
0.9	30.4/22.7	27.8/22.3	27.4/21	23.8/18.6	19.3/14	16.9/12.3	9.4/5.5	4.6/2.5	2.5/1.5	1.7/1.2
1.1	-	34.5/18.6	33/18.7	27.2/14.4	24.1/12.2	20.1/10.5	11.9/5.8	7.7/3	4.4/1.8	3.6/1.5
2.1	36.9/27.9	33.3/26.4	32/23.6	28/20.4	21/15.5	20.1/13.7	10.8/6.1	6.5/3.4	4.5/2.5	3.1/1.8
1.7	40.3/40.3	42.1/41.2	37.5/38.2	31.7/29	24.9/22.2	17.9/15.9	11.7/9	6.4/4.5	4.6/3.2	3.5/2.5
0.9	42/28.3	37.6/25.7	34.9/24.5	30.9/21.9	26.6/18.5	20.9/9.6	12.7/4.8	7.1/2.4	5.3/1.6	4.4/1.2
2	52.5/54.3	53.1/51.1	45.3/42.2	39.3/35.9	32.4/30.8	27.9/25.4	14.8/10.6	6.6/3.5	4.5/2.1	3.6/1.4
1.5	576/52.8	46.6/49.4	45.6/47.2	37.6/39.1	35.2/33.1	30.6/29.1	18.8/11.7	11.4/5.8	7.3/3.6	6.2/2.8

ISBN 978-605-70919-3-2

KALITSAL KANAMA BOZUKLUKLARI (HEMOFİLİ) YOLCULUĞU

Kaan Kavaklı

Hemofili hastalığı kalıtsal kanama bozukluklarının "amiral gemisi" olarak görülebilir. Bu filoda sırasıyla Hemofili-A, Hemofili-B, von Willebrand hastalığı, Faktör VII eksikliği, Faktör X eksikliği, Afibrinojenemi, Faktör XIII eksikliği, Faktör V eksikliği, Plasminojen eksikliği, FXII eksikliği ve FXII eksikliği yer almaktadır. Hatta konjenital trombosit fonksiyon bozuklukları bile bu grupta yer alabilir. Yakın zamanda Amerikan Hemofili Vakfı (American Hemophilia Foundation)(NHF) adını Amerikan Kanama Bozuklukları Vakfı (NBDF) olarak değiştirmiştir. Bunun nedeni mevcut birikimin çok daha fazla hastada kullanılması ve işbirliği yapılmasıdır.

Hemofili yolculuğuna "şahsen" 1991 yılında Ege Üniversitesi Çocuk hastalıkları kliniğinde Hematoloji yan dal ihtisasına başlayarak çıktım. 1994 yılında değerli merhum hocam Prof. Dr. Güngör Nişli ile birlikte kurduğumuz EGE HEMOFİLİ DERNEĞİ hemofili hastaları ve ailelerine verdiğimiz eğitim ve bilgilendirme daha sonra da Ev Tedavisi uygulamasının temel taşını oluşturdu. Bu alanda kazandığım başarılarda 2 mentör önemli rol oynamıştır. Prof. Dr. Güngör Nişli ve Prof. Dr. Pier Mannucci. Türkiye'deki ilk hemofili merkezini kurarken İtalya-Milano'da aldığım eğitimin çok büyük rolu olmuştur.

1995 yılında Türkiye'de ilk kez 5 hemofili hastasında profilaksi uygulamasına başladık. 2005 yılında 12 bölgesel hemofili derneğinin bir araya gelmesiyle İzmir'de kurulan HEMOFİLİ FEDERASYONU (HF) ülkemizdeki hemofili alanında hizmet veren 2 büyük STK'dan biri olarak ön plana çıkmıştır. Federasyon aracılığı ile artık İzmir'de atılan sağlam adımlar tüm yurda ulaşmış oluyordu. Federasyon ülkemizde Ulusal Hemofili Kongrelerini Türkiye Hemofili Derneği ile birlikte organize etmektedir. Ayrıca HF her yıl Hemofili Gençlik Çalıştayları ve İnhibitör çalıştayları yanı sıra Hemofili Yaz Okulu eğitim programlarıyla deneyimli hocalarımızın ülke çapında hemofili hastaları ve yakınlarına eğitim ve bilgilendirme yapmaya devam etmektedir. Hemofili Federasyonunda halen 10 bölgesel dernek aktif olarak çalışmalarına devam etmektedir. Ege Hemofili Derneği, Ankara Hemofili Derneği, Akdeniz Hemofili Derneği, Çukurova Hemofili Derneği, Kocaeli Hemofili Derneği, Pamukkale Hemofili Derneği, 19 Mayıs Hemofili Derneği, Bursa HETADER, Aydın Hemofili Derneği, Gaziantep Hemofili Derneği.

