

Congress  
Book

21.

INTERNATIONAL  
HEMOPHILIA CONGRESS  
OF TÜRKİYE

BIG PICTURE

September 26-28, 2024   
ISTANBUL UNIVERSITY



# 21.

## INTERNATIONAL HEMOPHILIA CONGRESS OF TÜRKİYE





## LETTER OF INVITATION

The outstanding international level, that our country has reached in the field of hemophilia has been achieved as a result of the efforts of the Hemophilia Association of Turkey and the Hemophilia Federation as well as the health and social security authorities, and the contributions of the industry organizations. The hemophilia community always remembers with appreciation and gratitude the efforts that have made them healthier and improved their quality of life.

We are organizing our congress in Istanbul on 26-28 September 2024, with the participation of academics from home and abroad, association members, vhemophiliacs, their relatives and officials working in public institutions.

Congress Center Istanbul University Prof. Dr. Fuat Sezgin Congress and Culture Center Conference Hall, Istanbul University Rectorate Building Meeting Halls and Accommodation Hotel, Crowne Plaza Istanbul – Old City Hotel.

We invite all physicians and healthcare personnel related to hemophilia to our congress.

As always, Hemophilia and their relatives will be among us in different halls of the Hemophilia congress to benefit from up-to-date information.

We hope to see you at the 21st International Turkish Hemophilia Congress.

**Prof. Dr. Bülent ZÜLFİKAR, MD**  
**Congress Co-President**

**Prof. Dr. Kaan KAVAKLI, MD**  
**Congress Co-President**

# BOARDS

## CONGRESS CO-CHAIRS

Bülent Zülfikar  
Kaan Kavaklı

## SCIENTIFIC COMMITTEE

Gülsüm Ak  
Yılmaz Ay  
Ece Çınar  
Hayati Durmaz  
Elçil Kayabiçer  
David Lillicrap, Kanada  
Wolfgang Miesbach, Almanya  
Selmin Şenol  
Mehmet Can Uğur

Canan Albayrak  
Ergül Berber  
Yesim Dargaud, Fransa  
Kaan Kavaklı  
Robert Klamroth, Almanya  
Johnny Mahlangu, Güney Afrika  
Fahri Ovalı  
Başak Koç Şenol  
Bülent Zülfikar

## CONGRESS SECRETARIES

Yusuf Can Danga  
Hülya Yetişener

## ORGANISING COMMITTEE

### Medical

Canan Albayrak  
Semih Aydoğdu  
Kazım Çapacı  
Caner Dadak  
Gökhan Polat  
Başak Koç Şenol  
Tuğçe Poyraz İşleyen  
Mehmet Can Uğur  
Kaan Kavaklı  
Bülent Zülfikar

### Multidisciplinary

Mustafa Akyol  
Aylin Arık  
Fatma Bali  
Hülya Dalkılıç Bingöl  
Ali Ekber Dağhan  
Irmak Gümüştaş  
Hatice Kaltav  
Sadettin Kaplan  
Melike Tekinel  
Haluk Zülfikar



# PROGRAM

26 SEPTEMBER, THURSDAY

| MULTIDISCIPLINARY HALL |                                   |                                |   |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---|
| Session 1              |                                   | Chairs                         | Speakers  |
| 16:00 - 17:30          | Healthcare Services and Economics | Haluk Zülfikar<br>Atilla Taner | <ul style="list-style-type: none"><li>• Microeconomic Approach to Treatment - Simten Malhan</li><li>• Patients Rights and Medical Social Rights in Türkiye</li><li>• Cansu Kaya Kızılırmak</li><li>• Telemedicine - Ulaş Ünsal</li><li>• Disability Assessment for Adults Ayşe Resa Aydın</li></ul> |
| 17:30 - 18:00          | Break                             |                                |   |
| 18:00                  | Congress Opening                  |                                |   |

| MEDICAL HALL           |   |  |   |
|------------------------|---|--|---|
| Panel                  |   | Chairs   | Speakers  |
| 14:00 - 15:45          | Clinical Trials in Haemophilia  | Bülent Zülfikar<br>Kaan Kavaklı<br>Yeşim Dargaud | <ul style="list-style-type: none"><li>• Cem Ar</li><li>• İlgen Şaşmaz</li><li>• Canan Albayrak</li><li>• Can Balkan</li><li>• Başak Koç Şenol</li><li>• Elif Ümit</li></ul> |
| Satellite Symposiums 1 | Roche   | Chairs   | Speakers  |
| 15:45 - 16:30          | Never Give Up On Your Dreams!   | Başak Koç Şenol                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• İlgen Şaşmaz</li><li>• Sinan Akbayram</li><li>• Kamuran Karaman</li><li>• Hale Ören</li><li>• Funda Küpesiz</li></ul>               |
| 16:30 - 17:00          | Break   |  |   |
| Conference             |   | Chairs   | Speakers  |
| 17:00 - 17:40          | Global Principles in Hemophilia   | Nazan Sarper<br>Gül Nihal Özdemir                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Jan Blatny</li></ul>  |
| 18:00                  | Congress Opening<br>It will be held at Istanbul University Prof. Dr. Fuat Sezgin Congress and Culture Center Multidisciplinary Hall |  |   |

| MULTIDISCIPLINARY HALL |  |                    |   |
|------------------------|--|--------------------|---|
| Session 1              |  | Chairs             | Speakers  |
| 10:00 - 11:00          | Musculoskeletal System Health  | Hayati Durmaz      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Development of Arthropathy in Patients with Hemophilia Cem Karadağ</li> <li>• Through the Lens of Hematology - Yusuf Ziya Aral</li> <li>• Surgical Approaches to Joint Problems - Gökhan Polat</li> <li>• Protective Exercises and Post-Surgical Physiotherapy Approaches Tuğçe Poyraz İşleyen</li> <li>• Importance of USG in Hemophilia - İpek Tamsel</li> </ul>               |
|                        |  | Erkan Kaya         |   |
| Session 2              |  | Chairs             | Speakers  |
| 11:00 - 12:00          | Carriers and Gynecological Problems                                      | Ergül Berber       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genetic Transition - Tahir Atik</li> <li>• Menorrhagia, Pregnancy and Birth Sema Ovalı</li> <li>• Biopsychosocial Approach - Melike Aktaç</li> </ul>   |
|                        |  | Aylin Arık         |   |
| 12:00 - 14:00          | <b>Lunch Break (Lunch between 12.00-13.00)</b>                           |                    |   |
| Session 3              |  | Chairs             | Speakers  |
| 14:00 - 15:15          | Approaches to Neonatal, Pediatric and Adolescent Developmental Processes | Fahri Ovalı        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonatal Period Problems and Possible Solutions - Serap Karaman</li> <li>• School Motivation and Attendance - Ali Duru</li> <li>• Understanding and Living with Adolescence - Tarkan Buğra Koç</li> <li>• Importance of Relationship with Hematologist - Emine Türkan</li> <li>• Early Treatment Responsibility - Devrim Aydoğan</li> </ul>                                      |
|                        |  | Hüseyin Öztürk     |   |
| Session 4              |  | Chairs             | Speakers  |
| 15:15 - 16:15          | Adulthood and Aging Related Problems                                     | Mehmet Sönmez      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolving Treatments (Inhibitor Risks in Shifting from Plasma-based to Recombinant-based Medications) - Özgür Mehtap</li> <li>• Work Life and Social Cohesion - Enes Yılmaztürk</li> <li>• Romantic Relationships and Marriage - İrmak Gümüştaş</li> <li>• Urological Approach to Sexual Health - Murat Dursun</li> <li>• Health Problems in Aging - Mehmet Akif Karan</li> </ul> |
|                        |  | Sezgin Can Özpolat |   |
| 16:15 - 16:30          | <b>Break</b>   |                    |   |
| Session 5              |  | Chairs             | Speakers  |
| 16:30 - 17:30          | Oral and Dental Health   | Gülsüm Ak          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caries Prevention in Pediatric Patients - Cem Doğan</li> <li>• Gum Health in Individuals with Bleeding Problems - Ali Çekici</li> <li>• Hemophilia and Jaw Surgery - Gülsüm Ak</li> </ul>  |
|                        |  | Fahinur Ertuğrul   |   |

| MEDICAL HALL          |  |                 |   |
|-----------------------|--|-----------------|---|
|                       |  | Chairs          | Presentations   |
| 09:00 - 10:00         | Oral Presentations A (Turkish)   | Murat Söker     | S-01, S-02, S-03, S-04, S-05, S-06, S-09, S-12  |
|                       |  | Mehmet Dağlı    |   |
|                       |  | Chairs          | Speakers  |
| 10:00 - 11:15         | Global Experiences in Gene Therapy   | Vahap Okan      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wolfgang Miesbach - Hemofilia A</li> <li>• Glenn Pierce - Hemofilia B</li> </ul> |
|                       |  | Fahri Şahin     |   |
| 11:15 - 11:45         | <b>Break</b>   |                 |   |
| Satellite Symposium 2 | Novo Nordisk   | Chairs          | Speakers  |
| 11:45-12:30           | Lifelong Haemophilia   | Kaan Kavaklı    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Başak Koç Şenol</li> <li>• Alphan Küpesiz</li> <li>• Meryem Albayrak</li> </ul>  |
| Satellite Symposium 3 | Takeda   | Chairs          | Speakers  |
| 12:30 - 13:15         | Adynovate: Longer Effect, Same Confidence  | Bülent Zülfikar | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salih Aksu</li> <li>• Canan Albayrak</li> </ul>                                  |
|                       |  | Kaan Kavaklı    |   |
| 13:15 - 14:45         | <b>Lunch (13:30 - 14:30)</b><br><b>Lunch Break / Poster Discussion(13:15 - 14:45)</b><br><b>Poster Session Chairs:</b> Ali Fettah, Nihal Karadağ, Melike Sezgin Evim |                 |   |

| Musculoskeletal Session |   | Chairs          | Speakers           |
|-------------------------|---|-----------------|--------------------|
| 14:45 - 15:45           | Intra-articular Injections                    | Fahri Şahin     | • Elçil Kaya Biçer |
|                         | Joint Replacement Surgeries                   | Bülent Atilla   | • Gökhan Polat     |
| Satellite Symposium 4   | Proceutica                                    | Chairs          | Speakers           |
| 15:45 - 16:30           | Surgical Experiences with Elocta              | Bülent Zülfikar | • Bülent Antmen    |
| 16:30 - 17:00           | <b>Break</b>                                  |                 |                    |
| Inhibitors Session      |   | Chairs          | Speakers           |
| 17:00 - 18:15           | Risk Factors of inhibitor Development         | Bülent Antmen   | • Selin Aytaç      |
|                         | Prophylactic Treatment in PwH with Inhibitors |                 | • Yeşim Dargaud    |

| <b>NURSING SYMPOSIUM // I.U. Rectorate Building 2<sup>nd</sup> Floor</b> |  |
|--|--|
| 13:00 - 14:15  | <b>SESSION 1: HEMOPHILIA NURSING AND AI</b><br><b>Chairs:</b> Aylin Canpolat, Hülya Bingöl   |
|  | <b>AI Cooperation in Hemophilia Nursing</b><br>Selmin Şenol  |
|  | <b>AI Possibilities in Hemophilia Care Planning</b><br>Hamide Nur Çevik Özdemir  |
|  | <b>Can AI aid Factor Implementations in Hemophilia?</b><br>Seda Ardahan Sevgili  |
| 14:15 - 15:30  | <b>ORAL PRESENTATIONS</b><br><b>Chairs:</b> Selmin Şenol, Hüseyin Gülen<br><b>S-07, S-08, S-10, S-11, S-13, S-14</b>                             |
| 15:30 - 17:15  | <b>SESSION 2: CURRENT OPTIONS IN HEMOPHILIA CARE AND IMPLEMENTATION METHODS</b><br><b>Chairs:</b> Selmin Şenol, Hüseyin Gülen                    |
|  | <b>Long Acting Factors</b><br>Defne Ay, Arife Kutlu  |
|  | <b>Role of Nursing in Hemophilia Gene Therapy</b><br>Ruçhan Özdemir, Hülya Bingöl  |
|  | <b>Care Following Orthopedic Interventions</b><br>Nurten Sülü  |
|  | <b>Home Care Management in Hemophilia</b><br>Hayriye Başer, Sinem Üzgün  |
|  | <b>A New Support Program in Hemophilia Clinical Trials: "Home Nursing System: Contributions to the Volunteer and Investigator</b><br>Yalçın Kaya |

## 27 SEPTEMBER, FRIDAY

| MULTIDISCIPLINARY HALL |  |                 |   |
|------------------------|--|-----------------|---|
| Session 1              |  | Chairs          | Speakers  |
| 10:30 - 11:30          | Non-factor Treatments                    | Yasemin Işık    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subcutaneous Implementations Elif Kazancı</li> <li>• Individual Experience - Enes Saraç</li> <li>• Gene Treatment - Vahap Okan</li> <li>• Individual Experience - Yusuf Can Danga</li> </ul>           |
|                        |  | Hakan Gürel     |   |
| Session 2              |  | Chairs          | Speakers  |
| 11:30 - 12:30          | Factor Treatment in Hemophilia           | Adalet Meral    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma and Recombinants - Asu Fergün Yılmaz</li> <li>• Long-acting Factors - Sibel Akpınar Tekgündüz</li> </ul>  |
|                        |  | Caner Dadak     |   |
| 12:30 - 13:30          | Lunch Break                              |                 |   |
| Session 3              |  | Chairs          | Speakers  |
| 13:30 - 14:30          | Disaster and Emergency Management        | Fikret Bezgal   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparation and Raising Awareness - Mehmet Çetinkol</li> <li>• Organization - Kerem Kınık</li> <li>• Role of NGO's - Ali Ekber Dağhan</li> <li>• Volunteering - Fatma Bali</li> </ul>                  |
|                        |  | Berşan Kayıkçı  |   |
| Session 4              |  | Chairs          | Speakers  |
| 14:30 - 15:30          | Principles and Practices in Gene Therapy | Bülent Zülfikar | <ul style="list-style-type: none"> <li>• David Lillicrap</li> </ul>   |
|                        |  | Kaan Kavaklı    |   |
| 15:30 - 16:00          | Break                                    |                 |   |
| Hemophilia Forum       |  | Chairs          |   |
| 16:00 - 17:00          |  | Bülent Zülfikar |   |
|                        |  | Kaan Kavaklı    |   |
|                        |  | Chairs          | Speakers  |
| 17:00 - 18:00          | Take Home Messages                       | Bülent Zülfikar | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adherence to Treatment - Mehmet Can Uğur</li> <li>• Demonstration of Exercises - Ece Çınar</li> <li>• Nutritional Programs - Mesut Kaygusuz</li> <li>• Factor Implementations - Sinem Üzgün</li> </ul> |
|                        |  | Kaan Kavaklı    |   |
| 18:00                  | Closing Ceremony                         |                 |   |

| MEDICAL HALL                   |   |                                |   |
|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
|                                |   | Chairs                         | Presentations   |
| 09:00 - 10:00                  | Oral Presentations B (English)  | Ayşegül Ünüvar<br>İbrahim Eker | S-15, S-16, S-17, S-18,<br>S-19, S-20, S-21, S-22   |
| Von Willebrand and Lab Session |   | Chairs                         | Speakers  |
| 10:00 - 11:15                  | Problems of vWD Laboratory  | Yeşim Dargaud                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• David Lillicrap</li> <li>• Alphan Küpesiz</li> </ul> |
|                                | Prophylaxis Indications of vWP  | Fatih Aydın                    |   |
|                                |   | Güneş Ak                       |   |
| 11:15 - 11:45                  | Break   |                                |   |
| Satellite Symposium 5          | Pfizer  | Chairs                         | Speakers  |
| 11:45 - 12:30                  | Solutions Increasing Compliance in Hemophilia A Patients - Refacto FuseNGo Form | Bülent Antmen                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emine Türkan</li> <li>• Fahri Şahin</li> </ul>       |

| Satellite Symposium 6   | CSL Behring   | Chairs  | Speakers  |
|---|---|---|---|
| 12:30 - 13:15   | Approach to Von Willebrand Disease with Current Guidelines and Haemate P Treatmentz                                   | Bülent Zülfikar   | • Veysel Gök  |
| 13:15- 14:30  | <b>Lunch break / Poster Discussion</b><br><b>Poster Session Chairs:</b> Ali Fettah, Nihal Karadaş, Melike Sezgin Evim |   |   |
| <b>Session 5</b><br>It will be held at Istanbul University Prof. Dr. Fuat Sezgin Congress and Culture Center Multidisciplinary Hall |   | <b>Chairs</b>   | <b>Speakers</b>   |
| 14:30 - 15:30   | Principles and Practices in Gene Therapy  | Bülent Zülfikar<br>Kaan Kavaklı   | • David Lillicrap   |
| 15:30 - 16:00   | <b>Break</b>  |   |   |
| <b>Hemophilia Forum</b>   |   | <b>Chairs</b>   |   |
| 16:00 - 17:00   | It will be held at Istanbul University Prof. Dr. Fuat Sezgin Congress and Culture Center Multidisciplinary Hall       | Bülent Zülfikar<br>Kaan Kavaklı   |   |
|   |   | <b>Chairs</b>   | <b>Speakers</b>   |
| 17:00 - 18:00   | Take Home Messages  | Bülent Zülfikar<br>Kaan Kavaklı   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adherence to Treatment - Mehmet Can Uğur</li> <li>• Demonstration of Exercises - Ece Çınar</li> <li>• Nutritional Programs - Mesut Kaygusuz</li> <li>• Factor Implementations - Sinem Üzgün</li> </ul> |
| 18:00   | Closing Ceremony  | It will be held at Istanbul University Prof. Dr. Fuat Sezgin Congress and Culture Center Multidisciplinary Hall |   |



21.

INTERNATIONAL  
HEMOPHILIA CONGRESS  
OF TÜRKİYE



**THD**  
TÜRKİYE HEMOFİLİ DERNEĞİ  
THE HEMOPHILIA SOCIETY OF TÜRKİYE



FEDERATION OF HEMOPHILIA

SPEECH SUMMARIES

# MEDICAL HALL

## Hemofilide Klinik Araştırmalar

### Emisizumab

Muhlis Cem Ar

İ.Ü. Cerrahpaşa Hematoloji BD

Emisizumab selim hematolojik hastalıkların tedavisi için geliştirilmiş ilk bispesifik antikor yapısındaki biyoteknolojik üründür. Monoklonal antikor yapısındaki emisizumab FVIIIa'nın fonksiyonunu taklit ederek FIXa ile FX'u bir araya getirir ve FX'un aktifleşmesini sağlayacak tenaz kompleksinin oluşmasını sağlar. İnnovatif olmasının ötesinde emisizumab yarı ömrü ve uygulama yolu ile de hemofili tedavisinde çığır açan bir molekül olmuştur. 26,8 günlük yarı ömrü sayesinde farklı dozlarda haftada birden ayda bire kadar değişen uygulama sıklığı alternatifleri sunmaktadır. Cilt altına yapıyor olması yılda ortalama 180 kez damara girmek zorunda kalan Hemofili A hastaları için büyük kolaylık sağlamıştır.

Fonksiyonel olarak FVIIIa'ya benzemesine karşın moleküler yapısının farklı olması sayesinde FVIII'e karşın inhibitör geliştirmiş Hemofili A hastalarında inhibitör antikorlardan etkilenmeden koagülasyonu sağlama özelliğine sahiptir. İlk olarak bu amaç için geliştirilmiştir. İnhibitörlü hastalarda etkinliği kanıtlandıktan sonra Hemofili A hastalarında standart profilaksi için endikasyon çalışmaları başlamıştır.

İnhibitörlü, inhibitörsüz, çocuk ve erişkin, ağır ve orta hemofili A hastalarında yapılmış 7 adet endikasyon çalışması ile emisizumabın etkililik ve güvenliliği gösterilmiştir. Günümüzde emisizumabın ruhsat sonrası devam eden gerçek yaşam çalışmaları bulunmaktadır.

Emisizumab hemofilide „sıfır kanama“ hedefinin gerçekleşmesine büyük katkı sağlamış bir moleküldür. Mevcut faz ve gerçek yaşam çalışmalarının topluca değerlendirildiği yakın zamanda yayınlanmış bir analizde tedavi gerektiren ortanca yıllık kanama sayısı (annualised bleeding rate – ABR) 0,6 (0,2-1,4) bulunmuştur. Hastaların ortanca %65,5'inde (aralık: 55,6-85,7) izlem boyunca tedavi gerektiren kanama olmamıştır. tedavi gerektiren kanaması olmayan hasta oranı emisizumab ile Molekülün aktif FVIII'i taklit etmesi nedeniyle en çekinilen komplikasyonu artmış tromboz eğilimi olmakla beraber faz çalışmaları ve gerçek yaşam verileri değerlendirildiğinde toplam 41 yayında ve 2363 hastada tromboz gözlenen toplam 11 olgu (sıklık aralığı 0-3,6) bildirilmiştir. Trombotik olayların gelişimi daha çok inhibitörlü hastalarda emisizumab ile birlikte yüksek doz aktive protrombin kompleks konsantresi kullanımı, altta yatan protrombotik çevresel faktörler dibi durumlar ile ilişkilendirilmiştir. Faz ve gerçek yaşam verileri toplandığında toplam 2246 hastada bildirilmiş ilaç ile doğrudan ilişkisiz 8 ölüm vakası vardır.

### Kaynakça

1. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(9):809-818.
2. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019;134(24):2127-2138.
3. 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(9):811-822.
4. 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(6):e295-e305.

5. Yang R, Wang S, Wang X, et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: a randomized study (HAVEN 5). *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(2):e12670.
6. Negrier C, Mahlangu J, Lehle M, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2023;10(3):e168-e177.
7. Pipe SW, Collins P, Dhalluin C, et al. Emicizumab prophylaxis for the treatment of infants with severe hemophilia A without factor VIII inhibitors: results from the interim analysis of the HAVEN 7 study. *Blood* 2024 143 (14): 1355–1364.
8. Young G, Pipe SW, Kenet G, Oldenburg J, Safavi M, Czirok T, Nissen F, Mahlangu J. Emicizumab is well tolerated and effective in people with congenital hemophilia A regardless of age, severity of disease, or inhibitor status: a scoping review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024 Apr 18;8(4):102415

## **Concizumab**

Canan Albayrak

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD

Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI), *in vivo* doğal bir antikoagülan proteindir ve Doku Faktörü (TF) Yolunu (yani ekzojen pıhtılaşma yolunu) spesifik olarak inhibe eder. Yapısal olarak TFPI, Kunitz tipi serin proteaz inhibitör ailesine ait tek zincirli bir glikoproteindir ve sırasıyla N-terminalden C-terminal uçlara kadar K1, K2 ve K3 olarak adlandırılan üç tandem Kunitz tipi inhibitör fonksiyonel alanının varlığıyla karakterize edilir. K1 FVIIa-TF'e ve K2 ise FXa'ya bağlanır. Ancak K3'ün işlevi açıklığa kavuşturulmamıştır.

Concizumab (mAb 2021), TFPI'nin Kunitz-2 alanına yönelik, FXa'yı seçici olarak hedef almak ve engellemek üzere tasarlanmış yüksek afiniteli bir humanize IgG4 monoklonal antikor (mAb)'dır. Hayvan modellerinde, hem intravenöz hem de subkutan olarak uygulanan mAb 2021, kanamayı azaltmada etkililik göstermiştir. Subkutan uygulama ayrıca hemostaz için yeterli biyoyararlanım göstermiştir. Sinomolgus maymunlarında yapılan farmakokinetik çalışmalar, subkutan uygulamanın biyoyararlanımını daha da desteklemiş ve concizumab'ın (mAb 2021) inhibitör durumundan bağımsız olarak hemofili A ve B hastalarının tedavisi için potansiyel olarak geçerli bir alternatif olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda yürütülen faz 1 ve 2 çalışmaları, konsantrasyona bağlı prokoagülan etkileri ve günlük intravenöz ve subkutan uygulamadan sonra pozitif bir güvenlik profilini doğrulamıştır. Ancak, faz 3 çalışmalarda 3 ölümcül olmayan trombotik olay nedeniyle 2020 yılında klinik geliştirme kısa bir süreliğine durduruldu. Tromboembolik riski azaltmak için yeni bir azaltılmış doz rejimi içeren bir risk azaltma planını takiben, Explorer programının faz III çalışmaları yeniden başlatıldı. Ek olarak, hafif ve orta şiddette ani kanama ataklarının yönetimi için güncellenmiş endikasyonlar önerildi. Faz 3 çalışmalarından (Explorer 7 ve Explorer 8) elde edilen sonuçlar, kanama ataklarını önemli ölçüde azaltmada kanadıkça tedaviye kıyasla günlük subkutan concizumab profilaksisinin etkinliğini doğruladı. Ek olarak, Concizumab profilaksisi, klinik çalışmaya katılanlarda hedef eklem, bunların çözülmesi ve eklem kanaması üzerinde olumlu bir uzun vadeli etki (56 hafta) gösterdi. Günlük olarak subkutan olarak uygulanan bu ilaç, özellikle inhibitörleri olan hemofili B hastalarında tedavi perspektifini değiştirebilecek bir ilaçtır. Hemofili B hastalarında inhibitör gelişimi nadir görülen bir olaydır ve tüm hastaların yalnızca %1,5 ila %3'ünü etkiler. Ancak bu komplikasyon, özellikle alerjik/anafilaktik reaksiyonların ve nefrotik sendromun ortaya çıkması nedeniyle önemli morbidite ile ilişkilidir. Bağışıklık toleransının indüklenmesi sıklıkla başarısız olur ve özellikle alerji veya anafilaksi öyküsü olan hastalarda komplikasyonlara yol açabilir. Concizumab, Mart 2023'te Kanada'da sağlık otoritesi tarafından 12 yaş ve üzerindeki inhibitörlü hemofili B hastalarında profilaktik tedavi için onaylanmıştır. Explorer 10 çalışması 12 yaş altında hastaların dahil edildiği çalışmalardır ve ülkemizde ve dünyada devam etmektedir.

## **Kaynakça**

1. Chowdary P. Inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab. *Drugs*. 2018;78:881–90.
2. Hilden I, Lauritzen B, Sørensen BB, Clausen JT, et al. Hemostatic effect of a monoclonal antibody mAb 2021 blocking the interaction between FXa and TFPI in a rabbit hemophilia model. *Blood*. 2012;119:5871–8.

3. Agersø H, Overgaard RV, Petersen MB, Hansen L, et al. Pharmacokinetics of an anti-TFPI monoclonal antibody (concizumab) blocking the TFPI interaction with the active site of FXa in Cynomolgus monkeys after iv and sc administration. *Eur J Pharm Sci.* 2014;56:65–9.
4. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13:743–54.
5. Eichler H, Dockal M, Pachlinger R, Hartmann R, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2018;16:2184–95.
6. Pasca S. Concizumab as a subcutaneous prophylactic treatment option for patients with hemophilia A or B: a review of the evidence and patient’s perspectives. *J Blood Med.* 2022;13:191–9.
7. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, et al. Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2023;389:783–94.
8. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Chan AKC, et al. Concizumab prophylaxis in patients with haemophilia A or B without inhibitors: efficacy and safety results from the primary analysis of the phase 3 explorer8 study [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(Suppl 2):118.
9. Castaman G, Abraham A, Angchaisuksiri P, Villarreal Martinez L, et al. The effect of concizumab prophylaxis on target joints, resolution and joint bleeds in patients with hemophilia A or B with or without inhibitors in phase 3 clinical trials. *Blood.* 2023;142:284.
10. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44:578–89.
11. Keam SJ. Concizumab: first approval. *Drugs.* 2023;83:1053–9.
12. Peyvandi F, Seidizadeh O, Mohsenian S, Garagiola I. Exploring nonreplacement therapies' impact on hemophilia and other rare bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;7;8(4):102434.
13. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, Castaman G, et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;17;8(4):102476.



# Fitusiran

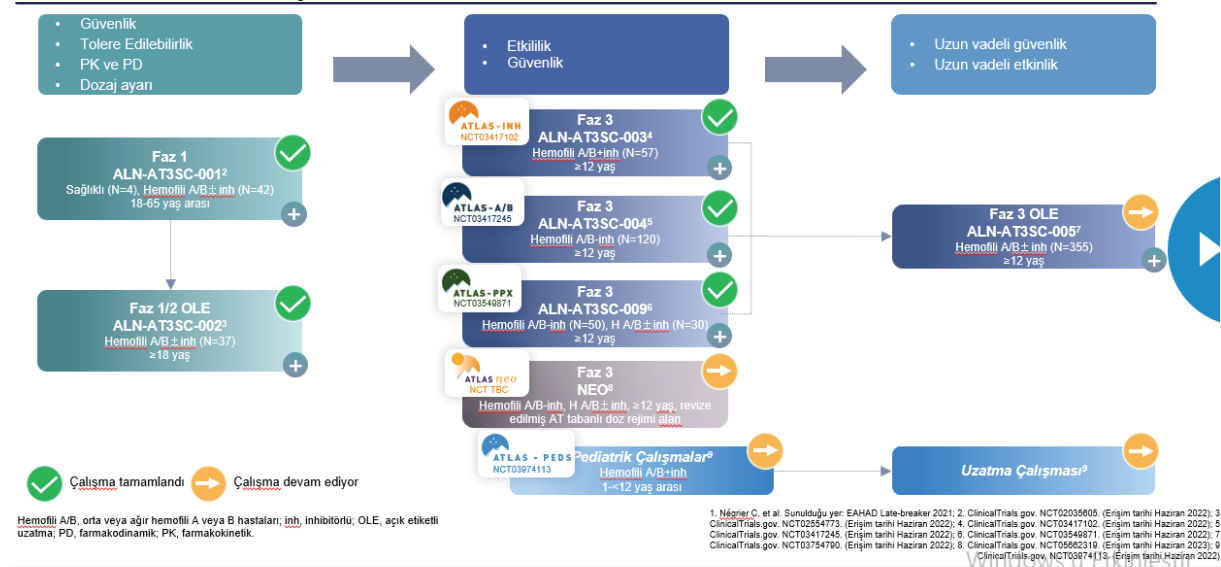
S. Başak Koç Şenol

İ. Ü. Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

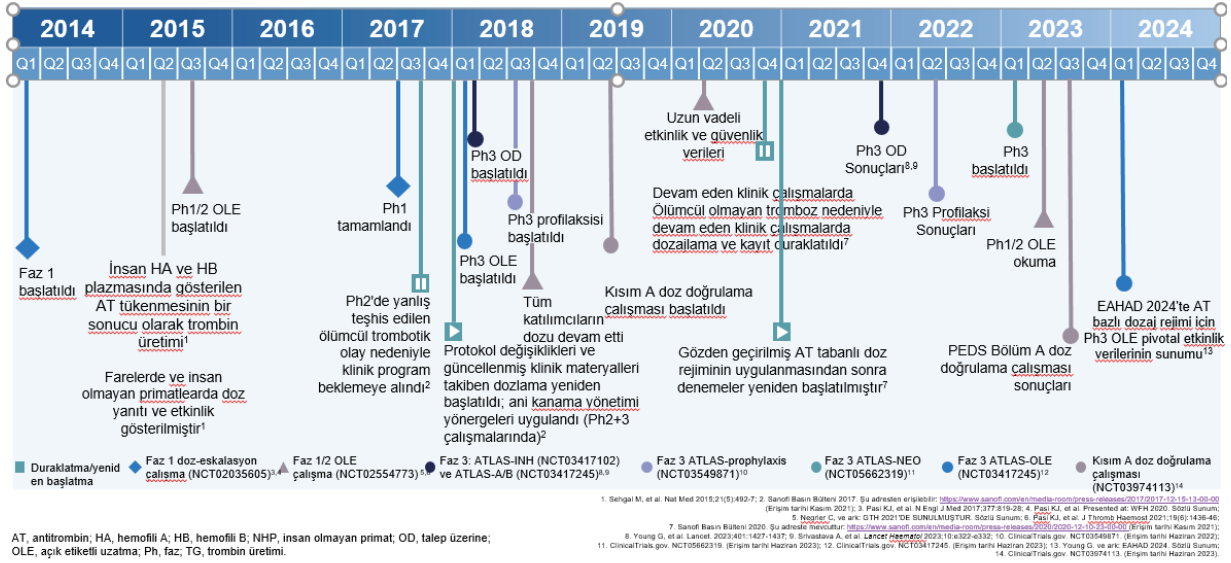
Fitusiran, subkutan olarak kullanılan profilaktik bir siRNA tedavisidir. Fitusiran, hemostazı yeniden dengelemek ve inhibitör durumundan bağımsız olarak Hemofili A veya B'de kanamayı önlemek için yeterli trombin üretimini geri kazandırmak amacıyla antitrombini (AT) düşürmek üzere tasarlanmıştır. siRNA, mutasyona uğramış genleri düzeltmek veya değiştirmek yerine, belirli bir mRNA'yı spesifik olarak hedefleyerek ve kısa süreli bir süre boyunca düşürerek gen ifadesini düzenler, yani bir tür gen tedavisi değildir.

Bir serin proteaz inhibitörü olan antitrombin, karaciğerde sentezlenen doğal bir antikoagülandır. Aktive antitrombin, trombin ve FXa'yı ve daha az ölçüde FIXa, FXIa, FXIIa ve diğer prokoagülanları inaktive ederek pıhtılaşmayı engeller. Antitrombin tarafından trombin aktivitesinin engellenmesi, fibrin pıhtı oluşumunda azalmaya ve gecikmeye yol açarak hemofilide kanama olaylarının meydana gelmesine katkıda bulunur. Preklinik ve klinik gözlemler AT eksikliğinin trombin düzeylerini iyileştirdiğini göstermektedir. Hemofilide ise kanamada genel bir azalmaya yol açar. Fitusiran subkutan olarak uygulanması, farklı hayvan modellerinde, AT seviyelerinde doza bağlı ve kalıcı bir azalmaya ile sonuçlanmıştır. Ayrıca insan olmayan primatlarda trombin oluşumunu iyileştirmiş ve fare etkinlik modellerinde, fitusiran ile tedavi, hemostatik pıhtı oluşumunun iyileştirilmesi ve pıhtılaşma süresinin düzeltilmesi de dahil olmak üzere hemostazı desteklemiştir. Antitrombin azaltılması rutin FVIII ve FIX koagülasyon testlerinde önemli bir etkileşim göstermemektedir.

## Fitusiran Klinik Gelişimi:



## Fitusiran araştırma ve geliştirme yolculuğu



## Fitusiran Çalışmalarına Katılımcı Dahil Eden Ülkeler<sup>1-5</sup>



Fitusiran'ın etkinliği ve güvenliği, ATLAS klinik geliştirme programında araştırılmaktadır. Bu program, tamamlanmış faz 3 çalışmaları olan ATLAS-INH (NCT03417102), ATLAS-A/B (NCT03417245) veya ATLAS-PPX (NCT03549871) ile devam eden ATLAS-OLE (NCT03754790) çalışmasını içermektedir. Fitusiran'ın etkinliği Faz3 ATLAS-A/B çalışmasında (fitusiran ile on-demand Faktör kullanımını karşılaştıran) ve ATLAS-INH çalışmasında (inhibitörlü on-demand faktör kullanan ile karşılaştırma) değerlendirilmiştir. Her iki klinik çalışmada da fitusiran ile yapılan profilaktik tedavi, yıllık kanama oranlarını kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında %90 oranında azaltmıştır (95% CI [84.1%; 93.6%], P <0.0001). ATLAS-INH çalışmasında, fitusiran 80 mg aylık dozunu alan inhibitör pozitif hemofiliklerin %66'sı (38 kişiden 25'i) dokuz aylık tedavi sürecinde sıfır kanama olayı yaşarken, on-demand tedavide olan hemofiliklerin %5'i (19 kişiden 1'i) sıfır kanama olayı yaşamıştır. Bu çalışmalar, ATLAS-OLE devam alışıması ile devam etmektedir. ATLAS-OLE, antitrombin hedef aralığını %15-%35 arasında tutmayı amaçlayan bir AT-DR revizyonu ile fitusiran'ın güvenliğini ve etkinliğini

değerlendiren tek kollu, faz 3, açık etiketli bir çalışmadır. Bu çalışma, önceki çalışmalara göre daha düşük dozlar ve daha seyrek dozlama içermektedir. ATLAS-NEO (NCT05662319), hemofili A veya B hastalarında, inhibitör antikörları olan veya olmayan ( $\geq 12$  yaş) erkek yetişkin ve ergen katılımcılarda fitusiran ile tedavi edilen kanama epizodlarının sıklığını AT-DR altında değerlendirmek için şu anda açık olan ek bir faz 3 çalışmadır. Bu katılımcılar, önceki standart tedavi yöntemlerinden geçiş yapmıştır.

Fitusiran, hemofilide kanama kontrolünü iyileştirme potansiyeli sunarak, mevcut tedavilere kıyasla daha az dozlama gereksinimi ile güvenlik ve etkinlik açısından umut verici bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

### **Kaynakça:**

- 1- Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, Bevan D, Austin S, Hay CR, Hegemann I, Kazmi R, Chowdary P, Gercheva-Kyuchukova L, Mamonov V, Timofeeva M, Soh CH, Garg P, Vaishnav A, Akinc A, Sørensen B, Ragni MV. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):819-828. doi: 10.1056/NEJMoa1616569. Epub 2017 Jul 10.
- 2- Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, Mant T, Timofeeva M, Bagot C, Chowdary P, Georgiev P, Gercheva-Kyuchukova L, Madigan K, Van Nguyen H, Yu Q, Mei B, Benson CC, Ragni MV. *J Thromb Haemost.* 2021 Jun;19(6):1436-1446. doi: 10.1111/jth.15270. Epub 2021 May 18.
- 3- Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier C, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shammass F, Mei B, Andersson S, Kavakli K. *Blood.* 2024 May 30;143(22):2256-2269. doi: 10.1182/blood.2023021864.
- 4- Young G, Srivastava A, Kavakli K, Ross C, Sathar J, You CW, Tran H, Sun J, Wu R, Poloskey S, Qiu Z, Kichou S, Andersson S, Mei B, Rangarajan S. *Lancet.* 2023 Apr 29;401(10386):1427-1437. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00284-2. Epub 2023 Mar 29.
- 5- Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, Klamroth R, Kenet G, Khoo L, You CW, Xu W, Malan N, Frenzel L, Bagot CN, Stasyshyn O, Chang CY, Poloskey S, Qiu Z, Andersson S, Mei B, Pipe SW. *Lancet Haematol.* 2023 May;10(5):e322-e332. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00037-6. Epub 2023 Mar 29.

## Kas – İskelet Sistemi Sağlığı

### Eklem İçi Enjeksiyonlar

Elcil Kaya Biçer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD

Hemofilide travma olmaksızın spontan olarak ya da minör travmalarla eklem içine kanama olabilmektedir. Nu kanamalar her eklemden olabilmekle birlikte sıklıkla diz, ayak bileği ve dirsek eklemlerinde görülmektedir. Kanamadan sonra, eklem içinde biriken kanın uzaklaştırılmasında sinovyum önemli bir göreve sahiptir. Kanın eklemden uzaklaştırılmasında ilk aşama geri emilebilecek parçalara degrades edilmesidir. Enflamatuvar hücreler ve ürettikleri sitokinler sayesinde kan parçalanır. Sinovya açığa çıkan demiri eklemden uzaklaştırır. Aynı eklemde tekrarlayan kanama atakları sinovyal hipertrofiye ve enflamasyona yani sinovit gelişimine yol açar. Eklemdeki kanama sinovyanın geri emme kapasitesini aştığında kan yıkım ürünleri sinovyada birikmeye başlar. Hipertrofik sinovyum kanamaya daha yatkın bir dokudur; daha frajildir ve kolaylıkla kanar. Kanama sinovyal hipertrofiyi artırır. Böylelikle eklem içi kanama kısır bir döngüye girer ve hemofilik sinovit gelişir. Tedavide amaç tekrarlayan hemartroz ataklarını azaltmak ve eklemde kalıcı hasar gelişmesini engellemektir. Konservatif tedavi faktör replasman tedavisi, rehabilitasyon ve gerektiğinde atel, splint kullanımını kapsar. Üç-altı ay süreyle uygulanmış olan konservatif tedaviye karşın kanama ataklarının devam ettiği, sinovitin gerilemediği olgularda sinovektomi endikasyonu bulunmaktadır. Kimyasal, radyoaktif ve cerrahi sinovektomi olmak üzere üç çeşidi vardır. İlk seçenek olarak radyoaktif ya da kimyasal sinovektomi tercih edilmektedir. Bu enjeksiyonlardan fayda görmeyen olgularda cerrahi sinovektomi yapılabilmektedir.

**Radyoaktif Sinovektomi (RAS):** Hedef eklemden son altı ayda uygun faktör replasmanına karşın üçten fazla kanama olması durumunda endikedir. Çocukluk çağında güvenle uygulanabilmektedir. RAS'da eklem içine enjeksiyon için beta ışınları yapan radyoizotoplar tercih edilir. Penetrasyon derinliğine göre, diz gibi büyük eklemlerde yttrium-90, ayak bileği, dirsek gibi daha küçük eklemlerde rhenium-186 ya da erbium-169 uygulanmaktadır. Aynı anda birden fazla eklemde RAS yapılabilir. Alınan yanıtla göre altı ay arayla üç kez tekrarlanabilir. %80 başarı oranına sahiptir. RAS'dan sonra 72 saat süreyle eklem immobilize edilir. Günümüzde ülkemiz koşullarında radyoaktif madde teminindeki sorunlar nedeniyle ne yazık ki uygulanamamaktadır.

**Kimyasal Sinovektomi:** Eklem içine rifampisin ya da oksitetrasiklin gibi sinovyada fibrozise yol açacak ajanların enjeksiyonuyla yapılır. Günümüzde kimyasal sinovektomi, radyoaktif sinovektominin bir seçenek olduğu ülkelerde sıklıkla tercih edilmemektedir; çünkü etkisi tam olarak ön görülememekte, etki elde etmek için tek bir enjeksiyon yeterli olmamaktadır. Çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Fakat; ülkemiz gibi radyoaktif sinovektomi seçeneğinin uygulanmadığı yerlerde cerrahi sinovektomi öncesi daha minimalist bir girişim olarak tercih edilmek durumunda kalınmıştır. Ayak bileği, dirsek gibi küçük eklemlerde, haftada bir olacak şekilde tekrarlayan eklem içi enjeksiyonlar şeklinde rifampisin uygulanmaktadır. Sonuç alınması için üç ile beş arasında enjeksiyon yapılması gerekebilmektedir. Rifampisin kullanımına bağlı olarak karaciğer fonksiyonları bozulabileceğinden karaciğer fonksiyon testleri ile hastalar izlenmelidir.

## Eve Götüreceklerimiz

### Tedavi Uyumu

Mehmet Can Uğur

İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli E.A.H. Hematoloji Birimi

**Kronik Hastalıklarda Tedaviye Uyum:** Genellikle ömür boyu süren, tedavisi çok uzun süre alan veya ömür boyu devam etmesi gereken hastalıklara ‘‘kronik hastalık’’ diyoruz. Örneğin diyabet, hipertansiyon, kanserler, romatoid artrit, hemofili gibi... Kronik hastalıklarda ilk zorlu dönem tanı aşamasıdır.

Bu aşamalar:

- Şok dönemi
- İnkâr dönemi
- Öfke dönemi
- Pazarlık dönemi
- Depresyon dönemi
- Kabullenme dönemi



Kronik hastalığın evreleri ve zamanlaması (Rolland 1984).

Kabullenme sürecinden sonra bile uzun süren tedavi süreci ile birlikte; tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler, hastaya ve yakın çevresine olan psikososyal etkiler, tedavi maliyeti, hastada meydana gelen kalıcı veya geçici fiziksel değişimler gibi sorunlar meydana gelmektedir. Bununla birlikte de hastanın tedavi sürecine yönelik motivasyonu kırılmakta, yaşam tarzı değişikliklerini önemsememe, ilacı düzenli kullanmama veya tamamen bırakma, kontrollere düzenli gitmeme gibi tedaviye uyum sorunları görülmektedir.

**Hemofili Tanısı Ve Yaşama Etkileri:** Hemofili hastalığı da bir kronik hastalıktır. Diğer kronik hastalıklar gibi uzun –hatta ömür boyu- süren bir tedavi süreci vardır. Bu da az önce bahsedilen süreçlerden geçerek hastalığın bir yaşam tarzı olarak benimsenmesi, yaşamın merkezine yerleştirilerek yaşamın diğer parçalarının onun etrafında şekillenmesini sağlar. Bebeklikte oynan oyuncaklar, arkadaşlarla oyunların seçimi, kreş ve anaokulu, ilkokula başlangıç, okul içi aktiviteler, lise dönemi, meslek seçimi, üniversite hayatı, iş hayatı, evlilik, çocuk sahibi olma ve hayatın diğer bir çok dönemeci hemen her zaman hemofili hastalığı etrafında şekillenir. Yaşamın planlanması açısından önemli olan eğitim ve iş hayatı noktalarına değinmek istiyorum.

Hemofili hastaları, diğer insanlardan farklı olarak ağır fiziksel güç gerektiren işlerde çalışamazlar. Bu nedenle mümkünse ‘‘masa başı’’, fiziksel olarak zorlamayacak bir meslek seçimi önemlidir. Bunun yanı sıra tedavi maliyetinin çok yüksek olması, sosyal güvenceyi de zorunlu kılmaktadır. Bu iki kriter, mesleğin seçimi açısından önemli bir yol gösterici olmalıdır.



Tamamen sağlıklı bireylerin bile iş bulmakta zorlandığı ülkemizde, yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı seçenekleri daha kısıtlı olan hemofili hastalarının şüphesiz eğitim hayatı bir kez daha önem kazanmaktadır. Ancak kanamalar, eklem sakatlıkları gibi nedenlerle okula devamlılık sorunu sıkça karşımıza çıkmaktadır. Bu durumlarda hemofili hastası öğrencinin diğer arkadaşlarına oranla daha fazla çaba göstererek aradaki açığı kapatması gerekecektir. Bu konuda özellikle ailenin desteği ve teşviki çok önemlidir. Aynı şekilde okulun ardından iş hayatında da gerekli özveri gösterilmelidir.

Kanamaların erken kontrol edilmesi , hatta mümkünse profilaktik faktör kullanımıyla kanamaların daha oluşmadan önlenmesi, okula ve işe devamlılığı artırarak başarıyı destekleyecektir. Başarıyla birlikte geleceğin planlanması ve gelecek kaygısı, hemofili tedavisinde hastanın motivasyonunu artırarak tedaviye uyum sorunlarını azaltacaktır. Profilaksi uygulamalarının ve faktör kullanımının daha rahat sürdürülebildiği günümüzde, bir çok hemofili hastası gencin ülkemizin önemli üniversitelerinde okuduğu, buralardan mezun olarak iş hayatına atıldığını görüyoruz. Yapılan bir çalışmada hastaların eğitim süreleri ile toplam FM skoru ( $p=0,039$ ) ve toplam radyolojik skorları ( $p=0,021$ ) arasında anlamlı negatif ilişki saptanmıştır .

Bu noktada profilaksi tedavisine dikkatinizi çekmek isterim.

**Profilaksi ve Tedaviye Uyum Sorunları:** Profilaksi tedavisi alan hastalarda kanamaların ve kalıcı eklem sakatlıklarının anlamlı olarak azaldığı bir çok çalışmayla gösterilmiştir.

Profilaksinin klinik ve sosyal açıdan getirileri olduğu gibi, hastanın ömür boyu intravenöz ilaç kullanım zorunluluğu nedeniyle özellikle erişkin hastalarda tedaviye uyum sorunları ortaya çıkmaktadır. Tedavi günleri hasta tarafından aksatılmakta, sonuç olarak da tedaviden görülen yarar azalarak kanamalar ve eklem sakatlıkları ortaya çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalar birincil koruma alan hastaların %30-40'ının erişkin yaşlara geldiğinde koruma tedavisini bıraktıklarını göstermektedir. Bırakan hastaların 1/3'ünün ilerleyen dönemde düzenli veya hedefe yönelik (örn: spor aktivitesi öncesi) aralıklı profilaksiye geri döndükleri bildirilmiştir. Birincil koruma tedavisinin en önemli bırakılma nedeni sık faktör yerine koymanın yaşam tarzı ve kalitesini etkilemesi olarak gösterilmiştir.

Düzenli yerine koyma tedavisi sayesinde yaşlanan hemofilili kişi sayısında da belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu durum hemofili hastalarında ileri yaşlarda ortaya çıkan hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi hastalıklara rastlanmasına neden olmaktadır. Kimi durumlarda, eşlik eden hastalıkların tedavisi (ör: antiagregan kullanım gerekliliği) ikincil profilaksi yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

**Çözüm Önerileri:** Hemofilide tedaviye uyum sorunlarının başında hasta ve ailesinin hastalığın tedavisi ve olası komplikasyonları hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması gelmektedir. Bunun dışında uzun tedavi süreci, sık aralıklarla intravenöz ilaç uygulanması da önemli faktörlerdir. Dolayısıyla bu faktörlere yönelik çözüm yolları üretilmelidir.

- Bölgesel hemofili dernekleri, hastayı takip eden hekim tarafından belirli aralıklarla hasta ve hasta yakınlarına eğitimlerin verilmesi
- Damar yolu girişimlerinde farklı venlerin tercih edilerek rotasyon uygulanması, böylece damar yolu hasarlarının en aza indirilerek uygulamadan kaynaklanan acı ve ağrının azaltılması

Kısa vadede uygulanabilecek ve tedaviye uyumu artıracak çözüm yolları olabilir. Son yıllarda ön plana çıkan uzun etkili faktörlerin rutin kullanıma girmesi sık intravenöz girişimleri azaltarak hastanın yaşam kalitesinin artması ve tedaviye uyumunun desteklenmesi açısından önemli bir gelişmedir. Ayrıca subkutan tedavilerin de yakın zamanda ülkemizde rutin kullanıma girmesi, tedavi uyumuna ciddi bir katkı sağlayacaktır. Santral katater ise ülkemizde genellikle çocuklarda kullanılmakta olup erişkinlerde rutin kullanımda değildir.

### **Kaynakça**

1. Şenol ve ark. Ege Üniversitesi Hastanesi'nde Tedavi Gören Hemofili Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri ile Yaşam Kalitelerinin İncelenmesi, Ege Pediatri Bülteni 2006, 13 (2): 91-95
2. Erişkin Hemofililerde Kanamadan Koruma Tedavisi Ulusal Kılavuzu, THD Hemofili Bilimsel Alt Komitesi
3. Vahap Okan Hemofilide Yaşam, XXXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi
4. Hemofili Dernekleri Federasyonu, 2014 Hemofili Kılavuzu

21.