Ege Hemofili Merkezi ise ülkemizde ilk Avrupa Birliği (EUHANET) Kapsamlı Hemofili Merkezi (CCC) ruhsatı alan merkez olup günümüzde sayı 12'ye yükselmiştir. Ege Hemofili Eklem Konseyi 23 yıldır (2000-2023) hemofilik artropatileri olan hemofili hastalarına destek olmaktadır. Son 20 yılda 585 ekleme radyoizotop uygulaması yapılırken 400'den fazla major ortopedik operasyon başarıyla tamamlanmıştır. İster inhibitörsüz ister inhibitörlü olsun bir hemofili veya faktör eksikliği hastasına gerekli olabilecek her türlü operasyon Ege Üniversitesi Hastanesinde rahatlıkla yapılabilir.

30 yılı aşkın Hemofili Yolculuğu esnasında temel mottomuz tek bir cümle ile özetlenebilir. HER HEMOFİLİ HASTASI İÇİN YAPACAK BİR ŞEY VARDIR. Bunu gerçekleştirmek için yapılan her aktivitede ekibimizdeki her bireyin ciddi katkıları vardır. Hemofili hastaları için ne zaman ve neler yapılabilir? Tablo-1'de bu konu özetlenmiştir. Bizi izlemeye devam edin (www.hemofilifederasyonu.org).

TABLO-1. "HER HEMOFİLİ HASTASI İÇİN YAPABİLECEK BİRŞEY VARDIR"

1- Yeni tanı ağır hemofiik bebek için zamanında uygun dozda Primer Profilaksi başlanması
2- Derialtı ilacın çıkmasını yıllardır beklerken Klinik Araştırmalar yoluyla 6 farklı derialtı ilaçtan birinin başlanması
3- Hedef eklemi olan 10 yaşındaki bir Hemofilik çocuğa Sekonder Profilaksi
4- Ev Tedavisi eğitimi için aileye ve hasta çocuğa damar yolu eğitimi verilmesi
5- Faktörle ve profilaksiyle geç tanışan genç erişkin için Artroskobik Sinovektomi operasyonu
6- Faktörle hiç tanışamamış erişkine yaşı geldiğinde Protez operasyonu
7- Gerekli olan hastalara deneyimli ekip ile fizik tedavi ve rehabiltasyon
8- Önemli düzeyde eklem sakatlığı gelişmemiş genç erişkin için GEN TEDAVİSİ imkanının klinik araştırma çerçevesinde sağlanması ve FDA-EMA onayları ile bu imkana kavuşan batılı gençlerle aynı anda etkili ve güvenilir gen tedavisi uygulanması şansının yaratılması

9- TÜRKİYE'DE HEMOFİLİ A/B - GEN TEDAVİSİ

10- Kaan Kavaklı

11- Hemofili tek gen hastalığı olup radikal tedavisinin gen tedavisi olacağı görüşü en az 50 yıldır tıp çevrelerinde zaten hakimdi. Ancak eksperimental çalışmalardan insan klinik araştırmalarına geçiş oldukça sancılı oldu. Bundan 20 yıl önce doğal adenoviruslarla başlayan insan çalışmaları etkinlik ve güvenlilik sorunları nedeniyle FDA tarafından durduruldu. 14 yıl aradan sonra Adenovirus associated viruslar (AAV) ile yapılan klinik araştırmalar oldukça başarılı olarak hem hemofili-A (HA) hem hemofili-B (HB) için hem FDA hem EMA onayları 2022-2023 yıllarında alınarak gerçek hayat deneyimleri başladı.