INTERNATIONAL  
HEMOPHILIA CONGRESS  
OF TÜRKİYE



**THD**  
TÜRKİYE HEMOFİLİ DERNEĞİ  
THE HEMOPHILIA SOCIETY OF TÜRKİYE



FEDERATION OF HEMOPHILIA

SPEECH SUMMARIES

# MULTIDISCIPLINARY HALL

## Sağlık Hizmetleri ve Ekonomisi

### Tedaviye Mikroekonomik Yaklaşım

Simten Malhan

Başkent Üniversitesi Sağlık Yönetimi

**Giriş ve Amaç:** Küresel düşük insidanslı ve yüksek maliyetli bir hastalık olarak kabul edilen Hemofili, sadece hastanın değil, yakın çevresinin ve toplumun da bir finansal yükü olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde %90'lara varan tanısal oran, bazı gelişmekte olan ülkelerde %5'lere kadar düşebilmektedir (1). Hemofili prevalansı, gelişmekte olan ülkelerde yüzbinde 6,6 ve gelişmiş ülkelerde yüzbinde 12,8 olarak bildirilmektedir (2). Konjenital kanama bozuklukları, nadir görülmekle beraber sosyoekonomik yükleri fazladır (3-5). Hemofili hastalarının yaşam boyu süren tedavisi oldukça pahalı bir tedavidir. Dünyada yapılmış olan çalışmalar bu maliyetin en büyük kısmını hastaların faktör infüzyonlarının oluşturduğunu göstermiştir. Antihemofilik ilaç tedavisi, hastalığın şiddeti ve uygulanan tedavi rejimine bağlı olarak toplam hemofili hastalık maliyetinin %45 ile %93'ünü oluşturmaktadır (6-10). Tüm dünyada önemli bir yüke sahip olan Hemofili A hastalığının Türkiye'deki yükünü ortaya koymak çalışmanın temel amacıdır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Excel'de geliştirilmiş ve ülkemizdeki Hemofili A hastalarının tedavisini modellemek üzere tasarlanmış "Hastalık Maliyeti" metodolojisi kullanılarak Hemofili A hastalık yükü hesaplanmıştır. Analizde direkt birim maliyetler güncel SUT üzerinden alınmıştır (11). Ülkemizdeki hasta sayısı, kaynak kullanımı E nabız verileri üzerinden temin edilmiştir (12). Bu verilere ulaşamadığı durumlarda, mevcut en iyi kanıtlar kullanılmıştır. Bu raporda sunulan tüm veriler, 2023 yılına aittir. Direkt maliyetlerde tüm tıbbi kullanımlar; poliklinik, klinik, müdahaleler, ilaçlar ve yan etkileri ile komplikasyonlara ait tüm kaynaklar dikkate alınmıştır. Tıbbi olmayan direkt maliyetlerde SGK yol ve gündelik ödemesi, refakatçi ve bakıcı kaynaklı ödemeler, ulaşım, yemek, konaklama ve cepten sağlık harcamalarına ait kaynak tüketimleri uzman görüşü üzerinden tahmin edilmiştir. İndirekt maliyetlerde ise erken emeklilik, engelli maaşı, izin ve rapor kaynaklı ve erken ölümlerden kaynaklı ödemeler hesaplamalara dahil edilmiştir. İlgili veriler literatür taraması sonucu elde edilmiştir.

**Bulgular ve Sonuç:** Hastalığın en önemli maliyeti ilaç tedavilerine aittir. Hastaların vücut ağırlığına göre hesaplamaları yapabilmek için yaş gruplarına ait ağırlıklar, 15 yaş ve üzeri için TÜİK verilerinden ve 15 yaş altı için Türk erkek çocuklarının vücut ağırlığı 50. Persantil değerlerinden yola çıkılarak hesaplanmıştır. Ağır hemofili hastalarında kanama sayısı medyan 10 ve orta hemofili hastalarda 7 olarak kabul edilmiştir. Ağır hastaların %86'sı ve orta şiddetli hastaların %33'ü profilaksi tedavisi almaktadır. Ağır hastaların %14'ü kanadıkça ve orta şiddetli hastaların %67'si ve hafif şiddetli hastaların tamamı kanadıkça tedavi almaktadır. Komplikasyonların görülme hızları Türkiye'de yapılmış çalışmalardan ve uzun süreli hızlar yıllık olasılıklar üzerinden ağırlıklandırılarak hesaplamalara dahil edilmiştir. Yıllık olasılıklar, hemofili artropati için uygulanabilecek sinovektomi ve artroplastiler için ağırlıklandırılmıştır. Buna göre radyosinovektomi yıllık olasılığı %5,1 artroskopik sinovektomi %1,6 ve artroplasti %5,3 olarak belirlenmiştir. Toplam hasta başı yıllık ortalama direkt tıbbi maliyet 1.303.374,4 TL ve direkt tıbbi olmayan maliyetler hasta başı 59.125,2 TL olarak saptanmıştır. İndirekt maliyetler hasta başı 647.804,9 TL olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak toplam direkt tıbbi ve tıbbi olmayan maliyetler ile indirekt maliyetler yıllık 2.010.304,5 TL olarak hesaplanmıştır. İnhibitör pozitif hasta, toplam hasta içinde %5,3'lük oranda olup, Hemofili A hastalık yükünün %21'ine neden olmaktadır. Toplam hastalık yükü 4.736 hasta üzerinden 9.520.802.112 TL olup,

toplam sağlık harcamalarının binde 15,7'si, gayri safi milli hasılanın binde 0,85'i ve toplam bütçe büyüklüğünün binde 0,18'i kadar finansal yük getirmektedir.

Ülkelerin ekonomisi, hemofili yaşam kalitesi ile yakın ilişkilidir. Kişi başı gayri safi milli hasılanın (GSMH) yüksek olduğu ve spesifik bakım merkezleri bulunan ülkelerde hemofili bakımı optimaldir. Deneyimli ve eğitimli personelin bulunduğu hemofili merkezleri, hastaneye yatış ve mortalite hızını etkiler. Gelişmekte olan ülkelerde tedavi ürünlerine yeterince ulaşılamazsa bile bu merkezlerin oluşturulması hemofilili bireyler için yaşam kalitesini etkileyecektir (13). Ayrıca, hemofili hastalarının %70'ine tanı konulamamakta, %75'i ise tedavi edilememektedir (14-16). Gelişmekte olan ülkelerde sağlık harcamalarının beslenme, aşılama, aile planlaması ve bulaşıcı hastalıklar gibi öncelikli sağlık sorunlarına aktarımı, hemofili tanı ve tedavi yetersizliğini artırmakta, yaşam kalitesini de düşürmektedir (17). Tanı ve tedavi yetersizliğinin belirginleştiği gelişmekte olan ülkelerde çözüme; hasta ve aileleri, sağlık personeli (doktor, hemşire, fizyoterapist, sosyal danışman, diş hekimi, laboratuvar teknisyeni gibi), hemofili birimleri, hükümet yetkilileri, Sağlık Bakanlığı ve ilaç endüstrisinin birlikteliklerini içeren kurumsallaşmalarla ulaşılabilir (13). Finansal destek ve hemofili referans merkezleri ile sağlık ağı gelişimi bu ülkelerde sağlanmalıdır. Halk Sağlığı ve Genetik gibi bölümleri de kapsayan kurumlar arası diyalog, kurumsallaşma açısından önemlidir (11).

### **Kaynakça**

1. the World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2015. Montreal, Quebec October 2016
2. the World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2014. Montreal, Quebec October 2015
3. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara 2017
4. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia 2nd Ed. Montreal Canada 2012.
5. Schramm W, Gringeri A, Ljung R, Berger K, Crispin A, Bullinger M, Giangrande PL, Von Mackensen S, Mantovani LG, Nemes L, Serban M; ESCHQOL Study Group. Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):729-37
6. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM; COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2358-63.
7. König T. National health fund and morbidity-based risk structure equalization with focus on haemophilia *Hamostaseologie*. 2010 Nov;30 Suppl 1:S70-5.
8. Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C, Gringeri A, Berger K, Szucs T; European haemophilia economic study group. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia*. 2002 Jan;8(1):33-43.
9. Nerich V, Tissot E, Faradji A, Demesmay K, Bertrand MA, Lorenzini JL, Briquel ME, Pouzol P, Woronoff-Lemsi MC. Cost-of-illness study of severe haemophilia A and B in five French haemophilia treatment centres. *Pharm World Sci*. 2008 Jun;30(3):287-92. DOI: 10.1007/s11096-007-9181-4
10. Buckley B, Dreyfus J, Prasad M, Gayle J, Kendter J, Hall E 2nd. Burden of illness and costs among paediatric haemophilia patients with and without central venous access devices treated in US hospitals. *Haemophilia*. 2018 Mar 25. doi: 10.1111/hae.13404.
11. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği 18.05.2024
12. Sağlık Bakanlığı E nabız veri tabanı, 2023
13. Gruppo RA. Treatment of hemophilia in developing countries: a journey of a thousand miles. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):348-9.



14. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010 Jan;16(1):20-32. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02127.x.
15. Chandy M. Management of hemophilia with minimal factor replacement in developing countries: role of ancillary therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Nov;31(5):501-6.
16. Liras A. Mission of World Federation of Haemophilia, Biotechnology and treatment for all? The paradox. *Haemophilia*. 2008 Sep;14(5):920-2.
17. Skinner M, Street A. Global data and haemophilia care trends: commentary. *Haemophilia*. 2010 Jan;16(1):18-9.

## Kas İskelet Sistemi Sağlığı

### Hemofilili Kişide Artropati Gelişimi

Cem Karadağ

Mersin’de yaşıyorum, 42 yaşındayım evliyim ve 1 çocuğum var. Ağır Hemofili A hastasıyım, teşhisim 3 aylıkken Adana Numune Hastanesinde konuldu. Hayatımın ilk 15 yılında sadece plazma tedavisi gördüm. Anaokulundayken kurbağa yürüyüşü yaptırılırken dizimde ilk kanama gerçekleşti. O denemde nerdeyse her ay sağ dizimde ve iki ayak bileğimde kanama olurdu ve sağ diz ve iki ayak bileğim hedef eklem oldu. Maalesef bazen bir kez kanaması bile eklemim hedef eklem olmasına yetebiliyor. 35 yaşına kadar kanadıkça kendim Faktör 8 uydulaması yaptım. Bu dönemde de Faktör 8 konsantreleri vardı ancak dönem dönem ilaca erişimde aksaklıklar yaşayabiliyorduk. Bu nedenle bu dönemde de kanamalarım çok oldu. 2016 yılından sonra yani 35 yaşımdan sonra koruyucu profilaksi tedavisine geçtim ancak sağ dizim ve ayak bileklerim artık son evreye gelmişlerdi. Gece ağrıları ve kilitlenmeler ile çok ağrılı yürüyüşler olmuştu. Hatta bir süre sonra da ağrıya alışmıştım. 2017 yılında Bülent ANTMEN hocamın koordinesinde Adana Acıbadem (Ortopedia) Hastanesinde sağ dizimden total diz protezi ameliyatı oldum. Burada şunu söylemekte fayda var ortopedi uzmanı cerrah için bu ameliyat belki sıradan ancak hasta hemofilili bir birey olunca ameliyatı ortopedi uzmanından ziyade hemotoloji uzmanı yapıyormuş gibi oluyor. Bir başka anlatımla bu operasyonların yapılabilmesi için Hemotoloji uzmanının koordinesi hayati öneme sahiptir.

Maalesef ayak bileklerinde eklem protez ameliyatı öngörülüyor. Özellikle sağ bileğim son evreye gelmiş durumda. Bu bilek için artrodezi yani sabitleme işlemi yapılması gerekiyor. Zaten hareket aralığı çok azalmış bir eklem için sabitleme fikrinin çok sorun olmayacağını düşünüyorum ve bunu bir nevi simule etmek için Bülent ANTMEN Hocam ve Fizyoterapist Volkan DENİZ hocamın bilgisi dahilinde 2 yıldır sol ayak bileğim için AFO (ankle foot orthosis) kullanıyorum. Bu aparat bileği sabitlemeye yarıyor. Zaten ileri derecede artropati olan eklemim istemsiz ve ani olarak bükülmesini önüyor ve dolaylı olarak kanamayı engelliyor. Ben de bu aparatı sadece duş alırken çıkartıyorum.

Yeni artropati gelişmemesi için ve mevcut artropatili eklemleri yani hedef eklemlerin durumunun ağırlaşmaması için öncelikli olarak kanama yaşamamak gerekiyor, bunu sağlamak için faktör seviyesinin yüksek tutacak bir kişiselleştirilmiş profilaksi tedavisi önemlidir. Ayrıca kas yapısının güçlendirilmesi eklem sağlığı için çok önemlidir.

## Hematoloji Gözünden

Yusuf Ziya Aral

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

Hemofili bireylerde kas ve iskelet sağlığının korunması için eklem hasarı oluşmadan profilaksinin başlanması, spor ve egzersizle kasları ve kemikleri güçlendirmek, inhibitör oluşumunu önlemek, kanamaları etkin şekilde tedavi etmek ve gerekli cerrahi müdahalelerin yapılması önemlidir.

**Proflaksi:** Günümüzde hemofili tedavisinin altın standardı, koruyucu tedavi ile kanamaları ve eklem sakatlıklarını önlemektir. Dünya Hemofili Federasyonu; ağır hemofili A ve B'li çocuk hastalarda eklem hasarı gelişmeden ve ideal olarak 3 yaşından önce, hemartroz dahil kanamaları önlemek amacıyla faktör konsantreleri (standart veya uzatılmış yarı ömürlü) veya yeni kullanım onayı alan diğer faktör dışı hemostatik ajanlar ile erken dönemde profilaksi başlanmasını önermektedir.

Ağır hemofili tanısı alan yeni hastalarda profilaksiye haftada bir kez faktör uygulaması ile başlanması (50 IU/kg), hastanın klinik durumuna göre eğer kanamalar yine oluyorsa önce haftada 2 kez (30 IU/kg), daha sonra gerekirse haftada 3 kez (25 IU/kg) faktör uygulamasına geçilmesi önerilmektedir.

Uzatılmış yarı ömürlü FVIII konsantreleri 1,4-1,6 kat; FIX konsantreleri yaklaşık 3-5 kat faktör yarılanma süresinde uzama sağlamaktadır. Ülkemizde uzatılmış yarı ömürlü faktör VIII preparatlarının 4 günde bir/ haftada 2 kez kullanımı önerilmekte, haftada bir kullanımı önerilmemektedir.

Profilaktik tedavi alan hemofili hastaları en az 3 aylık aralıklarla görülerek klinik olarak değerlendirilmeli, kanama sayıları, tüketilen ilave faktör miktarları ve hedef eklem varlığı ve gelişimi yönünden izlenmelidirler. Hedef eklem tanımı hem aileye hem de hastanın kendisine iyice anlatılmalı ve önemi vurgulanmalıdır.

Eklemlerin durumu mümkünse yılda bir ortopedik skorumla sistemleri ile (Hemophilia Joint Health Score veya Gilbert) değerlendirilmeli ve skorları kötüye giden hastalarda erkenden önlem alınmalıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eklem durumunu en iyi değerlendiren yöntemlerdendir. Ancak küçük çocuklarda yapılması zor, zaman gerektiren ve pahalı bir yöntem olduğu için kısıtlılıkları olabilir. Hemofilik artropati tanısında ultrasonografi (US) eklem efüzyonu, subklinik veya erken eklem hasarını saptamada etkin olarak kullanılabilir.

Inhibitör gelişmesi günümüzde en sık rastlanan ve en ciddi tedavi komplikasyonu olduğundan inhibitörden korunmak için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

**Inhibitörden Korunma Yolları:** Öncelikle erken bebeklik döneminde gereksiz FVIII tedavisinden sakınılmalıdır.

Tek seferlik dozu hesaplarken yuvarlama yapılmamalı: >50 IU/kg verilmemeli

Vital olmayan kanamalarda (akut hematoma ve hemartrozlarda, gros hematürilerde) 3 günden fazla FVIII verilmemeli.

Sünnet gibi elektif ameliyatlar 50 uygulama günü tamamlanmadan yapılmamalı.

Rutin bebeklik aşılımları sırasında veya akut enfeksiyonlar sırasında rutin olarak FVIII kullanılması önerilmez. Aşılar IM değil, subkutan yapılmalıdır.

### **İnhibitörlü Hastanın Tedavisi**

- İnhibitör titresinin bilinmediği olguların tedavisinde by-pass edici ilaçların kullanılması önerilmektedir.
- Düşük titreli (<5 BU/ml) hastalarda tedavisinde FVIII preparatları kullanılabilir. 8-12 saat aralarla inhibitörsüz dönemde kullanılan FVIII dozundan 2-3 kat yüksek dozlarda (genellikle 50-100 IU/kg) FVIII uygulanması gerekir. Tedavi sonrasında anamnestik reaksiyon gelişme riski %30 dolayındadır. Bu durum söz konusu olursa FVIII tedavisinin bırakılması gerekir.
- Yüksek titreli ( $\geq 5$  BU/ml) hastalarda tedavisinde by-pass edici ilaçların kullanılması önerilmektedir.

**İnhibitörlü Hastalarda Profilaksi:** Ülkemizdeki geri ödeme sistemi aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) için kullanıma izin vermektedir. Haftada 4.500 IU'lık dozun aşılması kaydıyla hastalarda haftada 2 veya 3 kez 50-75 IU/kg dozlarda kullanılabilir. Hastada yeni kanama olmasını beklemeden en az 6 ay süreyle kullanılması önerilir. Rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa) için Avrupa ülkelerinde uygulanan doz 90-270 mcg/kg/gün'dür.

### **Spor ve Egzersiz**

- Egzersiz, sağlıklı kemikler oluşturmak ve eklemleri destekleyen ve koruyan kasları güçlendirmek için önemlidir.
- Düzenli fizik aktivite kanamaları ve eklem hasarını önlemeye yardımcı olur.
- Güçlü kaslar, eklem ağrılarını ve eklemlerdeki kanama ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmaya yardımcı olur.
- Güçlü ve esnek kaslar aşırı zorlanmaya daha iyi dayanabilir.

### **Kanama Yerine Göre Tedavi Yaklaşımları**

#### **a) Hemartroz**

- Eklem içi kanamalarının erken döneminde karıncalanma ve gerginlik hissi (aura) olur. Tedavi başlanmazsa daha sonra ağrı, sıcaklık artışı, şişlik ve eklem hareket açıklığında kısıtlılık gelişir.
- Hastanın kas-iskelet sistemi kanamasını düşündüren yakınmaları ile fizik muayene bulguları uyumlu değilse acil ultrasonografi istenebilir. Ancak bu yaklaşım kanaması olan hastada tedavide gecikmeye neden olmamalıdır.
- İlk bulgu (aura dahil) ya da travma sonrası uygun dozda faktör verilmeli, daha sonra hasta klinik veya gereğinde radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Eklem ağrısı veya hareket kısıtlılığı devam ederse 2. doz, hemofili A'da 8-12 saat, hemofili B'de 18-24 saat sonra tekrarlanmalıdır.
- Eklem bulguları kaybolana kadar uygun doz ve sıklıkta faktör verilmesine devam edilmelidir.

- Hemofili A'da ilk doz 20-30 IU/kg'dır. Kanama belirtileri başlar başlamaz en kısa zamanda tedavi edilen hastaların çoğunda tek doz yeterlidir. Ağır kanamalarda ise daha yüksek dozlar kullanılmalıdır.
- Faktör replasman tedavisine rağmen 12 saat sonra eklem kanama bulgularında hiç gerileme yoksa faktör aktivitesi ve inhibitör testleri yapılmalıdır. Uygulanan faktör dozu artırılmalıdır.
- Uzatılmış yarı ömürlü FVIII ve FIX konsantreleri ile tedavide doz aralıkları ürünlerin yarı ömrüne göre ayarlanmalıdır.
- Eklem kanamalarında semptomların yönetiminde eklem yapılan işlemlerin baş harfleri ile RICE (Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-yukarıda tutma) faktör tedavisine yardımcı bir uygulamadır. Ancak korumanın önemi bu konuda da anlaşılınca RICE, PRICE (P = protection-koruma) olarak değiştirilmiştir ve sıklıkla bu önerilmektedir. Ancak, uzun süreli eklem istirahatinin kas gücünü azaltarak eklem fonksiyonuna negatif etkisi nedeniyle "rest" yerine "optimal loading-optimal yük vermenin" yer aldığı POLICE akronimi de olası komplikasyonları azaltmak/önmek, klinisyenleri eklem istirahati ile eklem ağırlık verme arasında bir denge kurmaya teşvik etmek için ortaya atılmıştır. Buz uygulaması şişlik ve ağrı azalana kadar veya eklem bölgesindeki derinin sıcaklığının azalmasına kadar devam edilir ki bu da yaklaşık 10-20 dakika kadar sürer. Buzun direkt deriye teması engellenmelidir. Son yayınlarda özellikle "uzun süreli buz uygulamasının" koagülasyon ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle soğuk veya buz uygulamasının özellikle ilk 6 saatte yapılması ve daha uzun süre devam edilmemesi önerilmektedir.
- Şiddetli ağrı varsa ek olarak; parasetamol, selektif COX-2 inhibitörleri, tramadol veya opioidler kullanılabilir. Bağımlılık riski nedeniyle opioidler ağrı uzmanı rehberliğinde kullanılmalıdır.
- Rutin olarak alçı ve atel uygulanmasından kaçınılmalıdır. Ağrı geçinceye kadar aşamalı olarak eklem yük bindirilmelidir. Bunun için koltuk değnekleri veya yürüteç kullanılabilir.
- Akut hemartrozda kortikosteroid kullanımı önerilmez.
- Semptomlar 3 günden fazla devam ediyorsa inhibitör varlığı, septik artrit ya da kırık düşünülmelidir.
- Kalça eklemi ya da asetabular kanama femur başı aseptik nekroz riski nedeniyle hızla tedavi edilmelidir. Günde 2 kez faktör uygulanarak, en az 3 gün boyunca faktör düzeyi %30'un üzerinde tutulmalıdır. Yerine koyma (replasman) tedavisi ile birlikte kesin yatak istirahati uygulanmalıdır.
- Hemostatik tedaviye iyi yanıt alındıktan ve en son faktör uygulamasından 72 saat sonra gelişen kanama yeni kanama olarak tanımlanır.

### **Eklem Aspirasyonu**

- Rutin olarak eklem aspirasyonu önerilmez. Ancak inhibitör negatif hemofili hastalarında 24 saatten uzun, yeterli faktör replasmanına rağmen eklemde şiddetli ağrı ve gerginliğin devam etmesi (daha çok kalça eklemine, bu eklemde özel anatomisine bağlı olarak gerekebilir) veya septik artrit şüphesi durumunda artrosentez yapılabilir. Bu durumda faktör düzeyi 48-72 saat süresince, en az %30- 50 düzeyinde olmalıdır.
- Radyolojik değerlendirme: USG olanağı varsa, hemartrozun erken tespitinde faydalı olabilir. Travma öyküsü veya kırık şüphesi varsa uygun görüntüleme yöntemi yapılmalıdır.
- Fizik tedavi yöntemleri: İmmobilizasyon ve ağırlık vermemeyi takiben, yeterli faktör replasmanı altında fizik tedavi önerilmektedir. Fizik tedavide amaç; denge, esneklik,

fonksiyonel ve güçlendirme egzersizleri ile eklem ve kas fonksiyonlarını korumak veya iyileştirmektir. Akut sinovit bulguları kayboluncaya kadar ve eklem kanama öncesindeki hareket açıklığı elde edilinceye kadar aktif egzersizlere devam edilmelidir.

**Hedef Eklem:** Altı aylık süre içinde 3 kez ya da daha fazla sayıda kanayan eklemlere hedef eklem denir ve kronik hemofilik artropati gelişimine sebep olur.

## **B) Kronik Sinovit ve Tedavi Seçenekleri**

Kas gücünü düzeltmek ve eklem hareketini sürdürmek için günlük egzersiz yapılmalı ve tekrarlayan kanamayı önlemek için koruyucu faktör verilmelidir. Yoğun fizyoterapi ile kısa süreli (en az 6-8 hafta) sekonder profilaksi yararlıdır.

**Sinoviyektomi:** Kronik sinovit, sık tekrarlayan kanamalar kontrol altına alınamayıp devam ettiğinde düşünülmelidir. Radyoizotopik (Rhenium 186 veya Yttrium 90), artroskopik ya da cerrahi sinoviyektomi seçenekleri vardır. Bu tedavi seçenekleri deneyimli ekip ve yoğun faktör kullanımını gerektirir. Radyoizotopik seçenekler arasında Yttrium 90 daha çok dizler için, Rhenium 186 ise dirsek, ayak bileği ve omuz eklemi için önerilir.

**c) Psödötümörler:** Nadir görülen kronik bir hemofili komplikasyonu olup uzuvları ve nörovasküler yapıları etkileyebileceği unutulmamalıdır. Lezyonun büyüklüğüne göre lokal önlemler, faktör verilmesi ve amputasyona kadar gidebilecek cerrahi yöntemler önerilmektedir. Altı hafta süre ile faktör düzeyini %30-50 arasında tutacak şekilde faktör replasmanını takiben rezorpsiyon görülüyor ise hedef faktör düzeyi azaltılarak tedaviye devam edilebilir. Bası yapması, kitlenin gerilememesi durumunda eksizyonu gerekebilir.

## **d) Kırıklar**

- Tedavide acil olarak faktör verilmelidir. Başlangıçta ve en az bir hafta süre ile faktör düzeylerinin en az %50 düzeyinde tutulması, takiben kırık stabilize olana kadar ve yumuşak doku kanamalarını önlemek için faktör düzeylerinin 10-14 gün süreyle daha düşük düzeylerde sürdürülmesi önerilir.
- Özellikle yumuşak doku hasarı varlığında doku içine kanamaların kontrolü açısından uzun süreli faktör replasmanı gerekebilir.
- Kırık stabil olduktan sonra rehabilitasyon gereksinimi olabilir. Şiddetli rehabilitasyon gerektiren ortopedik cerrahi girişimlerden sonra fizik tedavi yapıldığında FVIII 20-30 IU/kg, FIX 40-60 IU/kg uygulanmalıdır

## **E) Kas-Yumuşak Doku Kanamaları**

- Önerilen doz tablosuna göre tedavi edilmelidir. İzlemine göre, 2-3 gün tedavi gerekebilir. Bazı kanamalar nörovasküler basıya neden olabilir. İliopsoas kası (femoral sinir felci), soleus kası (posterior tibial sinir; ekin deformitesi) ve ön kol kasları (Volkmann iskemik kontraktürü) bunlara örnektir. Bu bölgelerin kanamalarında acil olarak yüksek dozlarda ve uzun süreli faktör verilmesi gerekir.
- Faktör tedavisine ek olarak, etkilenen uzvun elevasyonu ve fizik tedavi-rehabilitasyon gibi yardımcı yöntemler uygulanmalıdır.
- Periton arkasında, skrotum, gluteal bölge ve uyluk kanamalarında kan kaybı fazla olabilir, acil tedavi yapılmalıdır. Kanama duruncaya kadar düzenli olarak hemoglobin düzeyi ve vital bulgular takip edilmelidir.

## F) İliopsoas Kanaması

- İliopsoas kas içi kanamalarının yeri diğer kas-doku içi kanamalarından ayrı olarak değerlendirilmelidir.
- Hastanın hastaneye yatırılması gerekmektedir, ağrı kaybolana kadar hastanın fiziksel aktivitesi azaltılır, genellikle 7-10 gün süre ile faktör verilmesi ve kesin yatak istirahati uygulanmalıdır. Akut dönem sonrası sekonder profilaksi mutlaka yapılmalıdır. Fizik tedavi de çok önemlidir.

### I. Cerrahi

#### a) İnhibitörsüz Hemofilide Cerrahi Girişimler

1. Cerrahi girişimler kanama risklerine göre majör ve minör olmak üzere iki gruba ayrılır. Ortopedik işlemler majör; radyoaktif sinoviyektomi ve artroskopi minör cerrahi girişim olarak tanımlanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.**Hemofilik hastada büyük ve küçük cerrahi girişimler

| Büyük cerrahi girişimler   | Küçük cerrahi girişimler             |
|--|--------------------------------------|
| Ortopedik işlemler   | Santral venöz kateter takılması      |
| Gastrointestinal girişimler  | Yüzeysel dikiş işlemleri, dikiş alma |
| Kardiyovasküler girişimler   | Lomber ponksiyon                     |
| Santral sinir sistemi girişimleri  | Endoskopi                            |
| Göze yönelik işlemler  | Bronkoskopi                          |
| Genitoüriner işlemler  | Radyoaktif sinoviyektomi             |
| Diş kökü kırıklarının geliştiği çekimler, çoklu diş çekimleri, molar diş çekimleri | Arteriyel kan gazı alma              |
| Tonsillektomi  | Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi  |
| Karaciğer biyopsisi  | Litotripsi                           |
| Sünnet   | Diş çekimi                           |
|  | Artroskopi                           |
|  | Trakeostomi                          |

2. Operasyon öncesi faktör düzeyi, hemostaz için istenen düzeylere getirilmelidir. Faktörün operasyondan hemen önce yavaş intravenöz bolus şeklinde uygulanması önerilir.
3. Majör operasyonlardan 10-14 gün sonrasına kadar hemostaz için yeterli faktör düzeyi sağlanmalıdır. Ancak, bazı ortopedik girişimlerde ve fizik tedavi rehabilitasyon egzersizlerinin eklendiği durumlarda bu süre 6 haftaya kadar uzayabilir.
4. Faktör veya diğer hemostatik ajanların dozu ve süresi, gerçekleştirilen ameliyatın türüne bağlıdır. Majör ve minör cerrahi girişimlerde operasyon öncesi, operasyon süreci ve sonrasında Hemofili A ve B hastaları için hedef faktör düzeyleri Tablo 2 ve 3’de belirtilmiştir.

**Tablo 2.** Hemofili A/B hastaları için “majör” cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve verilme sıklığı



|                         | Hemofili A      |            |                        | Hemofili B      |            |                        |
|-------------------------|-----------------|------------|------------------------|-----------------|------------|------------------------|
|                         | Hedef düzey (%) | Süre (gün) | Veriliş sıklığı (saat) | Hedef düzey (%) | Süre (gün) | Veriliş sıklığı (saat) |
| Operasyondan hemen önce | 80-100          |            |                        | 60-80           |            |                        |
| Operasyon sonrası       | 60-80           | 1-3        | 8-12                   | 40-60           | 1-3        | 12                     |
|                         | 40-60           | 4-6        | 8-12                   | 30-50           | 4-6        | 12                     |
|                         | 30-50           | 7-14       | 12                     | 20-40           | 7-14       | 24                     |

**Tablo 3.** Hemofili A/B hastaları için “minör” cerrahi girişimlerde hedef faktör düzeyleri, süre ve veriliş sıklığı

|                         | Hemofili A      |            |                        | Hemofili B      |            |                        |
|-------------------------|-----------------|------------|------------------------|-----------------|------------|------------------------|
|                         | Hedef düzey (%) | Süre (gün) | Veriliş sıklığı (saat) | Hedef düzey (%) | Süre (gün) | Veriliş sıklığı (saat) |
| Operasyondan hemen önce | 50-80           |            |                        | 50-80           |            |                        |
| Operasyon sonrası       | 30-80           | 1-5        | 12-24                  | 30-80           | 1-5        | 24                     |

5. Eklem protez operasyonları öncesinde hemofili A hastalarına 60 IU/kg (%120 faktör düzeyi) faktör bolus infüzyon verdikten sonra, operasyon süreci 4 saatten uzun sürecekse, 20 IU/kg’den (%40 ek faktör düzeyi) ek doz faktör uygulaması yapılmalıdır. Operasyondan sonraki ilk 3 gün faktör düzeyi %60-80; 14. güne kadar %50, üçüncü haftadan itibaren %30-40 olmalıdır.

6. Uzatılmış yarı ömürlü faktör preparatlarının minör ve majör cerrahide kanamayı önlemek için kullanıldığı ve etkili olduğu bildirilmiştir. Minör cerrahi işlemlerin çoğunda 1 ya da 2 doz faktör kullanımı yeterli olmuştur.

**İnhibitörlü Hemofilide Cerrahi Girişimler:** Güncel bilgiler ışığında hangi bypass edici ajanın, hangi dozda kullanılacağı ile ilgili kararın, uygulanacak cerrahi işleme, hastanın daha önceki yanıtına, ilgili merkezin deneyimine uygun olarak verilmesi, tedavinin “bireyselleştirilmesi” önerilir.

1. İnhibitörlü hastalarda genel yaklaşımlar dışında protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ), fibrinojen düzeyleri, D-dimer düzeylerine başlangıçta bakılmalı ve 24-72 saatte bir tekrarlanmalıdır. İmkanı olan merkezlerde tromboelastografi gibi viskoelastik testlerin kullanılması takip açısından kolaylık sağlayabilir
2. Hemofili A ve düşük titreli inhibitörü olan hastaların küçük cerrahi girişimlerinde yüksek dozlarda ve sık aralıklarda faktör konsantrasi verilmesi ile hemostaz sağlanabilir. Faktör konsantrasyonunun tipi önemli değildir. Ancak bu hastalarda düzenli FVIII seviyesi ölçümü yapılması gerekir.
3. Yüksek cevaplı inhibitörü olan hastalarda yapılacak olan cerrahi veya tıbbi girişimlerde bypass edici ilaçlar kullanılır. Tek bypass edici ajan ile etkili sonuç alınamazsa ardışık tedavi uygulanır. Genel olarak her iki ajan küçük cerrahi girişimlerde 1-5 gün ve büyük cerrahilerde 10-14 gün kullanılır

Hastaların inhibitör titresi yanında, yapılacak cerrahi girişimin de kanama potansiyeli ayrıca değerlendirilmelidir. Cerrahi ekibin tüm üyeleri (anestezi hekimi, cerrah, cerrahi hemşire) hastanın tedavi süreci konusunda bilgilendirilmelidir. Uygulanacak bypass edici ajan dozunun

ve süresinin belirlenmesinde cerrahi kanama riski de önemli bir belirleyicidir. Ek olarak, kullanılan ilaç dozunun etkinliğinin temel belirleyicisi laboratuvar testlerinden ziyade kanamanın durmasıdır.

### A. Minör Cerrahi İşlemlerde

1) aPCC dozu: işlem öncesi 50-75 U/kg/tek doz ve takiben 12-24 saatte bir 50-75 U/kg olmak üzere 1-5 gün süre ile uygulanır (toplam günlük doz maksimum 200 U/kg'yi geçmeyecek şekilde)

2) rFVIIa dozu: işlem öncesi 90-120 mikrogram/kg/doz ve takiben 2 saatte bir 90-120 mikrogram/kg olmak üzere toplam 4 doz uygulanması ve takiben 3-6 saatte olacak şekilde doz aralıklarının açılması suretiyle 1-5 gün süre ile uygulanır

b. Orta ağırlıklı olan cerrahi işlemler ile (artroskopi, sinir serbestleştirme, osteofit ya da kist çıkarımı gibi) majör cerrahi işlemlerde:

1) aPCC dozu: işlem öncesi 75-100 U/kg/tek doz ve takiben 8-12 saatte bir 75-100 U/kg olmak üzere 1-5 gün süre ile ve takip eden 14. güne kadar 12 saatte 1 kez 75-100 U/kg uygulanır (toplam günlük doz maksimum 200 U/kg'yi geçmeyecek şekilde)

2) rFVIIa dozu: işlem öncesi 120 mikrogram/kg/tek doz ve 2 saat sonra aynı dozun tekrarlanması ardından ilk gün 2 saat aralıklar ile 90-120 mikrogram/kg dozunda ve takip eden 2. günde aynı doz 3 saat aralık ile, 3-5. günler arası aynı doz 4 saat aralık ile ve 6-14. günler arası ise aynı doz 6 saat aralıklar ile uygulanır. Hastalar her gün kan sayımı, fibrinojen ve D-dimer ile izlenmelidir.

3) Yüksek titrede inhibitörü olan erişkin hastalarda aPCC ve rFVIIa ile yapılan tedavilerde tromboemboli, YDP ve akut myokard infarktüsü gibi trombotik komplikasyonlar görülebilir. Bunlar özellikle altta yatan aterosklerotik hastalığı olan veya uzun süre hareketsiz kalan hastalarda görülür. Daha önce karaciğer hastalığı olanlarda ve prematüre bebeklerde de YDP gelişebilir.

4) Nadir durumlarda bir ilaçla başlayıp kanama kontrol altına alınamadığında, deneyimli merkezlerde ardışık uygulama kurallarına dikkat edilerek rFVIIa ve aPCC birbiri ardına kullanılabilir.

5) Hemofili B hastalarında da cerrahi ve invaziv prosedürlerden önce inhibitör testi yapılmalıdır. İnhibitör (+) olan ve operasyon geçiren hemofili B hastaları, aPCC dahil olmak üzere FIX içeren preparatlar kullanırken, alerjik reaksiyon ve nefrotik sendrom gelişimi açısından yakından izlenmeli ve özel önlemler alınmalıdır. Böyle hastalarda aPCC yerine (FIX içerdiğinden) öncelikle rFVIIa kullanılması önerilir. Bypass edici ajanlarla hemostaz, yeterince sağlanamamışsa, ajanlar ardışık şekilde alterne edilmelidir. Hemostaz sağlandıktan 3-5 gün sonra, bypass edici ajanlar hemen kesilmemeli, 1 hafta ya da daha uzun bir sürede azaltılarak kesilmelidir

### Girişimsel İşlemlerle İlişkili Özel Durumlar

**Hemofilide Ortopedik Girişimler:** Hemofilik hastalarda ortopedik cerrahi, bu cerrahide deneyimli bir ekibin yer aldığı hemofili merkezlerinde yönetilmelidir. Kan kaybını azaltmak için perioperatif olarak traneksamik asit ve fibrin yapıştırıcılar kullanılabilir.

Fizik tedavi, ideal olarak ameliyat gününde, erken mobilizasyon ve egzersizlerle hareketi ve kas gücünü yeniden kazanmak için başlamalıdır. Postoperatif rehabilitasyon önemli olup eklem durumuna uygun bir program belirlenmelidir.

Postoperatif dönemde daha yüksek dozlarda analjezik, faktör yerine koyma (replasman) tedavisi ve yakın ağrı kontrolü ve takibi yapılmalıdır.

**Tromboprofilaksi:** Erişkin hemofiliklerde majör ortopedik operasyonlarda gelişen venöz tromboembolizm sıklığı hemofilik olmayan bireylerle aynı oranda görülmektedir. Bu nedenle faktörün hedef düzeyde yerine konulduğundan emin olduğunda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülan profilaksi gerekir.

- Tromboprofilaksi doz ve süresi, hemofilik olmayan bireylere uygulananlarla aynıdır. Ancak inhibitörlü olgularda yapılan operasyonlarda farmakolojik tromboprofilaksi yerine mekanik tromboprofilaksi uygulanması önerilir.
- Artroplasti yapılan inhibitörsüz hastalarda faktör koruması altında DMAH ile tromboprofilaksi önerilirken inhibitörlü ve bypass edici ilaçlar ile tedavi edilenlerde ve ortopedik artroskopik cerrahi uygulananlarda tromboprofilaksiste mekanik yollar uygulanmalıdır.
- Pre-operatif tromboprofilaksi yapılmaz. Kanama riskini azaltmak için operasyon sonrası tercihan 6-12 saat sonra DMAH, 4 haftadan az olmamak şartı ile başlanabilir.

## **Koruyucu Egzersizler ve Cerrahi Sonrası Fizyoterapi Yaklaşımları**

Tuğçe Poyraz İşleyen

Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Hemofili hastalarında tekrarlayan eklem içi kanamalar ve kas-iskelet sistemi sorunları yaygındır, bu durum zamanla ciddi eklem deformitelerine ve hareket kısıtlılıklarına yol açabilir. Koruyucu egzersizler, hemofili hastalarında kas gücünü artırmak, eklem stabilitesini sağlamak ve kanama riskini minimize etmek amacıyla uygulanan temel müdahalelerdir. Bu uygulamalar genellikle düşük etkili aerobik aktiviteler ve kontrollü direnç egzersizlerini içerir. Artropatlere bağlı yaşam kalitesindeki düşüş cerrahi müdahaleler gerektirebilir. Bu durumda fizyoterapi yaklaşımları cerrahi öncesinden başlamalıdır. Cerrahi müdahaleler sonrası ise fizyoterapi, hemofili hastalarının postoperatif iyileşme sürecinde eklem hareket açıklığını geri kazanma, kas gücünü artırma ve normal fonksiyonlara dönüşü hızlandırma açısından vazgeçilmezdir. Cerrahi sonrası fizyoterapi programları, kişiye özgü olarak düzenlenmeli ve hastanın iyileşme durumuna göre aşamalı olarak ilerletilmelidir. Bu süreçte, hem kas-iskelet sisteminin rehabilitasyonu hem de uzun dönem komplikasyonların önlenmesi hedeflenir. Fizyoterapi yaklaşımları, genellikle pasif ve aktif hareketler, mobilizasyon teknikleri, kuvvetlendirme egzersizleri ve denge-koordinasyon çalışmalarını içerir. Bu yaklaşımlar, cerrahi sonrası optimal iyileşmenin sağlanmasında ve yaşam kalitesinin artırılmasında önemli rol oynar.

## Hemofilide Ultrasonun Önemi

İpek Tamsel

Ege Üniversitesi Radyoloji AD

Hemofilide tekrarlayan eklem içi kanamalar nedeniyle ortaya çıkan artropati sık görülen ve bu hastalığın önde gelen morbidite nedenlerindedir. Eklem kanamaları yaşamın ilk iki dekadında başlar. Hedef eklemler özellikle diz, ayak bileği ve dirsek daha sık olmak üzere büyük ve mobil eklemlerdir. Tekrarlayan eklem içi kanamalar progresif olarak eklem harabiyetine yol açar. Kanamalar sonucu eklem içi biriken hemosiderin sinovyumda inflamatuvar yanıtı yol açarak sinovyal hipertrofiye neden olmakta; litik enzimlerin aktive olması sonucunda kıkırdak ve kemik dokuda hasar meydana gelmektedir.

Eklem fonksiyonu ve artropatinin değerlendirmesinde fizik bakı bulguları yanısıra radyolojik inceleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Radyolojik yöntemlere ait değişik skorlama sistemleri kullanılmıştır. Periyodik görüntüleme kontrolleri ile ortaya konulabilen erken değişiklikler, profilaktik tedaviye çabuk ve zamanında başlanmasına olanak sağlar.

Ultrasonografi (US) kas iskelet sisteminin yumuşak doku, kaslar, tendonlar, sinovyum, kıkırdak ve kemik yüzeylerin incelendiği bir görüntüleme yöntemidir. Hemofili hastalarında akut hemartroz tanısında uzun yıllardır kullanılan US son yıllarda geliştirilen ve yaygınlaştırılan yeni değerlendirme sistemleri ile çok daha hızlı ve pratik şekilde uygulanabilir hale gelmiştir. Radyasyon içermeyen, kolay uygulanabilir, çocuklarda sedasyon gerektirmeden değerlendirmeye olanak sağlayan bir yöntem olarak birçok merkezde rutin ve periyodik değerlendirmenin önemli bir aracı haline gelmiştir. Martinoli ve arkadaşları tarafından geliştirilen HEAD US skorlama sistemi ile eklem hasarı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi standartize edilmiştir. Hemofili olgularında eklemlerin sonografik olarak skorlanarak değerlendirilmesinin erken dönem eklem hasarı - hastalık aktivitesinin tanınması, izlenmesi, tedavi plan ve takiplerin gerçekleştirilmesinde önemli fayda sağladığı görülmüştür.

## Taşıyıcılık ve Kadın Sorunları

### Menoraji, Gebelik ve Doğum

Sema Ovalı

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

Gerek hemofili taşıyıcısı olan kadınlarda gerekse diğer kalıtsal kanama bozukluğu olan kadınlarda âdet kanamaları, hamilelik ve doğum konusundaki farkındalık son yıllarda giderek artmaktadır. Birçok kadın, normalden daha fazla kanamaları olmasına rağmen “ailevi eğilim” nedeniyle bu durumu normal olarak kabul etmekte ve komplikasyonların tanı ve tedavisinde geç kalınmaktadır. Bu kadınlarda âdet kanamaları yoğun geçtiği gibi menapoz sonrası kanamalar, myom varlığında yoğun kanamalar, cerrahi girişimler sırasında yoğun kanamalar görülebilir. Kanama bozukluğu olan tüm bireylere cinsiyet farkı gözetmeksizin eşit bakım sağlanması önemlidir. Bu kadınların ve ailelerin eğitimi, ailelerin bir bütün olarak ele alınması ve zamanında doğru tanı konulması gerekir. Kadınlarda kanama bozukluğundan şüphe ediliyorsa, öncelikle vonWillebrand faktör analizi yapılmalıdır. Kadınlarda ağır kanamalara bağlı olarak iş, okul, spor ve sosyal aktivitelerde azalmalar, anemiye bağlı yorgunluk, halsizlik, eklem, beyin ve yumurtalık kanamaları, bazen kan transfüzyonu ihtiyacı görülebilir. Ağır menstrüel kanamaların erken tanı ve tedavisi de gelişecek komplikasyonları önler. Bu kadınlarda gerek kanamaların önlenmesi gerekse sağlıklı çocukların dünyaya getirilmesi açısından prekonsepsiyonel dönemde ve doğum öncesinde uygun danışmanlığın verilmesi, doğum için gerekli önlemlerin alınması halinde hem kadın sağlığı hem de çocukların sağlığı korunmuş olur. Gebelik sırasında ağır kanamalar ve düşük riski ortaya çıkabileceği gibi postpartum kanamalar fazla olabilir, yenidoğan bebekte de kanamalara görülebilir. Bu amaçla kadın-doğum hekimleri ile pediatristler ve hematologlar arasında multidisipliner çalışmaya ihtiyaç vardır. Tedavide, hastanın durumuna göre pıhtılaşmanın düzeltilmesine yönelik ilaçların yanı sıra hormonal ilaçların kullanımı da söz konusu olabilir. Doğum sırasında da gerekirse profilaksi yapılır, doğum yerine ve doğum şekline birlikte karar verilir.

## Yeni Doğan Çocuk ve Ergen Gelişimsel Sürecine Yaklaşım

### Yenidoğan Dönemi Sorunları ve Çözüm Önerileri

Serap Karaman

İ.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD

Çocuk gelişimi yenidoğan, süt çocukluğu, oyun çağı, okul çağı ve ergenlik dönemi olarak sınıflandırılır. Bunların içinde yenidoğan (YD), çocukluk çağının özel bir dönemidir. Normalleri, anormalleri ve hastalıkları ile diğer çocuklardan ayrılırlar. Bu dönemde karşılaşılan herhangi bir sorun, çocuk hekimini olduğu kadar, kadın doğum ve genetik hekimi başta olmak üzere diğer branştan hekimleri de yakından ilgilendirebilir ve sorunları çözmek, multidisipliner bir yaklaşım gerektirebilir.

Yenidoğan döneminde hemostaz hem erişkinlerden, hem de diğer yaş grubu çocuklardan oldukça farklıdır. Pıhtılaşma faktörlerinin çoğunun düzeyleri, bu dönemde oldukça düşük olup, erişkin seviyesine 6.aydan sonra ulaşırlar. Tarama testi olarak da kullanılan Aktive Parsiel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve Protrombin zamanı (PZ), özellikle bu dönemde oldukça uzun olup, “aylara göre belirlenen normaller”e bakılarak değerlendirilmelidir. Bu farklılığın, aile hekimleri, acilde çalışan hekimler ve pediatristler tarafından iyi bilinmesi, bebeklere yanlışlıkla faktör eksikliği tanısı konarak gereksiz tetkikler yapılmasının önüne geçecektir. Sağlıklı yenidoğanlarda doğumda FVIII düzeyi erişkin düzeylerde olmasına rağmen, FIX düzeyleri düşüktür. Hemofili A tanısı genellikle yenidoğan döneminde kolayca konulurken, hemofili B tanısı için faktör düzeylerinin 3-6.ayda tekrar edilmesi gerekebilir. Olası hemofili taşıyıcısı annelerden doğan erkek bebeklerin kordon kanında aPTZ ve faktör düzeyleri çalışılabilir.

Bir yenidoğanağır hemofilik olarak doğsa da, ilk aşamada genellikle kanama gözlenmez. Özellikle de novo mutasyonların varlığında, aile öyküsü de olmadığından hemofili tanısı koymak bu aşamada zordur. Erken çocukluk döneminde (Özellikle emekleme ve yürüme döneminde) kolay morarmalar, özellikle eklem ve kas içi kanamaları, girişim ve travma sonrası beklenenden uzun süren kanama öyküsü, hemofili şüphesi uyandırmalıdır. Faktör VIII veya FIX düzeyi ne kadar düşük ise, kanama bulguları o kadar ağır olur. Hastalığın ağırlık derecesi arttıkça, tanı yaşı erkene kaymakta ve klinik bulgular daha şiddetli yaşanmaktadır. Yenidoğan döneminde vakum kullanılarak gerçekleştirilen doğumlarda beyin kanaması (parankim, subdural veya periostal) ya da kemiklerde kırıklar, kas zedelenmeleri ve yumuşak doku kanamaları olabilir.

Yenidoğan döneminde bebeklere K vitamini uygulaması rutindir ve hemofilik bireylere de yapılmalıdır. Bu hastalara kas içi uygulama yerine deri altına uygulama mevcut en küçük iğne ile yapılmalı ve 5 dakika kadar bası uygulanmalıdır. Aşılar da aynı şekilde güvenle yapılabilir. Kas içi yapılması gereken uygulamalarda, öncesinde tek doz faktör uygulaması yapılmalı, yine mevcut en küçük iğne kullanılmalıdır. Ayrıca aşı öncesi enjeksiyon bölgesine 5 dakika süreyle buz torbası uygulaması, kanama ve şişliği azaltmak için bölgeye en az 10 dakika basınç uygulaması, Türk Hematoloji Derneği'nin “Hemofilide tanı ve tedavi klavuzu” önerileri arasında yer alır.

Yenidoğan bebeklerde tarama programlarında alınması zorunlu olan topuk kanı alınırken de, aynı hassasiyet gösterilmeli, mümkün olan en ince lanset kullanılmalı ve en az 5 dakika bası uygulanmalıdır.



Yenidoğan döneminde hemofili tanı aşamasında karşılaşılan en önemli sorunlardan biri, annenin “hemofili taşıyıcılığı” durumudur. Hemofili, nadiren “de novo” mutasyonlarla gelişse de, çoğu kez anne taşıyıcı olmakta ve soygeçmişte anne tarafında dayı ya da ailenin diğer erkek bireylerinde hemofili tanısı alan bir ya da birden fazla birey bulunmaktadır. Bu durum bazen evlilik öncesi gizlenmekte ve hemofilik bebeğin doğmasıyla gelişebilecek sorunlara sosyal sorunlar da eklenmektedir.

Hemofilide genetik inceleme, hastalığın biyolojisini tanımlamak, inhibitör gelişimi açısından riski öngörebilmek, taşıyıcıları tespit edebilmek ve eğer istenirse prenatal tanıya olanak sağlamak açısından önemlidir. Genetik testler hemofili tanısı alan hastalara ve taşıyıcılık açısından ailede risk altındaki tüm dişi bireylere önerilmelidir. Ancak hemofiliye neden olan varyant her zaman belirlenemeyebilir. F8/F9 varyantı taşıyan, hemofili taşıyıcısı gebe kadınlarda, fetusun cinsiyetini belirlemek öncelikle önerilebilir. Fetusun erkek olduğu belirlenirse sonraki basamakta prenatal tanı seçenekleri planlanabilir. Bebeğin cinsiyeti erkek ise, taşıyıcı gebenin erken gebelik döneminde koryon villüs biyopsisi veya geç gebelik döneminde amniosentez yapılarak prenatal tanı gerçekleştirilir. Bu işlem doğumun yönetimine rehber olması açısından ya da etkilenmiş fetus nedeniyle gebeliğin sonlandırılması amacıyla planlanır.

Klinik ve laboratuvar olarak hemofili tanısı doğrulananlar, zorunlu taşıyıcılar, taşıyıcılık açısından riskli olan ailedeki tüm dişi bireyler, aile hikayesi olmayan düşük FVIII veya FIX düzeyi bulunan tüm semptomatik dişi bireylere genetik test yapılması önerilir.

Hemofili taşıyıcılığı önemli olup, olguların yaklaşık %30’unda faktör düzeyleri 40 IU/dL düzeyinin altındadır. Faktör değerleri sınırda düşük de olabilir. Hemofili taşıyıcısı olduğu bilinen kadınlarda özellikle doğum sırası ve sonrasında meydana gelen kanamalar önemli bir sorundur. Bu nedenle taşıyıcıların gebelik öncesi belirlenmesi, anne ve bebeğine doğru müdahalelerin yapılması açısından önemlidir.