12- Hemofilide gen tedavisi İN-VİVO GEN TEDAVİSİ olarak tanımlanmakta ve karaciğer hedef organ durumundadır. Kullanılan AAV-vektörler aracılığı ile sağlıklı FVIII ve FIX genleri karaciğere iletilmektedir. Hemofili-B için yüksek F-IX aktivitesi olan Padua mutasyonu kullanılması sayesinde çok daha az vektör virus infüzyonu yapılma imkanı olmaktadır. Ancak Hemofili-A'da yaklaşık 10 kat daha yoğun vektör dozu kullanılması takip sürecinde daha fazla T-hücre aktivitesine neden olarak daha sık kortizon kullanılması gerekli olmaktadır.

13- Ülkemizde Pfizer sponsorluğunda yapılan faz-3 HB Gen tedavisi çalışmasında (1002 study) 5 merkez görev aldı. Ülkemizde yapılan ilk gen tedavisi 2019 yılında Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesinde bu çalışma aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Hemofili-A gen tedavisi çalışması ise (1003 study) 2021-2023 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Ekteki tabloda izlenebileceği gibi 2023 yılı itibariyle ülkemizde gen tedavisi yapılan hemofili sayısı 41'e ulaşmıştır. En çok hasta alan merkez ise açık farkla Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji bilim dalı olmuştur. Bu merkezin tek başına 27 hemofili hastasına gen tedavisi uyguladığı görülmektedir (15 HA ve 12 HB = 27 hasta). Söz konusu iki çalışmadan HB tarafı tamamlanmış olup veriler onay için FDA' ye 2023'de teslim edilmiştir. HA tarafı ise henüz devam etmektedir. HB çalışması için 2023 yılı sonbaharında FDA denetçileri ülkemizde olacaktır.

14- TABLO-1. ÜLKEMİZDE GEN TEDAVİSİ UYGULANAN HEMOFİLİ HASTALARI VE İLGİLİ MERKEZLER

MERKEZ	HEMOFİLİ-A	HEMOFİLİ-B	TOPLAM HEMOFİLİ
EGE ÇOCUK HEMATOLOJİ - İZMİR	15	12	27
ACIBADEM ADANA ÇOCUK HEMATOLOJİ	4	2	6
EGE ERİŞKİN HEMATOLOJİ	3	1	4
İSTANBUL ÜN. ONKO	0	2	2
GAZİANTEP ERİŞKİN HEMATOLOJİ	1	1	2

KALITSAL KANAMA BOZUKLUKLARINA GENEL YAKLAŞIM VE GEN TEDAVİSİ ARAŞTIRMALARI

Kaan Kavaklı

Ülkemizde klinik ilaç araştırmaları dünya ortalamasına göre %1 sıklıkta yapılmaktadır. Buna karşın Hemofili ve benzeri hastalıklar alanında ülkemizde yapılan araştırmalar son 10 yılda %8-10 oranındadır. Son 10 yılda batı ülkelerinde bu alanda yapılan klinik ilaç araştırmalarının çoğu (gen tedavisi dahil) ülkemizde de başarıyla yapılmaktadır. Israili geçtiğimiz tek alanın bu olduğunu hatırlatırsak konunun önemi ortaya çıkar.

Son yıllarda büyük önem kazanan Deri-altından uygulama şansı olan moleküller Emicizumab, Concizumab, Marstasitab, Fitusuran ve Serpin-C olup tüm bu moleküller ile ilgili klinik çalışmalar ülkemizde aktif olarak devam etmektedir. Bu moleküllerden sadece Emicizumab (Hemlibra) ülkemizde Sağlık Bakanlığı onayını almakla birlikte henüz SGK geri ödeme listesine girme şansını bulamamıştır. Ülkemizde yaklaşık 150 hemofili hastası klinik araştırmalar desteği ile deri altı ilaç kullanmaktadır.