Doğumun yönetimi ve izlem, önemli bir konudur ve doğumun hemofili konusunda deneyimli bir hematoloğun olduğu hastanede yapılması önerilir. Kadın doğum uzmanı, doğum yapacak taşıyıcının durumuna göre doğum yönteminin vajinal mi veya sezaryen mi olacağına karar verir. Her iki yöntemde de doğumun travmatik olmamasına özen gösterilmelidir. Yardımcı alet (forseps, vakum gibi) kullanılması önerilmez. Taşıyıcıda faktör düzeyi, normal doğum sırasında ve sonrasında 3 gün; sezaryen doğumda ve sonrasında 5 gün süre ile 50 IU/dl’nin üzerinde tutulmalıdır. FVIII düzeyi doğum sonrası 2. haftanın sonunda gebelik öncesi düzeyine düşeceği için kanama açısından dikkatli olunmalıdır. Düşük gelişmesi durumunda faktör yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. Hemofili taşıyıcılarında peripartum hedeflenmesi gereken minimum faktör düzeyi 50 IU/dl’dir.

Sonuç olarak YD dönemi, hemofilik bireyler için de özellikli bir dönemdir. Hemofili şüphesi varsa, tanı muhakkak en kısa zamanda doğrulanmalıdır. Hayatın diğer dönemlerinde olduğu gibi YD döneminde de asıl amaç; hastada gelişebilecek kanamaları önlemek, kanama olması halinde vakit geçirmeden faktör konsantreleri ile tedavi etmektir. Hayatı tehdit eden, morbidite ve mortalitesi yüksek olan beyin kanaması gibi durumlarda erken tanı ve tedavi hayat kurtarır. Aile ve çocukların hemofili ile yaşamayı öğrenmesinde başta hekimler olmak üzere, tüm sağlık çalışanlarına, sosyal kurumlara ve derneklere çok iş düşmektedir.

## **Okul Motivasyonu ve Devamlılığı**

Ali Duru

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD

Hemofili, kanın normal bir şekilde pıhtılaşmasını engelleyen genetik bir hastalıktır ve bu durum, öğrencilerin okul hayatını etkileyebilir. Hemofili hastası öğrencilerin okul motivasyonu ve devamlılığı, fiziksel sağlıkları, psikolojik durumları ve sosyal çevreleri ile doğrudan ilişkilidir.

**Fiziksel Sağlık:** Hemofili, öğrencilerin sık sık hastalanmasına veya yaralanmalarda ciddi sonuçlar yaşamasına neden olabilir. Bu durum, devamsızlıklara yol açarak öğrencilerin derslerinden geri kalmasına neden olabilir. Ayrıca spor ve fiziksel aktivitelere katılımın kısıtlanması da sosyal izolasyon hissine yol açabilir.

**Psikolojik Destek:** Hastalığın getirdiği zorluklar, öğrencilerin kendilerine olan güvenini ve motivasyonunu düşürebilir. Ancak, ailelerin ve öğretmenlerin psikolojik desteği, öğrencilerin bu süreçte kendilerini daha güçlü hissetmelerini sağlayabilir. Motivasyonlarını artırmak için kişisel başarılarını takdir etmek ve küçük hedefler belirlemek faydalı olacaktır.

**Okul ve Öğretmen Desteği:** Okul yönetimi ve öğretmenler, hemofili hastası öğrencilerin ihtiyaçlarına duyarlı olmalıdır. Onlara özel ders programları oluşturmak, gerektiğinde ekstra zaman tanımak ve anlayışlı bir tutum sergilemek, öğrencilerin motivasyonunu artırabilir.

Sonuç olarak, hemofili hastası öğrencilerin motivasyonu ve devamlılığı, fiziksel, psikolojik ve sosyal desteklerle güçlendirilebilir. Öğretmenler, aileler ve sağlık profesyonelleri arasındaki iş birliği, öğrencilerin okul hayatına daha iyi uyum sağlamasına yardımcı olacaktır.

## Hematolog ile Kurulan İlişkinin Önemi

Emine Türkkan

İstanbul Okmeydanı E.A.H. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi

Hekimlik mesleğinin odağı insandır. Hemofilik bireylere sağlık hizmeti veren bir hematoloğun mesleğini yapması için hemofilik birey ve yakınları ile sürekli bir ilişki içerisinde bulunması gereklidir. Başarılı bir hekim-hasta iletişiminin hekim-hasta işbirliğini geliştirip, teşhis ve tedavi sürecinde başarıyı arttırdığı, hasta memnuniyetini yükselttiği araştırmalarda gösterilmiştir. Hematolog ve hemofilik birey arasındaki ilişki, hemofilik bireyin ve yakınının başvurusu, talebi, ihtiyacıyla kurulur. Bu ilişkinin temel amacı, hemofilik bireyin ihtiyaç ve beklentilerinin karşılanmasıdır. Hematoloğun hemofilik adolesan veya çocuk ile ilişkisinde istenilen düzeyde iletişimin sağlanamaması, hemofilik bireyin hematoloğa bağlanamamasına, tedaviden memnuniyetsizlik duyulmasına neden olduğu gibi, hematologda da tükenmişlik sendromu, karamsarlık gibi durumlara yol açabilir. Hemofilik birey ile hematoloğun ilişkisinde, tüm kararları hematoloğun verdiği ve hemofilik bireyin tamamen edilgen bir konumda olduğu geleneksel hekim merkezli tıp uygulamasından kaçınılmalı, onun yerine hemofilik bireyi merkez alan bir uygulama olmalıdır. İyi bir hematolog-hemofilik birey ilişkisinde, hemofilik birey hekim otoritesine koşulsuz teslim olmaz. Hemofilik bireye sorunlarını açıkça ifade etmesi için gerekli süre verilmeli; her türlü soruyu sorabileceği ortam sağlanmalıdır. Hematolog, kendisinden hizmet alan hemofilik bireyin yakınmalarını ve sağlığının durumunu, hemofili ile ilgili tüm algı ve düşüncelerini öğrenmek için gerekli çabayı göstermelidir. Hematolog hemofilinin yaşam içinde ne tür değişiklikler meydana getirdiğini, ne sorunlarla hangi sıklıkta yüzleştiğini öğrenmeye çalışmalıdır. Hematolog hemofilik birey yerine karar vermek yerine; onun doğru kararı verebilmesi için gerekli güncel bilgiyi aktarmalı, farklı tedavi seçenekleri, alternatif tedavilerin yan etki ve etkinliklerini bilimsel veriye dayanan şekilde ve anlaşılabilir şekilde ona açıklamalıdır. Hemofilik çocuk ve adolesanda, hem birey hem de ebeveynlerinin fikirleri alınmalı ve fikir birliği sağlanmalıdır. Ailenin aşırı koruyucu tutumu, genç bireyde özgüven eksikliğine yol açabilir ve hemofilik birey giderek yalnız kalabilir. Hemofilik bireyler, her yaşta psikolojik ve sosyal yönden desteklenmelidir. Hematolog ilk teşhis sürecinde durumun kabullenilmesi konusunda hemofilik birey ve ailesine açık, gerçekçi ve empatik bir tutumla destek olmalıdır. Hemofilik çocuğun büyümesi sırasında değişen aile, okul, toplumsal çevre koşulları bu süreci daha zorlaştırabilir. Hematolog, ebeveyn kaybı, boşanma, ekonomik sorunlar, okul sorunları gibi durumların hemofilik bireyin ve ailesinin tedaviye uyumunu bozacağını bilmeli ve bu konulardan haberdar olup gereken psikolojik ve sosyal desteğin sağlanmasında yol gösterici olmalıdır. Adolesan dönemde ayrıca bu dönemin getirdiği iletişim bozukluğu, kimlik bunalımları, aile ile çatışmalar gibi özel sorunlar mevcut duruma eklenebilir. Bu durumlar da hematolog ile adolesan hemofilik birey arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Hematoloğun adolesan bir hemofilik bireye daha çok zaman ayırması, daha sabırlı ve özenli davranması ve normal düzeni bozan beklenmedik gelişmelere hazırlıklı olması gerekir. Tüm insan ilişkilerinde olduğu gibi hematolog ve hemofilik birey arasındaki ilişkinin de sağlıklı olması için en önemli öğeler, açık iletişim, dürüstlük, samimiyet ve empatidir.

### **Kaynakça**

1. Di Blasi Z, Kleijnen J. Context Effects: Powerful Therapies or Methodological Bias. In: Evaluation The Health Professions 2003;26(2):166-79.
2. Banov L, Linari S, Ambroso L, et al. [Better communication for better management of persons with hemophilia: Results from a patients'-clinicians' project to address the new therapeutic landscape. J Clin Med. 2024;13\(2\):568. doi:10.3390/jcm13020568](#)

3. Nossair F, Thornburg CD. [The role of patient and healthcare professionals in the era of new hemophilia treatments in developed and developing countries.](#) *Ther Adv Hematol.* 2018;9(8):239-249. doi:10.1177/2040620718784830

## Yetişkinlik ve Yaş Almayla Gelişen Sorunlara Yaklaşım

### Romantik İlişki ve Evlilik

Irmak Gümüştas

Türkiye Hemofili Derneği

Kalıtsal kanama bozukluğu olan bireyler de doğum, çocukluk, ergenlik, sosyal uyum, fiziksel sağlık, ebeveyn tutum ve yaklaşımları, bakım verene bağlanma modelleri sebebi ile birçok yönden bireylerin ego sistemi üzerinde etkisi vardır. Kişilerin kendileri ile kurduğu ilişkiye bağlantılı olarak çevreyle özellikle duygusal ilişki kurdukları bireylerle olan ilişkileri etkilenir. Romantik ilişkiler ve evlilik insan hayatındaki en önemli yaşantılardan birdir ve bu deneyimin niteliği, kişinin yaşam kalitesiyle neredeyse bire bir ilişkilidir. Bireylerin yaşamında yakın ilişkiler önemlidir ve öznel iyiliğin en büyük kaynakları arasındadır. Ruhsal problemler, bireyi ve bireyin yaşamındaki diğer bireyleri de etkilemesi nedeniyle temel sağlık hizmetleri içinde ele alınması gereken önemli halk sağlığı problemleri arasında yer almaktadır. Bireylerin özgüveni ve özsaygı kurduğu ilişkinin en temel belirleyicilerindedir. Kronik hastalığına olan tutumu, kabulü ve tedaviye uyumu ilişkilerin kalitesini doğrudan etkilemektedir. Fiziksel yönden cinsel güdüyü doyumak; sosyal olarak ait olma, güven duyma, koruma ve korunma, dayanışma; duygusal olarak sevme-sevilme; ekonomik olarak geçim zorluğuna beraber katlanma gibi evliliğin pek çok güçlüğün üstesinden gelmede işlevinin olduğu görülmektedir. Hastalık halinde, aile bireylerinin enerjilerini hastalığa ve tedaviye yöneltmesi ilişkilerdeki dengeyi bozma riskini beraberinde getirir. Evlilik bir bireyin hasta olması veya yeni doğan bir bebeğin hastalıkla dünyaya gelmesi ile oluşabilir. Her iki durumda temelde farklı problemler yaşansa da ilişkiler benzer yerlerden bozulabilir. Cinsel ilişkiler ve iletişim sorunları yaygın görülen sorunlardandır. Ülkemizde eşlerarası ilişkiyi ele alan bilimsel çalışmaların artması önemlidir. Geçmişte ülkemizde tabu olarak kabul edilen, tartışmaya açılmayan, hatta bir sorun olarak bile görülemeyen evlilik problemleri, son yıllarda artık daha rahat gündeme getirilebilmektedir. Evlilik içi çatışma ve problemler, toplumun; ruh sağlığı profesyonellerinden çözüm beklediği konular arasına girmiştir. DSM-IV’de kullanılan eksen sınıflamasında, Eksen IV başlığı ile Psikososyal ve Çevresel Sorunlar yer almaktadır. Bu bölümde “Birincil Destek Grubuyla Olan Sorunlar” itemi aile içindeki problemlere atıf yapmaktadır. Tüm bu sınıflamalar aile ve evlilik yaşantısının ruh sağlığı uzmanlarınca olduğu kadar halk sağlığı uzmanlarınca da takip edilmesi gereken bir parametre olduğunu bize göstermektedir. Özellikle bu bağlamda eşlik eden hastalık süreci olumsuz etkilediğini desteğe ve gelişime açık olmak ikili ilişkiler için oldukça önem arz eder. Öncelikli ihtiyaçların karşılanması halinde mutlaka aile sisteminin dinamikleri kollanmalı, ilişki kalitesinin önemi göz ardı edilmemelidir. Takip eden hekimlerin, kişilerin ilişkilerine yönelik gözlemleri de hastalarının yaşam motivasyonlarını sağlamak amacı ile mutlak dikkat etmeleri gereken bir husustur. Terapiler esnasında hastalığın romantik ilişkilerin kalitesini etkilemesinin yanı sıra, ilişki kalitesinin iyiliğinin de tedavi uyumuna olan olumlu etkileri gözlenmektedir. Sonuç olarak ego sistemleri ve kurulan ilişki dinamikleri çok yönlü ele alınarak tanı ve tedaviye ihtiyaç duyabilmektedir.

## Cinsel Sağlığa Ürolojik Yaklaşım

Murat Dursun

İ.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) cinsel sağlığı “cinsellikle ilgili fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal iyilik hali olarak tanımlamaktadır. Farklı çalışmalar, kronik hastalıklarda cinsel sağlık ve cinsel tatminin yaşam kalitesi için oldukça önemli olduğunu göstermektedir. Kronik hastalıklardan olan hemofili hastalarının (HH) cinsel sağlığı, ilişkide çok sayıda soruna neden olabilecek çeşitli fiziksel, sosyal ve psikolojik unsurlardan etkilenebilir. Artropati ve iliopsoas kanaması cinsel ilişkiye girme yeteneğini etkileyebilir; yorgunluk, düşük testosteron ve ağrı HH'yi cinsel aktivitelerde bulunmaktan vazgeçirebilir. Ayrıca, ruh sağlığı ve başkalarından 'farklı hissetme', HH ile partnerleri arasındaki ilişkiyi etkileyebilir. Son olarak, yaşlı hemofili popülasyonunda, HCV veya HIV ile oluşan enfeksiyonlar cinsel isteğin azalmasına ve cinsel işlev bozukluğunun artmasına neden olabilir ve bu virüslerin partnerlere bulaşmasına sebep olabilir.

Hemofili Deneyimleri, Sonuçları ve Fırsatları (HERO) çalışması, hemofili hastalarının psikososyal sorunlarını daha iyi anlamak için tasarlanmıştır. On ülkede yürütülen bu çalışmada, çoğu orta derecede veya şiddetli hemofili A hastası olan erkek hastalar, yaşam kalitesi ile ilgili anketler kullanılarak değerlendirilmiş, yaşadıkları zorluklar ve ihtiyaçları tespit edilmeye çalışılmıştır. Yine, Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) çalışması, hemofili B'li yetişkin erkek ve kadın hastaları içermektedir. Bu çalışmada hemofili B'nin eğitim, istihdam, ilişkiler ve fiziksel aktivite üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Hem HERO hem de B-HERO-S çalışmaları, erkeklerde cinsel işlev ve memnuniyeti değerlendirmek için geliştirilmiş bir anket olan Erkek Cinsel Sağlık Anketi'nden (MSHQ) sorular içermektedir. Tüm HERO katılımcılarının % 53'ü hemofilinin cinsel yaşamlarının kalitesini etkilediğini bildirmiştir, diğer çalışmada katılımcıların %74'ü bu görüşe katılmıştır. Hemofilinin cinsel yaşamlarının kalitesini nasıl etkilediğini tanımlamak için seçenekler verildiğinde, HERO katılımcıları tarafından en sık seçilen cevap “hareketlerimde kısıtlamalar” olmuştur. Bununla birlikte, B-HERO-S katılımcıları tarafından en sık seçilen cevap “daha önce seks yapmanın bir sonucu olarak kanamam oldu” olmuştur.

Yapılan diğer bir çalışmada, 2007 hemofili hastası ve 1947 kontrol grubu değerlendirilmiş ve cinsel ilişkide zorlanma hemofili hastalarının %15,1'inde görülürken kontrol grubunda %4 olarak tespit edilmiştir. Hemofili hastalarında cinsel ilişkide zorluk olasılığı anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Hemofili olanlar arasında ileri yaş, son 12 ay içinde akut veya kronik ağrı deneyimi, son iki hafta içinde kanama, son altı ay içinde üçten fazla spontan eklem içi kanama, eklem hareket açıklığında kısıtlılık ve son 12 ay içinde yaşamı veya uzuvları tehdit eden herhangi bir kanamanın cinsel zorluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cinsel ilişkide zorlanma hemofili ile yaşayan kişilerde daha yaygındır ve hemofili hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Başka bir çalışmada, hemofilili erkeklerde erektil fonksiyonlar IIEF ile değerlendirilmiş ve erektil disfonksiyon semptomları hemofili olanlarda özellikle ileri yaşta daha fazla görülmektedir.

Kronik bir hastalık olan hemofilide cinsel fonksiyon bozukluğu yaygın olarak görülmektedir. Ancak, hasta ve hekim arasında cinsel fonksiyonların tartışılma oranı oldukça düşüktür. Dolayısıyla da bu konuda hasta eğitimi eksik kalmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 210 hemofili hastasına anket youyla sorular sorulmuş ve bu hastaların %91.3'ü cinsel eğitimin faydalı

olacağını belirtmişlerdir. Yine, %76.7'si hemofili merkezindeki doktoru ile cinselliği konuşmayı tercih edeceklerini ifade etmişlerdir.

Cinsellik kronik hastalığı olan bireyler ve partnerleri için oldukça önemlidir. Hemofili hastaları için de aynı derecede önemlidir, ancak bu kronik durumla ilişkili ek fiziksel faktörler nedeniyle daha ileri komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Cinsel aktiviteyle ilişkili olası komplikasyonları en aza indirmek için, hemofili tedavisini yürütenler, hemofili hastalarında rastgele cinsel aktivitenin kas-iskelet sistemi zorluklarına atıfta bulunmalı, yanlış cinsel uygulamaların önlenmesi için uygun stratejiler bulmalı ve bu bilgileri hemofili hastalarına aktarmalıdır. Hastalık yönetiminde detaylı cinsel öykü alma, farklı cinsel bozukluk türlerini ayırt etme, ED'nin değerlendirilmesi, PDE5 inhibitörleri ile tedavi etme gibi seçenekler yer almaktadır.



## Yaş Almaya Eşlik Eden Sağlık Sorunları

Mehmet Akif Karan

İ.Ü. Tıp Fakültesi Geriatri BD

Yaşlılık bir hastalık değildir; bununla birlikte yaşlılık döneminde hastalıkların sayısı, morbidite ve mortalitesi artmaktadır. Yaşlılarda sık görülen, birden fazla sebebe bağlı olarak ortaya çıkan, sebebi henüz bulunamamış olsa bile hastanın yönetiminde nasıl bir yol izleneceği bilinen bazı belirti/bulgular vardır, ki bunlar “geriatrik sendromlar” olarak isimlendirilir. Kırılgnalık, malnütrisyon, sarkopeni, demans, depresyon, üriner veya fekal inkontinans, düşmeler, polifarmasi, ihmal ve istismar en sık rastlanan geriatrik sendromlardır. Bu tabloların tüm yaşlılarda sorgulanması gerekir.

Fonksiyonel yedek kapasitenin azalması nedeniyle yaşlıların strese adaptasyonunun yetersiz olması kırılgnalık olarak tanımlanır (1). Yaşlıda el sıkma gücünde azalma, fiziksel bitkinlik, aktivite azalması, hareketlerde yavaşlama ve istemsiz kilo kaybı belirtilerinden üçü mevcutsa kırılgn olduğu anlaşılır. Kırılgn yaşlılar daha çok hastalanan, daha fazla ilaç kullanan, daha sık hastaneye yatırılması gereken, bakım ihtiyacının daha fazla olacağı ve ölüm ihtimalinin daha yüksek olduğu hasta grubudur. Bu grup yaşlılar geriatri pratiğinin hedef kütlesidir. Bu hastalarda tedavi hedefleri daha farklıdır. Kırılgnlığı önlemek yaşlı takibinin önemli bir amacıdır.

Yaşlılar genellikle birden fazla kronik hastalıkla yaşamlarını sürdürmektedirler (2). Yaşlıların sağlık sorunlarının çoğunluğu ve ölüm nedenleri çoğunlukla kronik hastalıklarla ilişkilidir. Kronik hastalıklar belirli sürelerle sınırlı süreçler değildir, genellikle bunlara ek yeni sorunlar eklenir; bu çoklu sorunların tedavisinde de çoğu kere çoklu ilaç kullanımı yani “polifarmasi” söz konusudur. Kronik hastalıklar ve sonucunda ortaya çıkan engellilik katastrofik sosyoekonomik sorunlara yol açar. Kronik hastalıklar bir yandan doğrudan sağlık harcamalarını artırırken, diğer yandan üretim kaybı, erken ölümler gibi dolaylı etkiler ve psikososyal olumsuzluklara neden olur. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde yaşlıların oranı daha az olsa da sağlık harcamalarının çoğunu bu gruba ayırmak gerekmektedir.

Kronik hastalık insidensi yaşlandıkça belirgin olarak artar. ABD’de 65 yaş üzerindeki yaşlıların %80’inde en az 1, %50’sinde en az 2 kronik hastalık mevcuttur (3). ABD’de sağlık sigortası (“Medicare”) istatistiklerine göre 65 ve üzeri yaşlarda en sık rastlanan kronik hastalık hipertansiyon olup “Medicare”den yararlananların yarısından fazlasında görülmektedir. Bunu hiperkolesterolemi, iskemik kalp hastalığı ve artrit takip etmektedir. İstanbul Tıp Fakültesi Geriatri Polikliniğine başvuran ve toplum içinde yaşayan yaşlı erkeklerde ortalama hastalık sayısı 2,6±1,5 (1-9 arasında) ve kadınlarda 2,8±1,3 (1-7 arasında) bulunmuştur (4,5). Ülkemizde en önemli kronik hastalıklar olarak hipertansiyon, osteoartrit, diyabet, hiperlipidemi, iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, depresyon, demans, atrial fibrilasyon ve osteoporoz sayılabilir.

Genç nüfusla karşılaştırıldığında yaşlılarda dikkati çeken önemli bir özellik de birden fazla kronik hastalığın birlikte bulunması yani multimorbidite sıklığıdır. İndeks hastalıkla ilgili patolojilerin birlikte bulunmasına ise komorbidite denilir. Birçok hastalığın ortaya çıkma riski

yaş ilerledikçe arttığı için, yaşla birlikte multimorbidite/komorbidite prevalansı ve ciddiyetindeki artış hiç de şaşırtıcı değildir. Komorbidite/multimorbidite kavramı yaşlılarda hastalık yükünü belirlerken yararlı olmaktadır. Kronik hastalık listesi uzadıkça prevalan hastalığın etkisini bulmak zorlaşır, çünkü multimorbidite prevalansı da artmıştır. Özellikle bazı hastalıklar tek başlarına olmalarına göre birlikte daha sık görülür ve sinerjistik etki ile fonksiyonel kayba yol açarlar (4).

### **Kaynakça**

1. Varadhan R, Seplaki CL, Xue QL, et al. Stimulus-response paradigm for characterizing
2. the loss of resilience in homeostatic regulation associated with frailty. *Mech Ageing Dev* 2008;129(11):666–70.
3. Swenor B, Guralnik JM, Ferrucci L. Demography and Epidemiology. In "Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology". 7th ed. Eds: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, et al. McGraw Hill; NewYork. 2017; 140-175.
4. Prasad S, Sung B, Aggarwal BB. Age-associated chronic diseases require age-old medicine: Role of chronic inflammation. *Preventive Medicine* 2012;54:S29–S37.
5. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, et al. Assessments of functional status, comorbidities, polypharmacy, nutritional status and sarcopenia in Turkish community-dwelling male elderly. *Aging Male* 2013;16(2):67-72.
6. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, et al. Comorbidities, polypharmacy, functionality and nutritional status in Turkish community-dwelling female elderly. *Aging Clin Exp Res* 2014; 26(3):255-9.

## Ağız ve Diş Sağlığı

### Çocuk Hastalarda Çürükten Korunma Yolları

Cem Doğan

Koşuyolu Yüksek İhtisas E.A.H.

Çocukluk çağında gözlenen diş çürüğü ve dişeti hastalıkları, dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de en sık karşılaşılan halk sağlığı sorunudur. Hemofili hastalarında bu problem müdahale etme güçlüğü nedeniyle daha da büyük bir sorun oluşturmaktadır.

Diş çürüğünün başlaması ve ilerlemesinde yapısal olduğu kadar davranışsal faktörler de etkilidir. Davranışsal faktörler; diyet, öz bakım ve ağız hijyeninden oluşmaktadır. Diş çürüğü ve periodontal problemlerin önlenmesinin temelini günlük ağız hijyen uygulamalarını içeren diş bakımı oluşturur. Çocukların ağız sağlığı davranışı, günlük ağız hijyeni uygulamaları ile güçlü bir ilişki içindedir.

Hemofili hastalarında diş plağını uzaklaştırmak için etkili diş fırçalaması yapmak önemlidir. Ancak bu etkinlik kanamaya eğilimleri yüzünden hasta ve ebeveyni tarafından genellikle ihmal edilmektedir. Fırçalama davranışı, cinsiyet, talimatlara uyma ve denetleme, fırçalama sıklığı, fırçalama süresi ve kullanılan yardımcı temizleyici ajanlar gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir.

Hemofili hastalarında diş fırçalamaya ilave olarak çürükten korunma amacıyla flor ve kazein fosfopeptid gibi ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanların evde ve profesyonel çalışma ortamlarında kullanılan farklı içerik ve formları bulunmaktadır. Özellikle son yıllarda gümüş diamin florür, aktif çürüğü durdurması ile öne çıkan bir ajandır.

## Faktör Dışı Tedaviler

### Deri Altı

Elif Güler Kazancı

Bursa Yüksek İhtisas E.A.H. Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi

Hemofili tedavisinde temel ilkeler, önleyici tedbirler alınmak suretiyle kanamanın önlenmesi, kanama sayısının azaltılması, uzun dönem komplikasyonların önlenmesi ve kanama olması durumunda tedavinin mümkün olan en kısa süre içinde başlanmasıdır. Sık intravenöz girişimler hastalarda venöz skarlaşmaya neden olmakta, bu da profilaksinin zamanında ve doğru planlama ile verilmesinde zorluklara neden olmaktadır.

Hemofilinin hastalar üzerinde sadece fiziksel değil, aynı zamanda psiko-sosyal etkileri vardır. Bu etkiler çocukluktan yaşlılık dönemine kadar farklı dönemlerde farklı etkiler şeklinde kendini gösterir. Dolayısıyla kanama ve uzun dönem komplikasyonların önlenmesi sadece hastayı sadece fiziksel değil, psiko-sosyal açıdan da korumayı hedefler.

Hemofili A, etkilenme durumuna göre hafif, orta veya ağır olabilir. Bu durum serum Faktör VIII seviyeleriyle iyi korelasyon göstermektedir.

Hemofili tedavisinde geçmişten günümüze farklı ajanlar kullanılmış ve günümüzde deri altı bispesifik monoklonal antikolar ve gen tedavileri ile farklı bir döneme girilmiştir. Bugünkü sunum bunlardan subkutan kullanılan ve ülkemizde onaylı olan Emicizumab etken maddeli Hemlibra olacaktır.

Hemlibra bispesifik bir monoklonal antikordur. FIXa ve FX'a aynı anda bağlanarak FX'u aktive eder ve pıhtılaşma yolunun düzgün ilerlemesini sağlar. Kanama tedavisinde değil, profilakside kullanılır. İnhibitör gelişimine neden olmaz ve FVIII inhibitörlerinden etkilenmez.

Etkililik güvenlik yönden çok uluslu, çok merkezli HAVEN 1-4 faz çalışmalarıyla analiz edilmiş, inhibitörlü-inhibitörsüz her yaş hastada çeşitli kanama sonlanım noktaları açısından etkili bulunmuş ve bu etki Hemlibra öncesi döneme kıyasla tüm çalışmalarda istatistiksel yönden çok anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışmalarda Emicizumab iyi bir güvenilirlik profili ortaya koymuş ve hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. En yaygın advers olay enjeksiyon yeri reaksiyonu olmuştur. Haven-1 çalışmasında 3 hastada Trombotik Mikroanjyopati (TMA) 2 hastada trombotik olay (TE) görülmüş, bu olgular sadece aPCC 100U/kg/gün kullanımda ortaya çıkmıştır. Diğer çalışmalarda TMA ve TE tespit edilmemiştir.

Hemlibra 12 ay altı bebeklerde de çalışılmış (HAVEN 7), benzer güvenilirlik ve etkililik profili gözlenmiştir.

Hemlibra ile ilgili bugüne kadar dünya çapında çok sayıda gerçek yaşam çalışması yayınlanmış bu çalışmaların sonuçları Hemlibra ile ilgili faz çalışmalarıyla tutarlılık göstermiştir. Geri ödemedede olmasa da ülkemizde bugüne kadar 41 hasta Hemlibra tedavisine erişmiş, güncel verilerine ulaşılabilen 39 hastanın ortalama takip süreleri 383.6 güne ulaşmıştır. Çalışmanın verileri hem faz çalışmaları hem de dünya gerçek yaşam verileriyle tutarlılık göstermiştir.

## Gen Tedavisi

Vahap Okan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD

Hemofili A ve B, F8 ve F9 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan, pıhtılaşma faktörü VIII (FVIII; hemofili A) ve pıhtılaşma faktörü IX'un (FIX; hemofili B) sırasıyla eksik veya azalmış üretimi/fonksiyonuyla sonuçlanan, nadir görülen, X'e bağlı kalıtsal kanama bozukluklarıdır. Hemofili A'nın günümüzdeki küresel insidansının 1:5000 ve hemofili B'nin ise 1:30.000 erkek canlı doğum olduğu tahmin edilmektedir.

Hemofili tedavisi, Tam kan transfüzyonu ile başlayan ve 1950'li taze donmuş plazma ile devam eden bir süreçte faktörlerin bulunması ile tedavide çok büyük aşama sağlanmıştır. Hemofiliklerin hem yaşam süreleri hem de yaşam kalitesi artmıştır. Rekombinant faktörler, uzun etkili faktörler ve faktör dışı tedaviler ile çok iyi bir yere gelmiştir.

Eksik ya da hatalı protein üretimine neden olan, bozuk gen taşıyan hücreye normal geni yerleştirme yöntemine gen tedavisi denir. Gen tedavisi, hastalıkları nukleotid düzeyinde tedavi etmeyi amaçlar. Gen tedavisinin en yaygın biçimi, mutasyona uğramış bir genin fonksiyonunun düzenlenmesi için belirsiz bir genomik bölgeye fonksiyonel genlerin bir vektör aracılığıyla eklenmesidir.

Gen tedavisi ile mümkün ise faktör düzeylerinin tamamen yükselterek ve uzun süreli hatta tamamen kür sağlanacak düzeyler hedeflenmiştir. Bu yönde ülkemizde katıldığı birçok çalışmalar ile birçok hemofili olgusuna gen tedavileri yapılmıştır. Şu anda hemofilide onaylanmış gen tedavileri mevcut olup birkaç ülkede hemofiliklere uygulanmaya başlanmıştır.

## **Bireysel Deneyim**

Yusuf Can Danga

**Gen Tedavisi Öncesinde Gündelik Yaşam:** Bu başlık altında gen tedavisi olduğum 2021 yılından önceki gündelik hayatım, yaptığım aktiviteler ve ilkokul ve lisedeki öğrencilik hayatım hakkında konuşacağım.

**Gen Tedavisine Katılım Sürecim:** Bu başlık altında gen tedavisi programına alındığım 2020 yılından itibaren yaşadığım durumları anlatacağım. Kaan hocamızla beraber bilgilendirme sürecimi hem bir biyolog olarak hem de bir hemofili hastası olarak gen tedavisinde kullanılan tekniği iki farklı açıdan ele alacağım. Aynı zamanda ailemin çekingен duruşunu, korku ve endişelerini, Kaan hocamızla konuşarak onları ikna etmemizi 14 Haziran 2021 tarihinde kadar olayları anlatacağım.

**14 Haziran 2021:** Benim için bir dönüm noktası olan bu gün, gen tedavisi uygulamasını aldığım gündür. Pandemi zamanında olduğumuz için cuma gününden alınan PCR örneği, sonucun negatif çıkmasının ardından pazartesi günü hastaneye yatışım, o gün yaşananlar ve uygulamanın ardından geçen ilk hafta hakkında konuşacağım.

**2021'den Günümüze:** Gen tedavisinin ardından yapılan rutin kontrolleri, üniversite hayatımdaki sosyal açıdan oluşan gelişimleri, katıldığım veya Hemofili Fedarasyonu bünyesinde yönettiğim hali hazırda devam etmekte olan projelerimi bu konu başlığı altında anlatacağım. Aynı zamanda bir hemofilik bireyin kazandığı özgüveni ve bu özgüven sayesinde kendi sınırları dışına çıkmasını konuşacağım.

## Hemofilide Faktör Tedavisi

### Uzun Etkili Faktörler

Sibel Akpınar Tekgündüz

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD

Hemofili hastalığını kanın pıhtılaşmasını sağlayan bir proteinin eksikliği olduğu 1937 yılında tanımlanmıştır. 1950'lerde hemofili hastaları plazma ile tedavi edilmeye başlanmıştır. 1952 de hemofili B ayrı bir hastalık olarak tarif edilmiştir. 1960'lı yılların sonlarında faktör-8 plazmadan elde edilmiştir. 1970'li yıllarda hepatit viruslarının, 1980'li yıllarda ise HIV'in hemofili hastalarında enfeksiyonları sık görülmüştür. Bunun üzerine rekombinant faktör-8 ve rekombinant faktör-9 üretimini başlanmıştır. Akut kanamalarda ve profilaksiste kullanılan standart faktörlerin yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle sık infüzyon hasta uyumunu negatif yönde etkilemektedir.

Uzun etkili faktörler (EHL) rekombinant faktör ürünlerinin yarı ömürlerinin uzatılması ile elde edilir

1. Pegilasyonda polietilen glikol (PEG) FVIII veya FIX'a kovelant bağlanır, böylece faktörün farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde iyileşme olur

2. Fc reseptörleri aracılığıyla intrasellüler degradasyon yolağından kurtarma (Fc füzyon proteinler, Albumin füzyon proteinler): Fc füzyon molekülü lizozomal degradasyondan korunur, klirensi gecikir ve fonksiyonel plazma yarı ömrü uzar. Albumin ile rekombinant füzyon FIX' un yarı ömrü uzatan bir diğer stratejidir

3. XTEN füzyonu: rFVIII<sub>FC</sub>'ye ek olarak taşıyıcı proteini olan vWF'e XTEN molekülü bağlanarak (rFVIII<sub>FC</sub>-vWF-XTEN) FVIII yarı ömür 3-4 kat uzatılmıştır

Daha yüksek doz, daha uzun uygulama aralığı EHL faktörlerle yapılan klinik çalışmaların sonuçlarına baktığımızda; FVIII' in yarı ömrünün 1,2-1,9 kat (rFVIII<sub>FC</sub>-vWF-XTEN molekülünde 3-4 kat), FIX' un yarı ömrünün ise 3-5 kat uzadığı saptanmıştır. Daha önce çok kez faktörle karşılaşmış hastalarda inhibitör gelişmediği ve bu ürünlerin iyi tolere edildiği görüldü. Daha önce faktör uygulanmamış hastalarda inhibitör gelişimi standart faktörlere benzer saptanmıştır. Kanamaların tedavisinde ve önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür. Standart faktörlere göre farmakokinetik avantaj sağlayan EHL faktörlerle; daha az sıklıkta faktör uygulama, tedaviye uyumda artma, daha aktif yaşam, yıllık kanama sayıları ve uzun dönem eklem sağlığının iyileşmesi ile hastaların yaşam kalitelerinde artış görülmüştür.



## Afet ve Acil Durum Yönetimi

### Hazırlık ve Bilinçlendirme

Mehmet Çetinkol

Gaziantep Hemofili Derneği olarak 6 Şubat depreminde, depremden bir gün sonra bütün hastalara Whatsapp üzerinden mesaj gönderildi. Gaziantep, Kilis, Kahramanmaraş, Adıyaman'da bulunan tüm hastalara Whatsapp üzerinden ulaşıldı. Hastanemize bağışlanan ilaçlar tutanak karşılığında teslim alınarak ihtiyacı olan hastalara görevlendirilen 2 Hemşire tarafından tutanak karşılığında teslim edildi. Depremde yaralanan hastalara Gaziantep Hemofili Derneği tarafından ilaçlar hastalarımıza ulaştırıldı. Hastaneye gelme imkânı olan hastalar, Görevli Hemşireler tarafından TC Kimlik numarası karşılığında ilaçlar tutanak karşılığında hastalara teslim edildi. 6 Şubat Depreminde bizlere yardımcı olan Ege Hemofili Federasyon'una ve diğer illerde bulunan Hemofili Derneklerine bu zor günümüzde bizleri yalnız bırakmadıkları için teşekkürlerimizi sunarız. 03/09/2024

## **Gönüllülük**

Fatma Bali

Türkiye Hemofili Derneği

Sivil Toplum Kuruluşlarının kuruluş tüzüklerine uygun olarak çalışmalarını en iyi şekilde yürütebilmesi ve hedeflerine ulaşabilmesi için finansman ihtiyacı kadar aynı ölçüde insan kaynağına ihtiyacı vardır.

STK'larda insan kaynağını sağlamakta «gönüllüler» çok kıymetli bir yer oluşturmaktadır.

Gönüllü; sahip olduğu fiziki güç, zaman, bilgi, ekonomik güç, yetenek veya deneyimini STK'ların programı, projeleri ve faaliyetleri için kullanabilecek olan bireydir.

### **STK 'larda gönüllülük nedir?**

Gönüllülük, bir bireyin maddi karşılık ve başka bir çıkar beklentisi içinde olmadan; toplumun yararına olduğu düşünülen hedefte; kendi isteği ile bireysel veya toplumsal girişim bünyesinde ya da bir sivil toplum kuruluşunda (STK) yer alarak sürdürdüğü faaliyetler olarak tanımlanabilir.

Gönüllü olmanın herhangi bir sınırlaması veya kısıtı yoktur. İnsanların gönüllü olmak için istekli olmaları, topluma ve başkalarına yardım etmeye karar vermeleri yeterlidir. Herkes kendi ilgi ve yeteneklerine uygun bir gönüllü faaliyet bulabilir ve katkıda bulunabilir.

Gönüllü olmak, sosyal sorumluluk duygusuyla hareket etmek, insanlara yardım etmek veya çeşitli projelere destek sağlamak gibi farklı şekillerde gerçekleşebilir.

Gönüllüler, sosyal ihtiyaçları karşılamak, toplumda farkındalık yaratmak, engelli gruplara destek olmak, doğayı korumak gibi çeşitli alanlarda çalışmalar yaparlar.

Gönüllü olmanın bireysel ve toplumsal faydaları nelerdir?

Gönüllülük, hem bireyler hem de toplum için önemli faydalar sağlayan bir etkinliktir. Bireylerin kendi gelişimlerine katkıda bulunurken toplumun da daha iyi bir yer haline gelmesine destek olur.

### **Gönüllü çalışmanın bireysel faydaları :**

- 1.Yaşam Kalitesini Artırır. ... Hayata renk katar ,yeni beceriler öğrenmeyi sağlar,
- 2.Sosyal Çevre Kazandırır. ... yeni ilişkiler kurma ve geniş bir ağ oluşturma fırsatı sunar,
- 3.Kariyer Planlarını Kolaylaştırır... şirketlerde fark yaratır ve iş başvurularında bir avantaj sağlar,
- 4.Ekip Çalışmalarına Hazırlar. ... liderlik yeteneklerini geliştirir, birlikte çalışma tecrübesi kazandırır,
- 5.İç Huzura kavuşturur. ... topluma fayda sağlama bireylerde memnuniyet ve mutluluk hissi yaratır.
- 6.Etkili İletişim Becerileri Kazandırır. ...değişik gruplarda yer almak iletişim becerilerini güçlendirir,
- 7.Sorunlarla Baş Etmeyi Öğretir. ... kişisel büyümeyi destekler, çözüm odaklı düşünmeyi sağlar,
- 8.Özgüveni Arttırır... etkinliklerde yer almak ve alınan görevlerde başarılı olmak bireyi çok etkiler,

### **Gönüllü Çalışmanın Toplumsal Faydaları:**

- 1.Toplumda dayanışma ve yardımlaşma kültürünün gelişmesine katkıda bulunur..... İnsanlar, gönüllü çalışmalarla birlikte ortak amaçlar etrafında bir araya gelir ve toplumu birlikte hareket eden bir topluluk haline getirir.

2. Değişik engelli gruplara, hastalara, yaşlılara, çocuklara veya evsizlere yardım ederek toplumun ihtiyaç sahiplerine destek olurlar. ...Gönüllü çalışmalar, sosyal sorunlara karşı duyarlılık yaratır ve toplumsal eşitsizlikleri azaltmaya yardımcı olur.
- 3.Çevreyi koruma, eğitim, sağlık, kadın hakları, çocuk refahı gibi konularda çalışarak toplumsal değişimlere katkıda bulunurlar..... Toplumda olumlu değişimlerin gerçekleşmesine yardımcı olur.
4. Toplumun farklı kesimlerinin bir araya gelmesini sağlar. Farklı kültürlerden insanlar, gönüllü projelerde birlikte çalışarak sosyal bağları güçlendirir ve hoşgörü, saygı ve empati gibi değerleri pekiştirir.

### **Ülkemizde ve Dünyada Gönüllülük Çalışmaları:**

Sosyal Araştırmalar Programı çalışma sonuçlarının analizinde; Türkiye’de yetişkinler arasında herhangi bir gönüllülük faaliyetinde bulunanların oranı sadece % 6,2’ ile araştırma kapsamındaki ülkeler arasında sondan ikinci sırada yer almaktadır. En düşük oran ise % 5 ile Rusya Federasyonu’nda gerçekleşmiştir .

Bununla birlikte Danimarka’da % 57, ABD, Hollanda ve İsviçre’de % 53 gibi yüksek oranlarda gönüllülük faaliyetleri bulunmaktadır. Yine aynı çalışmada; eğitim düzeyi arttıkça gönüllülük oranının da yükseldiği belirtilmiştir.

Araştırma çalışmasına katılanlara gönüllülük yapmakta oldukları kurumun en fazla hangi alanda faaliyetini sürdürdüğü sorulduğunda: birinci sırada eğitim (% 65), ikinci sırada çocuklar (% 48) ve üçüncü sırada gençlik (% 29) konuları yer almaktadır. Diğer önde gelen faaliyet alanları arasında ise çevre, kadınlar, kültür ve sanat gelmektedir.

Gönüllü Çalışmalarda Ekonomik, Yasal Düzenlemeler:

Gönüllüler, STK’ların faaliyet alanlarına yeterli destek verebilmeleri için STK’nın vizyonu, sorunu tanımlaması/teşhisi ve uygulamaları konusunda bilgilendirilmektedir.

Uluslararası platformlarda gönüllülük çalışmalarının sorumluluk alanları ve yasal zemine oturtulması konusunda önemli çalışmalar yapılmış, üniversitelerde ve çeşitli zeminlerde tartışılmıştır.

Türkiye’de uzun yıllardır bir gönüllülük yasası çıkarılması konusu gerek kamu kurumlarının gerekse STK’ların gündeminde yer almaktadır.

Bunun en temel nedenlerinden birisi : Birleşmiş Milletler (BM), Avrupa Konseyi, Avrupa Birliği’nin (AB) üye ülkelerinde gönüllülük yasası çıkarılması, gönüllü katılımın önündeki yasal engellerin kaldırılması ve teşvik edilmesi amacıyla ülkeleri uzun yıllardan beri uyarması ve kararlar çıkarmasıdır. Bu çerçevede bazı ülkeler kendi gönüllülük yasalarını uygulamaya koymuşlardır.

Türkiye’de gönüllülüğe ilişkin birkaç kamu kurumunun pozitif düzenlemesi vardır.

İl özel idaresi ve belediye hizmetleri, gönüllü itfaiyecilik, sivil savunma gönüllüleri, sosyal hizmetlerde gönüllülük, hayvan koruma gönüllüleri, çevre gönüllüleri, fahri trafik müfettişliği ile ilgili alanlarda kanunlar yer almakta ve gönüllü, gönüllü katılımı gibi ifadelerin kullanıldığı görülmektedir.

Dernekler Kanunu’nun 13. maddesinde, dernek hizmetlerinin gönüllüler aracılığıyla yapılabileceği yer almaktadır .

Türkiye Cumhuriyeti mevzuatında; gönüllü çalışmayı tanıyan, tanımlayan, hak ve sorumluluklarını ele alan ve gönüllü çalışmayı iş hukukunun kapsamından ayıran özel bir kanun bulunmamaktadır.

Türkiye’de kamu kurumlarında gönüllülük ile ilgili çeşitli yasa ve yönetmelikler bulunmaktadır. Ancak STK’larda gönüllülükle ilgili bir yasa ya da yasa maddesi bulunmamaktadır.

STK’lar kendi tüzükleri ve yönetim kurulları kararlarına göre işlem yapmaktadır.

Yol ve yemek parasının haricinde hemen hemen bütün STK'lar gönüllülerine bilgisayar ve benzeri altyapıyı sağlayabilmektedir.  
Bununla birlikte, gönüllüleri motive etmek amacıyla bazı maddi ödüllere başvuran STK'lar da bulunmaktadır.

## Eve Götüreceklerimiz

### Egzersizlerin Uygulamalı Olarak Gösterilmesi

Ece Çınar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD

Hemofili tedavisinde 1970'lerden beri ekip çalışması anlayışı ağırlık kazanmıştır. Bu ekip hematolog, fiziatrist (fizik tedavi uzmanı), fizyoterapist, ortopedist, hemşire, diş hekimi, psikolog ve sosyal hizmetler uzmanından oluşmaktadır. Hemofilik hastalar, tekrarlayan kas ve eklem içi kanamalar nedeniyle çeşitli kas-iskelet sistemi sorunları ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Kas-iskelet sistemi sorunlarının değerlendirilmesi, önlenmesi ve tedavisinde rehabilitasyonun büyük önemi vardır. Uygun tıbbi tedavi ve egzersiz programı ile bu sorunların ortaya çıkmasını önlemek ya da günlük fonksiyonları engellemeyecek düzeyde kalmasını sağlamak olasıdır. Egzersiz sadece kanama olmayan dönemde değil, kanama olduğu dönemlerde de uygun şekilde yapılarak güç kaybının en aza indirgenmesi sağlanmalıdır.

**Akut Dönem Tedavisi:** Bu dönemde ana amaç, eklem hareketliliğini ve kas gücünü azaltmadan, olabildiğinde kısa sürede kanamanın geri dönüşünü sağlamaktır. Bu dönemdeki tedavi faktör replasmanı, istirahat, ortez, soğuk uygulama ve egzersizlerden oluşur.

**Faktör Replasmanı:** Hematoloji uzmanı denetiminde uygulanır

İstirahat ve ortez: Önemli düzeydeki eklem kanamalarında istirahat gerekli olmayabilir; ancak elastik bandaj ya da basit ortezler rahatlatıcı olabilir. Büyük kanamalarda ise istirahat ortezlerinin kullanılması yerinde olur. İstirahat sırasında eklem bükük kalmasına olabildiğince izin verilmemeli, dizlerin altına yastık konmamalıdır. İstirahat süresi iyi ayarlanmalıdır. Hasta çabuk ayağa kalktığında kanamanın gerilemesi gecikebilir ya da yeniden kanama olabilir; ancak bunun yanı sıra uzun süre hareketsizliğin de eklem hareketliliğinde bozulmaya neden olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

**Soğuk Uygulama:** Kanamanın olduğu eklem bölgesine hiç zaman yitirmeden soğuk uygulamaya başlanmalıdır. Bu uygulama, ağrıyı azaltabileceği gibi, kanın geri emilmesini de hızlandıracak ve tedavi süresini kısaltacaktır. Bu şekilde, hareketsizliğe bağlı yan etkiler önemli derecede azalacaktır.

Soğuk uygulama buzlukta tutulan hazır soğuk paketler ile yapılabileceği gibi, havluları ıslak olarak buzlukta bekletmek yoluyla ya da içine küçük buz parçaları ve su doldurulmuş bir torbayı beze sararak da yapılabilir.

Soğuk uygulamanın eklem tümünü kapsayacak şekilde yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Uygulama 10-15 dakikalık sürelerle gün boyunca iki üç saatte bir ya da kanamalı bölgenin sıcaklığı arttıkça yinelenmelidir

Akut kanamalı bölgeye hiçbir şekilde sıcak uygulama yapılmamalıdır.

Kanamalı bölgenin istirahate alınması, kanamanın gerilemesi için gereklidir. Ama, uzun süreli istirahat kasların zayıflamasına ve eklem hareketliliğinin azalmasına neden olur. Bu nedenle, kanamalı bölgede akut dönem egzersizleri uygulanmalıdır. Bu egzersizler her seansta 10'ar tane olmak üzere, gün içinde sık sık tekrarlanmalıdır. Kanamanın olmadığı diğer eklemlerde ise kronik dönem egzersizlerine devam edilmelidir.

Subakut dönem tedavisi

Bu dönemde kanama hemen hemen tamamen gerilemiş, ağrı azalmıştır. Akut dönem egzersizlerine ek olarak, eklem hareket açıklığı egzersizlerine başlanmalıdır. Egzersizler günde 3 kez, 10'ar tane yapılmalıdır. Diğer eklemlerde ise kronik dönem egzersizlerine devam edilmelidir.

### Kronik dönem tedavisi

Bu dönemde, subakut dönemde yapılan tüm egzersizler dirençli olarak yapılır. Egzersizlere günde bir kez 0.5 kg ağırlıkla 10 tekrarlı olarak başlanır. Haftada bir ağırlıklar arttırılır.

Kronik dönemde dirençli elastik bantlar ile egzersizler de yapılır. Elastik bantlar dirençlerine göre değişik renklerde olup, hekiminiz tarafından size uygun olan renk verilecektir.

**Hemofili ve Spor:** Fiziksel aktivite, sağlıklı bir yaşam için çok önemlidir. Sportif aktiviteler oyunlar ve egzersizlere katılım, fiziksel, mental ve emosyonel olarak kaliteli bir yaşamın doğal araçlarıdır. Bu gerçekler hemofililer için de göz ardı edilmemelidir.

Hemofilik hastaların düzenli egzersiz yapmaları çok önemlidir. Egzersizler genel sağlık, eklemlerin korunması ve kasların güçlendirilmesi için çok önemlidir. Ancak, özellikle küçük yaştaki çocuklarda, kolaylıkla sıkıldıkları ve tekrardan kaçındıkları için, bunu sürdürmek kolay olmamaktadır. Bu nedenle çocukların hoşlanacakları, oyun ve spor aktiviteleri tarzında egzersiz programlarının düzenlenmesi gereklidir. Çocukların, egzersizleri görev olarak değil oyun olarak görmeleri sağlanmalıdır.