Hemofilide gen tedavisi İN-VİVO GEN TEDAVİSİ formatında yapılmakta olup AAV-viruslar taşıyıcı vektör olarak kullanılmakta ve sağlıklı FVIII veya IX genini karaciğere taşımaktadır. Hedefin Karaciğer olduğu bu tedavide hastaya doğrudan IV infüzyon ile virus partikülleri hastaya verilmektedir. Hemofili gen tedavisi FDA-EMA onaylarını 2022 ve 2023 yıllarında almıştır. Hemofili-A için Biomarin firması, Hemofili-B için CSL-Behring firması bu onayları tamamlayıp gerçek hayat uygulamasına başlamışlardır.

Ülkemizde halen Pfizer-Sangamo ile Hemofili-A, Pfizer-Spark ile Hemofili-B çalışmaları devam etmektedir. Ülkemizden gen tedavilerine katılan 5 deneyimli merkezin listesi ekteki Tablo-

1'de izlenebilir. Elde edilen sonuçlar ise son derece tatmin edicidir. Örneğin Ege Hemofili Merkezinde 2 yıl önce gen tedavisi olan 8 HA'dan 7'sinde sıfır kanama ve sıfır F8 kullanımı söz konusudur. Tek kanayan hastada ise tek bir travmatik kanama ve tek bir kez F8 kullanımı olmuştur. 1. yıl ortalama F8 düzeyleri % 60 iken, 2. yıl dolduktan sonraki düzey ortalama % 50 olarak tespit edilmiştir. HB tarafında ise 4 yıl önce gen nakli yapılan 3 HB de sıfır kanama ve sıfır F9 kullanımı söz konusudur. F-IX düzeyleri ise 4. Yıl sonunda % 10-30 arasındadır. Tek bir hastamızda ise 6.aydan sonra transgen aktivitesi kaybolduğu için hastamız tekrar F9 profilaksi uygulamasına geri dönmüştür. 2023 yılında ise 7 HA ve 6 HB hastasına yaz aylarında gen tedavisi uygulaması yapılmıştır. Hastaların ayaktan takibi düzenli olarak devam etmektedir. 2023 yılı Eylül ayı itibarıyla ülkemizde gen tedavisi 41 hemofili hastasına uygulanmıştır. Uygulama yapılabilen merkezler Tablo-1'de belirtilmiştir.

Tablo.1 Ülkemizde Hemofili Gen tedavisi uygulanabilen merkezler ve sorumlu araştırıcıları

GEN TEDAVİSİ UYGULANAN MERKEZ	**SORUMLU ARAŞTIRICI EKİP**
EGE ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HASTANESİ HEMATOLOJİ BİLİM DALI EGE HEMOFİLİ MERKEZİ	KAAN KAVAKLI – CAN BALKAN
ADANA ACIBADEM HASTANESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ	BÜLENT ANTMEN – İLGEN ŞAŞMAZ
EGE ERİŞKİN HEMATOLOJ BİLİM DALI EGE ERİŞKİN HEMOFİLİ MERKEZİ	FAHRİ ŞAHİN
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ HEMOFİLİ MERKEZİ	BÜLENT ZÜLFİKAR – BAŞAK KOÇ
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN HEMATOLOJİ BİLİM DALI	VAHAP OKAN

Pediatrik hemofilili hastalarda denge ve postüral salınımların incelenmesi

Tuğba Gönen[1], Serkan Usgu[1], Yavuz Yakut[1], Sinan Akbayram[2]