Travma riski nedeniyle birçok hemofilik birey ve ailesi sportif aktivitelerden kaçınabilmekte ya da hekimler tarafından bu aktiviteler ileri derecede kısıtlanabilmektedir. Bu yöndeki görüşler son yıllarda önemli derecede değişikliğe uğramıştır. Hemofilik bireyin kemik ve kaslarının güçlenmesi, günlük yaşam aktiviteleri sırasında eklemler ve kaslar için koruyucu olacaktır. Zayıf kaslarla desteklenmiş, kemik yapısı zayıf bir eklem / kasın basit travmalarla bile kolayca zedelenebileceği unutulmamalıdır. Spesifik izokinetik kas güçlendirme egzersizlerinin kanama sayısını artırmaksızın kas gücünde anlamlı derecede artış sağladığı gösterilmiştir. Egzersizlerin faktör VIII düzeyinde artış sağlayabileceği de belirtilmektedir. Yanı sıra, fiziksel aktivitenin mental ve emosyonel durum üzerine olumlu etkilerinin olduğu da unutulmamalıdır. Hemofilik bireylerde yapılacak sportif aktivitelerin yararları ve riskleri iyi bilinmeli ve hasta uygun sporlara yönlendirilmelidir. Hemofililere önerilen sporlar yüzme, yürüyüş, masa tenisi, golf ve okçuluktur. Yüzme, güvenle önerilen bir dayanıklılık egzersizidir. Kanama riski taşımadığı gibi, genel kondüsyonun artırılmasında da çok yararlıdır. Kurbağalama ve kelebek yüzme, özellikle dirsekler ve dizlere fazla yük bindireceğinden önerilmemektedir. Yararlı olmakla beraber belirli oranda riskli sporlar ise, basketbol, bisiklet, bowling, jogging, tenis, voleyboldur. Kesinlikle önerilmeyen sporlar ise boks, kayak, futbol, motosiklete binme, güreş ve atçılıktır

21.

INTERNATIONAL  
HEMOPHILIA CONGRESS  
OF TÜRKİYE



SPEECH SUMMARIES

# NURSING SYMPOSIUM



## Hemofili Hemşireliği ve Yapay Zeka

### Hemofili Faktör Uygulamasında Yapay Zekâ Desteği Alınabilir mi?

Seda Ardahan Sevgili

Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

**Giriş:** Hemofili A ve Hemofili B, X'e bağlı resesif genetik geçişli, yaşam boyu süren bir tek gen hastalığıdır. Faktörün doğumsal olarak eksikliği ya da yokluğuna bağlı, hayatı tehdit edici komplikasyonların görülmesi riski taşıyan bir kanama/pıhtılaşma bozukluğudur (Kavaklı, 2022). Hemofili hastalığının primer tedavisi faktör replasman tedavisidir. Ayrıntılı bir anamnez alınarak hastalık öyküsünün oluşturulması, IV tedavinin uygulanması, olası komplikasyonların izlenmesi ve önlenmesi, çocuğun ve ailenin eğitim gereksinimlerinin belirlenerek gerekli bilgilendirmelerin yapılması ise hemşirelik bakımının kilit noktalarındandır (Şenol&Ardahan Sevgili, 2023). Tedavi ve bakımın uzmanlık gerektirmesi, diyetisyen, fizyoterapist gibi çeşitli uzmanların da doğrudan katılımı nedeniyle, bütüncül bakış açısı gerektiren bir hastalık olan hemofilide, son zamanların en önemli teknolojik gelişmelerinden olan yapay zekân tabanlı algoritmalar, hastalık yönetimine çok farklı noktalarda destek vermektedirler (Rodriguez-Merchan, 2022). Hemofili hastalığı tanısı, prognozu, tedavisi ve bakımı bileşenleri özelinde bakıldığında yapay zekâ ve makine öğrenmesi alanlarında destek alınabilecek alanlar aşağıda incelenmiştir.

#### **Hemofili Faktör Uygulamasında Yapay Zekâ Desteği Alınabilecek Alanlar:**

**Bireyselleştirilmiş Tedavi Planlarının Oluşturulması ve Doz Ayarlamaları:** Büyük veriyi analiz edebilen makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak, ilgili verilerin analiz edilmesiyle (örneğin, hastanın taşıyıcılık vb. genetik durumu, hastalık öyküsü, geçmişte yaşanan kanamalar, faktör kullanım şekli) çocuğun kullanması gereken faktör dozu ve sıklığı belirlenebilmektedir (Sumathi&Kumari, 2024).

**Kanama Epizodlarının Tahminlemesi:** Yapay zekâ hemofilik bireyden elde edilecek veriler sayesinde (örneğin geçmiş kanama epizodları, inhibitör gelişim durumu, bireyin kullandığı faktör dozu ve sıklığı, fiziksel aktivite durumu vb.) çocuğun yaşayabileceği olası kanamaları tahmin edebilmekte ve bu sayede morbidite/mortalite riski taşıyabilecek bazı durumların önlenmesi sağlanabilmektedir (Ai et al., 2024; Lopes et al., 2022).

**İnhibitör Gelişimi Tahminlemesi:** Hemofili hastaları ve sağlık bakım ekibi için tedavinin en zorlayıcı yanlarından biri olan inhibitör gelişimi, yapay zekâ algoritmaları kullanılarak tahmin edilebilmekte ve olası komplikasyonlar önlenerek, tedavi planının etkinliği artırılabilir (Jardim et al., 2024).

**Hasta Uyumunun ve Yaşam Kalitesinin Artırılması:** Yapa zekâ tabanlı mobil uygulama desteği alınabilir. Çocuk ve ebeveynlerin kolaylıkla ulaşabileceği ortamlarda yer alacak olan mobil uygulamalar, çocukların faktörlerini almaları gereken zamanı hatırlatmada kullanılabilir. Aynı zamanda bu uygulamalara çocukların yaşadığı komplikasyonlar eş zamanlı olarak girilebilir ve tüm hasta öyküsünden aynı anda sağlık ekibinin de bilgi sahibi olması sağlanabilir. Komplikasyonların hızlıca yönetilmesi ve sağlık ekibine daha hızlı ve etkili ulaşım, dolaylı olarak çocuğun ve ailenin yaşam kalitesini artırabilir (Wang et al., 2024).

**Eğitim:** Yapay zekâ algoritmaları, hemofilik bireyden alınacak verilerle, bireyin gereksinim alanlarını belirleyerek, kişiselleştirilmiş eğitim planlarının oluşturulması konusunda destek verebilir.

**Kimlik:** Hemofili tanılı çocuk ve yetişkin bireylerin en zorluk yaşadığı durumlardan biri, herhangi bir acil ve zorunlu durumda farklı bir hastanede hemofili tedavisi ve bakımı konusunda yetkin olmayan bir sağlık bakım ekibinden bakım almak zorunda kalmalarıdır. Bu

durumda yapay zekâ destekli mobil uygulamalar kullanılarak Faktörün uygulaması adımları bakım ekibine izletilerek, yanlış uygulamaların önüne geçilmesi sağlanabilir.

Yeni Tedavi Seçeneklerinin Oluşturulması: Yapay zekâ algoritmaları, klinik çalışmalardan ve hasta kayıtlarından elde edilen büyük veri kümelerini analiz ederek, geleneksel araştırma yöntemleriyle far edilemeyen ilişkiyi belirleyebilir. Bu çeşit yeni korelasyonlar ile yeni tedavi seçeneklerinin keşfi hız kazanabilir.

**Sonuç:** Hemofili hastalığı gibi çok kapsamlı ve bütüncül bir bakımın gerekli olduğu süregelen hastalıklarda, yapay zekâ destekli uygulamalar, hastalığın yönetiminde tedavinin kişiselleştirilmesi, kanama risklerinin ve inhibitor gelişiminin tahminlenmesi, hasta uyumu ve yaşam kalitesinin artırılması, eğitim gereksinimlerinin belirlenmesi ve giderilmesi, yeni tedavi seçeneklerinin oluşturulması gibi pek çok farklı alanda kullanılabilir. Teknolojik gelişmelerin ve yapay zekanın sınırlarının genişlemesiyle birlikte, bu alanların gün geçtikçe artması ve hastalığa yönelik bakışımızı da değiştirmesi kaçınılmazdır.

### **Kaynakça**

1. Ai, D., Cui, C., Tang, Y., Wang, Y., Zhang, N., Zhang, C., ... & Wu, R. (2023). Machine learning model for predicting physical activity related bleeding risk in Chinese boys with haemophilia A. *Thrombosis Research*, 232, 43-53.
2. Kavaklı, K. (2022). New treatment modalities in hemophilia. *Trends in Pediatrics*, 3(1), 1-4.
3. Şenol, S., Ardahan Sevgili, S. (2023). Hematolojik Sorunu Olan Çocuk. *Pediatric Hemşireliğin Temelleri içinde*. Sevdâ Arslan (Editör). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. Ss:527-553.
4. Wang, X., Li, Z., Li, L. (2024). The hemophilia quality of life scale: a systematic review. *Frontiers in Public Health*, 12, 1294188.
5. Sumathi, N., & Kumari, K. A. (2024). Gene variant analysis for the detection of hemophilia: a literature review. *Recent Patents on Engineering*, 18(9), 48-62.
6. Lopes, T. J., Nogueira, T., & Rios, R. (2022). A machine learning framework predicts the clinical severity of hemophilia b caused by point-mutations. *Frontiers in bioinformatics*, 2, 912112.
7. Rodriguez-Merchan, E. C. (2022). The current role of artificial intelligence in hemophilia. *Expert review of hematology*, 15(10), 927-931.
8. Jardim, L. L., Schieber, T. A., Santana, M. P., Cerqueira, M. H., Lorenzato, C. S., Franco, V. K. B., ... & Rezende, S. M. (2024). Prediction of inhibitor development in previously untreated and minimally treated children with severe and moderately-severe hemophilia A using a machine-learning network. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.

## Hemofili Bakımında Güncel Seçenekler ve Uygulama Yolları

### Uzun Etkili Faktörler

Defne Ay Tuncel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD

**Giriş:** Hemofili A (faktör VIII [faktör 8] eksikliği) ve hemofili B (faktör IX [faktör 9] eksikliği), hayatı tehdit ediciden klinik olarak sessize kadar değişen şiddette kanamalarla karakterize edilen X'e bağlı pıhtılaşma faktörü hastalıklarıdır. Faktör değiştirme ürünlerinin ortaya çıkışı, bu hastalıklara sahip olanların bakımını önemli ölçüde iyileştirdi. Ancak hastalarda acil tedavi gerektiren akut kanama semptomları ortaya çıkabilir ve ameliyat veya invaziv tedavi gören hastaların önceden plan yapması gerekir.

Hemofili dünya çapında 1,2 milyondan fazla kişiyi (çoğunlukla erkekleri) etkilemektedir. Hemofili A, hemofili B'den daha yaygındır. Hemofili A – Hemofili A, yaklaşık 4000 canlı erkek doğumunda 1 ila 5000 canlı erkek doğumunda 1 görülür. Yaklaşık yarısı ila üçte ikisinde ciddi hastalık vardır (faktör VIII aktivitesi normalin yüzde 1'inden azdır). Hemofili B – Hemofili B yaklaşık 15.000'de 1 ila 30.000 canlı erkek doğumunda 1'de görülür. Yaklaşık üçte biri ila yarısı ciddi hastalığa sahiptir (faktör IX aktivitesi normalin yüzde 1'inden azdır)

İlk olarak 1970'lerde plazmadan türetilen ve daha sonra 1990'larda rekombinant pıhtılaşma faktörü konsantrelerinin mevcudiyeti, hemofili bakımında bir dönüm noktasını temsil etti ve yalnızca epizodik kanama olaylarının tedavisini değil aynı zamanda profilaktik rejimlerin uygulanmasını da mümkün kıldı.

**Uzun Etkili Faktör Teknolojileri:** FVIII molekülüne uygulanan üç farklı teknoloji sayesinde uzamaktadır: 1. Füzyon teknolojisi: FVIII molekülünün, IgG'nin Fc reseptörü veya albumin ile füzyonu sayesinde FVIII molekülü endositozla hücre içine alınır, ancak degranülasyona uğramadan tekrar hücre yüzeyine çıkar. 2. PEGilasyon: FVIII molekülüne polietilenglikol (PEG) bağlanması şeklinde yapılan PEGilasyon işlemi ile de enzimatik sindirimden ve klirens reseptörlerinin bloklayıcı etkisinden kurtulan FVIII ve FIX'un dolaşımdaki miktarı artar. 3. Tek zincir teknolojisi: Bu teknoloji ile molekül stabilitesi artmakla beraber yarı ömrünün de arttığı görülmüştür.

PEG, proteinlerin farmakokinetik profillerini iyileştiren, suda çözünen inert bir polimer, farmasötik ürünlerde 1990 yılında bu yana güvenle kullanılmaktadır. Yarılanma ömrünü uzatır. Klirens reseptörlerine bağlanmayı azaltır. Eliminasyonu azaltır. PEGler protein yüzeyine bağlanır. Random ve bölgeye spesifik olabilir. GlikoPEG: Bölgeye spesifiktir. O-glikolizasyon bölgesine bağlanır.

**İnhibitör Gelişmesi:** İnhibitör gelişimi ağır hemofili hastalarındaki beklenildiği düzeylerde görülmektedir. Uzun etkili faktörler de standart etkili faktörlerdeki gibi çok nadir olarak allerji gelişebilir.

**Tedavide Kullanımı:** Uzatılmış yarılanma ömrüne sahip tüm faktör ürünleri profilakside daha az sıklıkta uygulamalarla güvenli faktör düzeylerinin daha uzun süre korunmasını sağlayarak kanamanın önlenmesinde iyi bir seçenek olarak üretilmiştir. Genel olarak tüm uzatılmış yarı ömürlü faktör VIII konsantreleri (EHL) kanamayı önleyecek kadar etkilidir, yıllık kanama sayısını 4-5'in altına düşürür ve tek dozla kanamaların %90'ı başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Ayrıca daha önce tedavi almış hastalarda EHL FVIII ve FIX kullanımı ile yeni inhibitör gelişme riskinin artmadığı gözlemlenmiştir. Daha önce tedavi görmemiş hastalara EHL konsantreleri uygulandığında inhibitör gelişme oranları, standart yarı ömür faktörü (SHL) konsantreleri kullanıldığında inhibitör gelişme oranlarına benzer.

Uzun yarı ömürlü FVIII ve FIX konsantreleri ile tedavide uygulanan dozlar standart faktörlerle aynı olmakla birlikte, doz aralıkları ürünlerin yarılanma ömrüne göre ayarlanmalıdır. Hemofili tedavisi son zamanlarda yeni dönüm noktalarına ulaşmaktadır. Hemofili için geleneksel pıhtılaşma faktörü replasman tedavisi, son 10 yılda yerini, yarılanma ömrü uzatılmış ve faktör dışı tedavilere sahip biyomühendislik ürünü faktör VIII ve IX molekülleri gibi yeni tedavilerle değiştirmiştir.

**Sonuç:** Uzatılmış yarı ömürlü ürünlere sahip rekombinant faktörler hemofilideki majör ve minör ameliyatların geniş bir yelpazesinde perioperatif hemostazın yönetimi için iyi tolere edilmektedir. Profilaktik enjeksiyon sıklığını azaltmak için geliştirilmesi ve haftada bir ila iki kez dozlandığında düşük kanama oranlarıyla kısa etkili faktörlere göre hemofili hastalarının yaşamlarını kolaylaştırması ile hemofili alanında kullanımı yaygınlaşmıştır.

### **Kaynakça**

1. THD Klavuzu 2021
2. recombinant factor VIII Peyvandi F, et al. N Engl J Med. 2016; 374(21):2054-2064.
3. Gouw SC, et al. N Engl J Med. 2013;368(3):231-239.
4. Fishburn S.C Journal of pharmaceutical Sciences vol97 no 10, Oct 2008.
5. Stennicke H, et al. Blood 2013;121:2018-16.
6. Mullino S.E et. Al. Haemophilia 2017;23,238-246.

## Uzun Etkili Faktörler

Arife Kutlu

Bursa Hetader Derneği

Hemofilide kanama hastalarda eklem sağlığı üzerinde yıkıcı, ve geri dönüşümsüz hasarlara neden olmaktadır. Bu sebepler tüm tedavilerin hedefi sıfır kanamaya ulaşmak ve hastaların ömür boyu devam etmek zorunda olduğu ağrılı ve acılı damar içi infüzyon uygulamasının sayısını azaltmaktır. Bu sebeple emicizumab concizumab, martacimab, befovacimab, fitusiran, mim 8, aktive protein c inhibisyonu gibi faktör dışı uzun etkili çeşitli ilaçlar üretilmiştir. İlaçlara genel olarak bakılacak olursa Emicizumab, hemofilide kanamaların önlenmesi için ticari olarak temin edilebilen ilk faktör dışı replasman tedavisidir. Yarılanma ömrü 4 hafta olmasından kaynaklı olarak hastalığın tedavisinde büyük avantaj sağlamaktadır. 31 Mart 2020 itibarıyla dünya çapında 6500'den fazla kişi emicizumab ile tedavi edilmiştir. Concizumab, TFPI molekülünün ikinci domainini inhibe eden monoklonal antikordur. Yarılanma süresi doza göre en az 14 gündür. Haftalık olarak subkutan yoldan HA, HB ve inhibitör pozitif olarak kullanılan diğer bir ilaçta MARTACİMAB tır. Yıllık kanama sayısını %80-96 oranında azalttığı gösterilmiştir. Hemofili tedavisinde diğer yöntem gen susturmadır. RNA (siRNA) molekülleri (Fitusiran) ile antitrombin sentezini inhibe ederek yeterli trombin oluşumu gerçekleştirilir ve hemostaz sağlanır. Hemofili A, Hemofili B ve inhibitörlü hastalarda ayda 1 kez subkutan olarak uygulanır. mim 8 ,aktive protein c inhibisyonu ise üzerinde hala çalışılan diğer ilaçlardır. Uzun etkileşimli ilaçların uzun yarılama ömrü sayesinde ilaç alma sıklığının azalması, haftada üç kez damar yolu açmak yerine günlük/ haftada /iki haftada / ayda bir deri altı uygulanmaları sebebiyle hastaların hayatlarına kolaylık sağlamaktadır.

## Ortopedik Girişimler Sonrası Bakım

Nurten Sülü

İ.Ü. Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD

**Girişimler:** Hemofili hastalarına yönelik ortopedik girişimler, genellikle eklem veya kemik sorunlarını düzeltmek amacıyla yapılır. Bu prosedürler, eklem içi kanamalar, deformiteler veya kemik kırıkları gibi durumları kapsayabilir.

**Riskler:** Hemofili hastalarında cerrahi ve ortopedik prosedürler kanama riskini artırabilir, bu nedenle dikkatli bir şekilde yönetilmelidir.

**Ameliyat Sonrası Hemşirelik Bakımı:** Ağrı Yönetimi: Hemşireler, ağrı yönetimi stratejilerini uygular ve gerekli analjezikleri sağlar. Hemofili hastaları genellikle ağrı eşiği yüksek olabilir, bu yüzden etkili ağrı kontrolü önemlidir.

**Kanama Kontrolü:** Kanama riskini azaltmak için hemşireler, yara bölgesini düzenli olarak kontrol eder, kanama belirtilerini gözlemler ve kanama kontrol önlemlerini uygular.

**Pıhtılaşma Faktörleri:** Hemşireler, hastanın pıhtılaşma faktörlerinin doğru dozda ve zamanında verildiğinden emin olurlar. Bu, hemofili hastalarının kanama riskini yönetmek için kritik öneme sahiptir.

**Yara Bakımı:** Yara bakımı, enfeksiyon riskini azaltmak ve iyileşme sürecini desteklemek için önemlidir. Hemşireler, yara bakım protokollerini uygular ve herhangi bir enfeksiyon belirtisini izler.

**Mobilizasyon ve Fiziksel Terapi:** Hemşireler, hastanın güvenli bir şekilde mobilize edilmesini sağlar ve fiziksel terapi süreçlerini destekler. Hemofili hastalarının eklem hareketliliğini korumak ve kas gücünü artırmak için dikkatli bir rehabilitasyon süreci uygulanır.

**Eğitim ve Destek:** Hemşireler, hastalara ve ailelerine ortopedik girişim sonrası bakım konusunda eğitim verir. Bu eğitim, evde bakım, egzersizler ve acil durum yönetimini kapsar.

**Psikososyal Destek:** Hemşireler, hastaların ve ailelerinin duygusal ve psikolojik destek ihtiyaçlarını karşılar. Ameliyat sonrası stres ve endişeleri yönetmek, iyileşme sürecini olumlu yönde etkiler.

**Komplikasyonların Yönetimi:**

**Enfeksiyon:** Hemşireler, enfeksiyon belirtilerini izler ve gerektiğinde erken müdahalede bulunur.

**Şişlik ve Morarma:** Şişlik ve morarma yönetimi için hemşireler, uygun pozisyonlama ve soğuk uygulama yöntemlerini uygular.

**Sonuç:** Hemofili hastalarında ortopedik girişimler sonrası hemşirelik bakımı, özel bir dikkat ve titizlik gerektirir. Hemşireler, kanama riskini minimize etmek, iyileşmeyi desteklemek ve hastaların genel sağlığını korumak için önemli bir rol oynarlar. Hemşirelik bakımı, ağrı yönetiminden yara bakımına kadar geniş bir yelpazeyi kapsar ve hastaların en iyi sonuçları elde etmelerini sağlar.

## **Hemofilide Evde Bakım Yönetimi**

Hayriye Başer

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji

Hemofili tedavi yönetimi için “Kapsamlı Bakım” veya “Hemofili Tedavi Merkezli Bakım” modeli kullanılmaktadır. Kapsamlı bakım modeli hemofili hasta ve ailesini etkileyen tüm tıbbi ve psikososyal durumun sürekli gözetimi ve ev temelli tedavinin denetimine dayanır.

Evde bakım sağlık kuruluşu dışında ev koşullarında uygulanabilen tedavi olup yaşam boyu tedavi gerektiren hastalıklarda yaşam kalitesini önemli ölçüde artıran bir uygulamadır. Hemofili tedavisindeki gelişmelerle birlikte recombinant faktör konsantrelerinin tedavide yer alması hemofilide evde bakım uygulamasını gündeme getirmiştir. Hemofilide evde bakımın temelinde faktör uygulama yer almaktadır. Hemofili tedavi merkezleri tarafından gerekli değerlendirmeler yapılarak ev tedavisini uygulayabilecek hemofilik veya aile üyesi gerekli self infüzyon eğitimini aldıktan sonra evde tedavi uygulayabilmektedir. Hemofili çocuğun self infüzyon öğrenme yaşı ve tedaviye uyumu, ailenin tedavi uyumu farklılıklar gösterebilir. Cesaretlendirici destek ve akran eğitim programları uyum sürecine katkı sağlamaktadır.

Ev tedavisini sürdürebilme sürecinde hemofili birey ya da aile bireyinin self infüzyonu bilmeleri önemlidir. Self infüzyon uygulamasında aseptik teknik kullanımı, faktör saklama koşulları, faktör hazırlama ve self infüzyon adımları, faktör verilme süresi, atık yönetimi ve kayıt tutulması ev tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Faktör uygulamanın yanısıra kanamayı tanıma, destek tedaviler ve kanamaya erken müdahale evde bakıma katkı sağlamaktadır. Ancak evde bakım yönetiminde; profesyonel tıbbi destek kullanımında azalma, faktör ürününe karşı olası alerjik reaksiyonlar gibi olumsuzluklar da unutulmamalıdır.

Ev tedavisi uygulaması kanamalarda erken tedaviyi sağlayarak komplikasyonların önlenmesine ve bakıma, hemofili birey ve ailesinin yaşam kalitesine, bireye ve ülke ekonomisine olumlu katkılar sağlamaktadır.

### **Kaynakça**

1. Hemofili Yönetimi İçin Bakım Modelleri NHF-McMastter Rehberi 27.06.2016
2. Şenol S. Hemofili Hastalarında Kapsamlı Bakım Ve Hemşirelik Rolü, Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Scenses. 2006;2(2):59-64
3. Kavaklı K(Editör). Hemofili Hasta Okulu 2003:143-154
4. Kavaklı K(Editör). Hemofili Rehberi 2014;2.Baskı
5. www.wfh.org
6. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia 2012; 2nd edition
7. Gözüm S. Hemofilisi Olan Bireyin Evde Bakımı ve Hemşirenin Rolü, Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, Cilt: 2, Sayı: 2. 1999
8. Türk Hematoloji Derneği, Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2021



## Klinik Araştırmalarda Ev Vizitleri

Yalçın Kaya

Desantralize klinik araştırma konsepti klinik araştırmalara ait pek çok unsurun merkezi olmayan bir yaklaşımla gerçekleştirilmesini içermektedir. Klinik araştırmaların planlanmasından gerçekleştirilmesine uzanan süreçlerde hasta, sponsor ve merkezler ciddi derecede iş, sorumluluk ve finansal yük altında kalmaktadır. Bu yükü dengeli ve etik koşullarda azaltacak pratik uygulamalar klinik araştırmaların başarılı olmalarına katkı sağlamaktadır.

2021 yılında Dünya Sağlık rgt'nün pandemi duyurusu içinde bulunduğumuz dünyayı pek çok anlamda tehdit etmiştir. Bu durum ülkelerin özellikle sağlık hizmetleri organizasyonu, finansman ve hizmet sunumlarını sorgulamasına neden olmuştur. Öyle ki, gelişmiş ve yüksek gelir grubundaki ülkelerde bile bütün sağlık kaynakları hızla ve tamamen tükenmiştir. Pandeminin etkisi yalnızca milyonlarca insanın ölümü ile sınırlı kalmamış, kronik hastalığı olanların periyodik kontrollerine gidememesi, acil ve ilk yardıma ihtiyaı olanların ve zorunlu ilaç uygulamalarının hastaneler tarafından kabul edilememesi insan sağlığını son derece olumsuz etkilemiştir.

Değişimin gerçekleşme olasılığı zor dönemlerde çok daha yüksek olmaktadır. Pandemi insanoğlunun sosyal yaşamında alışlagelmiş pek çok yöntemin değiştirilmesini zorunlu kılmıştır. İnsanoğlu aslında bu dönemde değişimi zorunlu olarak yaşamış, çalışma şeklinden iletişime, sosyal yaşamda pek çok yeni yöntemleri zorunlu olarak deneyimlemiş ve benimsemiştir.

Covid-19 pandemisi sağlık hizmet sunumu çerçevesinde klinik araştırmaların organizasyonu ve sürdürülebilirliğini de olumsuz etkilemiştir. Hastanelerin ve dolayısı ile klinik araştırma merkezlerinin karantina merkezleri haline getirilmesi devam eden ve planlanan araştırmaları neredeyse durma noktasına getirmiştir. İşte bu zorluk ortamında, desantralizasyon konsepti ile uyumlu olarak klinik araştırma vizitlerinin bir bölümünün gönüllülerin evlerinde gerçekleştirilmesi yaklaşımı geliştirilmiştir.