[1]Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü- Gaziantep

[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı- Gaziantep

Giriş ve Amaç: Hemofili, faktör VIII/IX eksikliği sonucu gelişen, hemartroz ve hematom ile kendini gösteren kanama bozukluğudur. Tekrarlayan eklem içi kanamalar nedeni ile hemofilik artropati gelişir. Hemofilik artropatide en sık tutulan eklemler diz, dirsek ve ayak bileğidir. Ağrı, hareket kısıtlılığı, atrofisi ve eklemde propriosepsiyon kaybı gelişir. Hemofili hastalarının tekrarlayan eklem/kas kanamaları sonucu azalan bir proprioseptif sisteme sahip olduğu, bu nedenle postural kontrol ve denge reaksiyonlarında değişiklik olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda; hemofili tanılı çocukların denge ve postüral salınımlarının incelenmesi, dominant-non dominant taraf arasında karşılaştırmaların yapılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Pediatrik Hematoloji kliniğinde Hemofili A ve Hemofili B tanılı faktör düzeyi %1'in altında (ağır) olan sağ dominant 11 hemofili hastası (n=8 Hemofili A, n=3 Hemofili B) dahil edildi. Çalışmaya katılan çocukların ailelerinden yazılı onam alındı. Denge ve postüral salınım Microgate Gyko *(Microgate, Bolzano, Italy)* cihazı ile değerlendirildi. Gyko, vücut bölümüne yerleşip hareket analizi için kullanılan bir ölçüm cihazıdır. Gyko cihazı lumbosakral bölgeye yerleştirilerek cihaz ile yer arasındaki mesafe cm cinsinden programa girildi ve hastaların göz açık (GA) 60 sn, gözler kapalı (GK) 30 sn tek ayak üzerinde durmaları istendi. Postüral salınımları değerlendirirken salınımda elde edilen toplam yüzey alanına (cm^2), anterior-posterior yönde ortalama uzaklığa (AP, cm) ve medial-lateral yönde ortalama uzaklığa (ML, cm) bakıldı. Dinamik denge değerlendirilmesinde Y denge testi kullanıldı. Y Denge testi Anterior- Posteromedial (PM) ve Posterolateral (PL) yönlü dengeyi değerlendirmektedir. Ölçümler bilateral olarak gerçekleştirildi.

Bulgular ve Sonuç: Yaş ortalaması 12,64± 3,26 yıl olan 11 hastanın postüral salınımlarına bakıldığında GA statik denge pozisyonunda sonuçlar iki ekstremitede

benzerlik gösterdi (p>0,05). GK yapılan ölçümlerin sonucunda, non-dominant ekstremitede ML yönde salınımların daha fazla dengenin daha kötü olduğu belirlendi (p<0,05). Y Denge testi ile yapılan dinamik denge değerlendirmesinde non-dominant ekstremitede dinamik dengenin daha kötü olduğu (p<0,05), ve salınımların en çok posteromedial yönde bozulduğu tespit edildi (p<0,05) (Tablo 1,2). Yapılan değerlendirmeler sonucunda gözler kapalı statik denge ve dinamik dengenin non dominant ekstremitede daha kötü olması visüel sistem devre dışı bırakıldığında propriosepsiyonun zayıf olduğu ekstremitede salınımların fazla olduğunu göstermektedir. Bu nedenle proprioseptif uyaranların artırıldığı bilateral denge eğitimlerinin rehabilitasyon programlarına dahil edilmesi önemlidir. İlerleyen çalışmalarda hemofili tipi ve şiddetine göre yapılacak değerlendirmelere ve sağlıklı grup ile karşılaştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: hemofili, denge, postüral salınım

Tablo 1. Statik denge pozisyonunda postüral salınım değerlendirmelerinin sağ ve sol ekstremite ölçüm sonuçları

Gyko Microgate Hareket Analizi Statik Denge	Sağ Ekstremite (X±SD)	Sol Ekstremite (X±SD)	z	p
Yüzey alanı (GA)	117,60±83,84	136,98±124,91	-0,445	0,657
AP (GA)	1,63±0,78	1,82±1,19	-0,089	0,929
ML (GA)	1,99±1,01	2,36±1,87	-0,267	0,79
Yüzey alanı (GK)	191,09±116,88	283,03±278,66	-0,711	0,477
AP (GK)	2,81±1,11	2,41±1,35	-0,978	0,328
ML (GK)	2,47±0,97	3,36±1,60	-2,045	**0,041***

Tablo 2. Y Denge Testi sağ ve sol ekstremite ölçüm sonuçları

Y Denge Testi	Sağ Ekstremite (X±SD)	Sol Ekstremite (X±SD)	z	p
Total Skor	68,01±6,30	66,44±8,04	-2,045	**0,041***
Anterior	69,20±9,46	69,22±8,46	-0,415	0,678
Posteromedial	69,52±6,83	67,47±10,69	-2,045	**0,041***
Posterolateral	65,33±10,72	62,66±11,41	-0,255	0,799