Genel tanım olarak, “Evde Klinik Araştırma Vizitleri” olarak konumlandırılan bu yaklaşım, gönüllülerin merkezlerde yapılması zorunlu olan vizitlerin dışında, “ara vizit” olarak tanımlanan kontrollerinin gönüllünün bulunduğu yerel ortamda (ev, iş yeri vb) bu amaçla eğitim almış hemşireler tarafından gerçekleştirilmesini içermektedir.

Evde klinik araştırma vizitlerinin temel fikri, belirli araştırma vizitlerinin gönüllünün bulunduğu ortamda bu amaçla özel olarak eğitilmiş yerel bir hemşire tarafından gerçekleştirilmesidir. Ülkelerin sağlık mevzuatındaki farklılıklara bağlı olmakla birlikte, bu amaçla eğitim almış lokal hemşireler aşağıda sıralanan görevleri yerine getiriler;

- Gönüllünün genel sağlık durumunun değerlendirilmesi
- Vital bulguların alınması ve kaydedilmesi,
- Biyolojik materyal alınması, işlenmesi ve örneklerin gönderime hazır hale getirilmesi,
- Araştırma ürününün uygulanması,
- Advers olay değerlendirmesi,
- Araştırma ürünü kullanımının takibi ve kaydedilmesi
- Kaynak dokumanın eksiksiz olarak doldurulması ve gönderilmesi

**Evde Klinik Araştırma Vizitlerinin Sağladığı Faydalar:** Evde klinik araştırma vizitlerinin faydalarını gönüllü, sponsor ve merkezler açısından aşağıdaki başlıklarda değerlendirebiliriz.

Gönüllüye sağlanan faydalar;

- Gönüllünün araştırma merkezine seyahat zorunluluğunu azaltarak, bakıcı yükü ve ekonomik zorluklara karşı avantajlar sağlar,
- Gönüllünün enfeksiyon bulaşı ve sağlık durumu nedenleriyle risklerini azaltır,
- Ev ziyaretleri gönüllünün araştırmayı daha net olarak anlamasına katkı sağlar,
- Gönüllünün araştırma protokolüne uyumunu artırır,
- Gönüllünün çalışmada kalma olasılığını artırır,
- Gönüllülerin günlük rutinlerini bozmadan araştırmada kalmalarına katkı eder.

Merkezlere sağlanan faydalar;

- Ev ziyaretleri merkezlerin ziyaret ve dokümantasyon anlamında iş yükünü azaltır
- Gereksiz hastane ve merkez ziyaretlerini azaltır,
- Merkezlerin araştırmaya daha çok hasta kaydı yapabilmesine olanak sağlar,
- Veri kontrolü ve kalitesinin artırılmasını sağlar,

Sponsora sağlanan faydalar;

- Gönüllülerin düzenli ve sık aralıklarla merkez ziyaretlerini azalttığından, araştırmaya katılım oranlarını artırır,
- Ev viziti yapan hemşirenin gönüllü ile açık bir iletişim kurmasını ve motivasyonunu sağlar,
- Merkez ziyaretleri ve seyahatlerin azalması nedenleriyle gönüllüye ait güvenlik riskleri azalır,
- Seyahat, enfeksiyon bulaşları ve güvenlik risklerinin azalması ile araştırma maliyetleri azalır.

**Evde Klinik Araştırma Ziyaretlerinin Organizasyonu:** Evde klinik araştırma ziyaretlerinin gerçekleştirilmesi, pek çok komponenti barındıran profesyonel bir anlayış ve organizasyon gerektirmektedir. Ev ziyaretlerinin gerçekleştirilme süreci aşağıdaki adımlardan oluşmaktadır;

1. Merkezin ev viziti planlamasına katılımı
  - a. Sorumlu araştırmacıdan ev viziti talebi ve onayının alınması (PoF: Physician order form)
  - b. Gönüllünün bulunduğu lokalizasyonda yerleşik ev viziti hemşiresinin belirlenmesi
  - c. Ev viziti hemşiresinin araştırma protokolü çerçevesinde eğitimlerinin tamamlanması
  - d. Ev viziti hemşiresinin merkez ve TİTCK yetkilendirmelerinin gerçekleştirilmesi
2. Planlama ve Koordinasyon
  - a. Ev viziti hemşiresi tarafından merkez ile ev vizitinin planlanması ve koordinasyonu
  - b. Gerekiyorsa araştırma ürününün siparişi ve transferi için merkez ile koordinasyonun sağlanması
  - c. Biyolojik materyalin belirlenen laboratuvara transferi için eve kurye randevularının oluşturulması
3. Ev viziti faaliyetleri
  - a. Hemşire tarafından araştırma ürününün transferinin koordinasyonu
  - b. Ev viziti için hemşirenin gönüllü ile ev viziti randevusunu oluşturulması ve merkezin bilgilendirilmesi
  - c. İdari ve lojistik ihtiyaçlar için randevuların oluşturulması

- d. Hemşire tarafından ev vizitinin gerçekleştirilmesi
- e. Biyolojik materyal transferinin yapılması ve kaynak dokümanın kontrole gönderilmesi
- f. Ev vizitinin tamamlanması

4. Dokümantasyon ve Kalite kontrolü

- a. Kaynak dokümanın merkeze iletilmeden önce kalite kontrolünün yapılması,
- b. SOP'ler ve KVKK çerçevesinde güvenli iletişim, veri ve doküman paylaşımının tamamlanması
- c.

Sonuç olarak, evde klinik araştırma vizitleri, klinik araştırmaların bütün paydaşlarına önemli fayda ve avantajlar sunan desantralizasyon konseptinin önemli bir bileşeni haline gelmiştir.

21.

INTERNATIONAL  
HEMOPHILIA CONGRESS  
OF TÜRKİYE



**THD**  
TÜRKİYE HEMOFİLİ DERNEĞİ  
THE HEMOPHILIA SOCIETY OF TÜRKİYE



FEDERATION OF HEMOPHILIA

# ORAL PRESENTATIONS

## Faktör VIII Tayini İçin Plazmonik Sensör Hazırlanması

Serok Devrim Aydoğan<sup>1</sup>, Yeşeren Saylan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

**Giriş ve Amaç:** Biyosensörler hastalıkların tanı ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynamaktadır. Nadir hastalıklar ve kanama bozukluklarında tanı ve tedavi için uygulanan teorik temeller, tüm popülasyona aynı etkinlikte uygulanmamaktadır. Mevcut laboratuvar çalışmalarının yüksek enstrümental gereksinimleri, ihtiyaç duyulan profesyonel personeller tüm hasta popülasyona sağlanamadığında, hasta-hekim iletişimini zayıflatmaktadır. Kalıtsal kanama bozukluklarından biri olan hemofili için pıhtılaşma proteinlerinin baskılanmış polimerlerle parmak izinin çıkarılması, kritik tanı ve tedavi planı için gerekli verilerin gerçek zamanlı olarak, mekândan bağımsız ölçülebilmesini sağlaması amaçlanmaktadır. Bu yaklaşımın oluşturacağı veri kaynağı ile global anlamda kişiselleştirilmiş tıp ve tedavi süreçleri için önemli bir yer kaplayacağı düşünülmektedir. Hekimlerin verileri yorumlama gücünü destekleyecek, hastanın günlük yaşamına olumlu katkı sağlayacaktır. Bu yaklaşım sayesinde hastalar katma değer üretiminde de geri kalmayacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu amaçlarla Faktör VIII plazmonik sensör yüzeylerinin modifikasyonu için seçici ve duyarlı baskılanmış nanopartiküller hazırlanmıştır. Nanopartiküllerin sentezlenmesi sonrasında, karakterizasyonu için kimyasal, fiziksel ve morfolojik yöntemler kullanılmıştır. Karakterize edilen nanopartiküller ile baskılanmış plazmonik sensör hazırlanmış ve yine çeşitli karakterizasyon yöntemleri ile sensör yüzeyi incelenmiştir.

**Bulgular ve Sonuç:** Hazırlanan plazmonik sensör ile Faktör VIII'in gerçek zamanlı olarak kinetik, seçicilik ve tekrarlanabilirlik performansları test edilmiştir. Elde edilen veriler ışığında, farklı derişimlerde Faktör VIII miktarları ölçülmüş olup derişime bağılı yüzde kırılma indis değerlerinin tutarlı şekilde değıştiğı gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kişiselleştirilmiş Tedavi, Nadir Hastalıklar, Koagülasyon, Protein Tayini, Moleküler Baskılanmış Polimer; Plazmonik Biyosensör

## Hemofilik Bireylerde Denge ve Yürümenin Geliştirilmesinde Kapalı Kinetik Zincir Egzersizlerine Karşın Proprioseptif Egzersizlerin Etkinliği: Ön Çalışma

Tuğçe Poyraz İşleyen<sup>1</sup>, Tuğçe Poyraz İşleyen<sup>2</sup>, Ela Tarakcı<sup>3</sup>, Gökçe Leblebici<sup>4</sup>, İpek Yeldan<sup>3</sup>, Bülent Zülfikar<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul

<sup>4</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul

<sup>5</sup>İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

**Giriş ve Amaç:** Hemofilik bireylerde tekrarlayan hemartrozlar, sinovyal membranın hipertrofinine ve artan hemofilik artropati riskine yol açmaktadır. Kanamaları önlemek ve semptomları azaltmak için farklı fizyoterapi yöntemleri uygulanmaktadır. Kapalı kinetik zincir egzersizleri (KKZE), eklem stabilitesini artırarak nöromüsküler kontrol sağlamaktadır. Proprioseptif egzersiz eğitimi ise sensörimotor sistemi güçlendirerek yaralanmaları önler ve vücut dengesini korumaya yardımcı olmaktadır. Hemartrozların alt ekstremitte eklemlerinde sık görülmesi nedeniyle hemofili hastalarında denge ve yürüme parametrelerinde değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu nedenle çalışmamız hemofilik bireylerde denge ve yürümenin geliştirilmesinde kapalı kinetik zincir egzersizleri ve proprioseptif egzersiz eğitimi yaklaşımlarının etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Katılımcıların çalışmaya dahil edilme kriterleri Hemofili A veya Hemofili B tanısı almış olmak, kan faktör düzeyinin %5'in altında olmak, 13-25 yaş arasında olmak, alt ekstremitelere yönelik geçirilmiş kanama öyküsü ve hedef eklemi olmak, toplam alt ekstremitte hemofili eklem sağlığı skoru  $\geq 3$  olmak, profilaktik tedavi alıyor olmaktır. Katılımcıların dışlanma kriterleri ise; son 6 ay içinde alt ekstremitelere ait cerrahi girişim geçirmiş olmak, beden kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olmak, inhibitöre sahip olmak, yürümeye yardımcı cihaz kullanıyor olmak, son 6 ay içinde herhangi bir fizyoterapi/egzersiz programına dahil olmuş olmaktır. Dahil edilme kriterlerine uyan katılımcılar randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 12 hafta haftada 2 günde, günde 45 dakika olmak üzere KKZE, ikinci gruba aynı süre ve frekansta proprioseptif egzersizler uygulanmıştır. Üçüncü gruba ise herhangi bir müdahale yapılmamıştır. Katılımcıların postüral salınımları Biodex denge cihazı ile, yürüme hızları 10 metre yürüme hızı testi ile, eklem sağlıkları Hemofili Eklem Sağlığı Skoru(HESS) ile değerlendirilmiştir. Tüm değerlendirmeler müdahale öncesi ve sonrası tekrarlanmıştır.

**Bulgular ve Sonuç:** Bu çalışma bir ön çalışma olarak planlanmıştır ve her grupta 5 katılımcı olmak üzere toplamda 15 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 18,9(min 14-max 21) yılı ve %60'ı Hemofili A, %40'ı Hemofili B tanılıydı. Katılımcıların yürüme hızı sonuçları her iki müdahale grubunda iyileşirken kontrol grubunda aynı kalmıştır. Postüral salınım parametrelerinde ise müdahale gruplarında benzer iyileşmeler gözlenmiştir. Yalnızca gözler açık mediolateral salınım değerinde sadece KKZ EG'da iyileşme bulunmuştur. Katılımcılara ait tedavi öncesi ve sonrası postüral salınım, yürüme hızı ve eklem sağlığı skorları Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için çalışmanın katılımcı sayısı artırılacaktır.

Tablo 1. Grupların tedavi öncesi ve sonrası postüral salınım sonuçları

Hemofilik bireylerde denge ve yürümenin geliştirilmesinde kapalı kinetik zincir egzersizlerine karşın proprioseptif egzersizlerin etkinliği: Ön çalışma

Tablo 1. Grupların tedavi öncesi ve sonrası postüral salınım sonuçları

| Grup Adı (n)        | Çift Ayak AP Salınım Gözler Açık-Tedavi Öncesi   | Çift Ayak AP Salınım Gözler Açık-Tedavi Sonrası   | Δ     | Çift Ayak ML Salınım Gözler Açık-Tedavi Öncesi   | Çift Ayak ML Salınım Gözler Açık-Tedavi Sonrası   | Δ     |
|---------------------|--|---|-------|--|---|-------|
| KKZ EG (5)          | 0,375  | 0,375   | 0     | 0,225  | 0,2   | 0,025 |
| Proprioseptif EG(5) | 0,3  | 0,45  | -0,15 | 0,25   | 0,25  | 0     |
| Kontrol(5)          | 0,35   | 0,40  | -0,5  | 0,15   | 0,25  | -0,10 |
| Grup (n)            | Çift Ayak AP Salınım Gözler Kapalı-Tedavi Öncesi | Çift Ayak AP Salınım Gözler Kapalı-Tedavi Sonrası |       | Çift Ayak ML Salınım Gözler Kapalı-Tedavi Öncesi | Çift Ayak ML Salınım Gözler Kapalı-Tedavi Sonrası |       |
| KKZ EG(5)           | 1  | 0,6   | 0,4   | 0,575  | 0,475   | 0,1   |
| Proprioseptif EG(5) | 1,15   | 2   | -0,85 | 1,5  | 1,3   | 0,2   |
| Kontrol(5)          | 0,8  | 1,6   | -0,8  | 0,5  | 0,5   | 0     |

KKZE EG: kapalı kinetik zincir egzersiz grubu, ML:medilateral, AP: anteroposterior.

KKZE EG: kapalı kinetik zincir egzersiz grubu, ML:medilateral, AP: anteroposterior.

Tablo 2. Grupların tedavi öncesi ve sonrası yürüme hızı değerleri

Tablo 2. Grupların tedavi öncesi ve sonrası yürüme hızı değerleri

|                     | 10MYHT-Tedavi Öncesi (sn) | 10MYHT-Tedavi Sonrası (sn) | Δ     |
|---------------------|---------------------------|----------------------------|-------|
| KKZ EG(5)           | 7,12                      | 6,33                       | 0,79  |
| Proprioseptif EG(5) | 6,45                      | 5,11                       | 1,34  |
| Kontrol(5)          | 6,92                      | 6,97                       | -0,05 |

KKZE EG: kapalı kinetik zincir egzersiz grubu, 10MYHT: 10 metre yürüme hızı testi, sn: saniye.

KKZE EG: kapalı kinetik zincir egzersiz grubu, 10MYHT: 10 metre yürüme hızı testi, sn: saniye.



Tablo 3. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama HESS değerleri

Tablo 3. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ortalama HESS değerleri

| Grup                | HESS-Tedavi Öncesi | HESS-Tedavi Sonrası | $\Delta$ |
|---------------------|--------------------|---------------------|----------|
| KKZ EG(5)           | 17,25              | 15,00               | 2,25     |
| Proprioseptif EG(5) | 17                 | 14,75               | 2,25     |
| Kontrol(5)          | 18,75              | 21,50               | -2,75    |

KKZE EG: kapalı kinetik zincir egzersiz grubu, HESS: hemofili eklem sağlığı skoru.

KKZE EG: kapalı kinetik zincir egzersiz grubu, HESS: hemofili eklem sağlığı skoru.

**Anahtar Kelimeler:** fizyoterapi ve rehabilitasyon, egzersiz, denge, hemofili, yürüme

## Hemofilik Artropati Patogenezinde Oksidatif Stresin Rolü

İlknur Bingül<sup>1</sup>, Başak Koç Şenol<sup>2</sup>, Ayşegül Hanikoğlu<sup>3</sup>, Elif Delen<sup>3</sup>, Yeşim Ünlüçerçi<sup>3</sup>, Sema Genç<sup>3</sup>, Bülent Zülfişkar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematolojisi/Onkolojisi Bilim Dalı

<sup>3</sup>İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Hemofili, A faktör VIII (FVIII), hemofili B ise faktör IX (FVIX)'u kodlayan genlerdeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan konjenital kanamalı hastalıklardır. Mutasyon sonucu, koagülasyon faktörlerinin aktivitesi tamamen veya kısmen bozulur ve buna bağlı olarak da hemofili sınıflandırılır.

Hemofili hastalarında erken yaşta ve sık tekrarlayan eklem-içi kanamalar dejeneratif, kalıcı sakatlıkların ortaya çıkmasına sebep olarak hastaların yaşam kalitesini etkileyen hastalığın en önemli komplikasyonunu oluşturur. Bu nedenle, artropati patogenezinin açığa çıkarılması bu komplikasyonların gelişmesinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Hemartropati ve oksidatif stress; Madalyonun iki yüzü

Eklem yüzeyinde kırık dokü vücut ağırlığının taşıyacak ve ağırlığı eşit olarak dağıtacak şekilde düzenlenmiştir. İç eklem kapsülü kaplayan sinovyal membran, innervasyonu ve vaskülarizasyonu mükemmel ince bir bağ doküsüdür (1). Damarlanması ve innervasyonunun tam olması eklem için gerekli nutrientlerin, debris ve metabolizma sonucu atık maddelerin transportunu, immun regülasyonunun ve eklemdeki inflamasyonun kontrolü için esastır (2).

Çalışmalar hemofili hastalarında tekrarlayan eklem içi kanamaların intra-artikular inflamasyon, angiogenez ve eklem hasarı şeklinde bir kaskada sebep olduğunu ortaya koymaktadır. Hemofilik artirit'in 3 aşaması vardır; akut hemartroz, kronik sinovit, dejeneratif artirit. Bu mekanizmada erken aşamada , reaktif oksijen türevlerinin sinovyal inflamasyon ve kondrosit apoptozisindeki etkinliği, hala açıklanması gereken bir alandır.

Eritrositlerden serbestleşen demir, bu mekanizmada multifaktöryel etkilidir;

Normal hücrel fonksiyon için demir homeostazisi regülasyonunun çok önemli olduğu bilinmektedir. Hemofilik artropatide, eklem içi kan effüzyonu ile, eritrositlerden açığa çıkan demir ve hemosiderinin eklem yüzeylerinde birikmesinin pivotal etkisi olduğu ortaya konmuştur (3,4) Demir yüklü sinoviositler ve hemosiderin, interlökin (IL)-1 $\alpha$ , IL-6, and tumor nekroz faktor-alfa (TNF)- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve matriks metalloproteinaz (MMP) sentezini uyarır

(4,5). Aynı zamanda c-Myc, Mdm2 gibi sinoviosit proliferasyonundan sorumlu gen ekspresyonlarını bozarak sinovyal proliferasyona sebep olduğu bildirilmektedir (6,7). Yapılan çalışmalar, hemofilik artropatide monosit ve makrofaj aktivasyonuna sebep olan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını regüle eden inflamasyonun rolüne dikkat çekmektedir (4). Aktive monosit ve makrofajlar ise MMP gibi proteazların, NO ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) sentezlerini uyararak doku hasarına katılırlar (8). Bu olayların sonucunda sinovyal proliferasyon ve artan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi angiogenik faktörlere bağlı oksijen ihtiyacının artması, kıkırdak ve subkondriyal kemik hasarını ortaya çıkarır (9,10).

Aşırı demir birikiminin diğer bir etkisi ise reaktif oksijen türevlerinin (ROS) yapımını uyararak hücre hasarına sebep olmasıdır. Demir oksidatif stressi uyararak direkt olarak kıkırdak hasarına sebep olabilir (11,12). Aktive mononükleer hücreler ve kondrositler tarafından yapılan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi oksidan maddeler, eritrosit kaynaklı demir varlığında Fenton reaksiyonu ile membran lipidlerinin peroksidasyonuna, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hücresel protein ve nükleik asit hasarı ve kalıcı kıkırdak hasarına sebep olabilecek toksik hidroksik radikallerine dönüşür (12-14). Son yıllarda yapılan çalışmalar, osteoartrit, osteoporoz, Alzheimer Parkinson gibi birçok hastalıkta bozulmuş demir homeostazisine dikkat çekmektedir (15).

Bu çalışmada, eklem içi kanamalar bağlı eklem yüzeyinde biriken demir ve hemosiderine bağlı sentezleri uyarılan serbest radikallerin, artropati oluşumundaki rollerinin anlaşılması ve organizmadaki prooksidan/antioksidan dengenin bu hasarların önlenmesi veya kontrolündeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **Gereç ve Yöntem:**

**Çalışma grubu:** Çalışma grubu, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı'nda hemofili tanısı almış ve takipleri yapılan artropatisi olmayan 18 hasta hasta [medyan:10 (3-36)] ve artropatisi olan 38 hasta [medyan:31 (13-65)] hastadan oluştu. Hastalar vücut kitle indeksi ve sigara içme alışkanlığı açısından da değerlendirildi. Akut enfeksiyon, kronik hepatit, renal, kardiyak veya otoimmün/romatolojik hastalığı olan kişiler çalışma grubunun dışında tutuldu.

**Metodlar:** Hasta serumlarında prooksidan moleküller; tiyobarbiturik asit reaktif maddeler (TBARS), ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP), ileri glikasyon son ürünleri (AGE) spektrofotometrik yöntemle, reaktif oksijen türevleri (ROS) ise fluorometrik yöntemle ölçüldü.

Hasta serumlarında antioksidan moleküller; demir iyonu indirgeyici antioksidan güç (FRAP) ve total-tiyol içeriği (t-SH) spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

**Bulgular ve Sonuç:** Hemofili hastalarının demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu çalışmada artropati gelişmiş hastaların serum ROS, TBARS düzeyleri artropatisi olmayanlarla kıyaslandığında fark görülmezken, AGE düzeylerinin anlamlı olarak arttığı 183.1 (146.5-221.8) vs 208.8 (104.2-287.2)  $p=0.002$  bulundu (Tablo 2).

Total antioksidan kapasiteyi gösteren FRAP düzeylerinin ise artropatili grupta anlamlı olarak arttığı, T-SH düzeylerinde ise %10'luk anlamlı olmayan bir artış saptandı. Oksidatif stresi uyardığı bilinen sigara kullanımı dışlanarak yapılan regresyon analizinde ise; prooksidan ve antioksidan düzeylerinde değişiklik izlenmedi (Tablo 2).

Taşar ve arkadaşları, hemofili hastalarında, oksidatif stresi gösteren disülfit düzeylerinin değişmediğini, ancak disulfid/total tiol oranını artmış olarak bulmuştur. Tiyol-disülfit dengesinde, tiyol grupları arasında disülfit bağları oluşmasıyla oksidatif strese karşı bir savunma mekanizması oluşturduğu gösterilmiştir (16).

Bulgularımıza göre, oksidatif stress belirteçlerinde anlamlı fark bulunmazken, FRAP ve t-SH düzeylerinde, artış, artan antioksidan kapasite ile prooksidan/antioksidan dengenin korunması amacıyla prooksidan belirteçlerin konsantrasyonlarının korunduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar komplikasyonların başlamasında ve kısıtlayıcı deformitenin oluşumunun önlenmesinde antioksidan tedavinin katkılarının olabileceğini düşündürmektedir.

Gelecekte, çalışmanın artropati olgularının akut ve kronik olarak sınıflandırılarak ve daha fazla hasta içerecek şekilde planlanması, anjiogenetik ve proinflamatuvar sitokinlerin de değişimlerinin bu olgularda izlenmesi mekanizmanın daha açık şekilde incelenmesine katkıda bulunacaktır.

## **Kaynakça**

1. Sophia Fox, A.J., Bedi, A., Rodeo, S.A. The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. *Sports Health* 2009; 1: 461–468.
2. Akkiraju, H., Nohe, A. Role of Chondrocytes in Cartilage Formation, Progression of Osteoarthritis and Cartilage Regeneration. *J. Dev. Biol.* 2015; 3: 177–192.
3. Smith, M.D. The normal synovium. *Open Rheumatol. J.* 2011; 5: 100–106.
4. Melchiorre, D., Manetti, M., Matucci-Cerinic, M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J. Clin. Med.* 2017; 6: 63.
5. Aigner, T., Soeder, S., Haag, J. IL-1 $\beta$  and BMPs-Interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. *Eur. Cell Mater.* 2006; 12: 49–56.
6. Mendonça, R., Silveira, A.A., Conran, N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm. Res.* 2016; 65: 665–678.
7. Wen, F.-Q., Jabbar, A.A., Chen, Y.-X., Kazarian, T., Patel, D.A., Valentino, L.A. C-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: In vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood J. Am. Soc. Hematol.* 2002; 100: 912–916.

8. Øvlisen, K., Kristensen, A., Jensen, A., Tranholm, M. IL-1 $\beta$ , IL-6, KC and MCP-1 are elevated in synovial fluid from haemophilic mice with experimentally induced haemarthrosis. *Haemophilia* 2009; 15: 802–810.
9. Van Bergen, E.D.P., van Vulpen, L.F.D., Mastbergen, S.C., Lafeber F.P.J.G. Biochemical marker research in hemophilic arthropathy: A systematic review. *Blood Rev.* 2021; 47: 100781.
10. Pulles, A.E., Mastbergen, S.C., Schutgen, R.E.G., Lafeber, F.P.J.G., van Vulpen, L.F.D. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacol. Res.* 2017; 115: 192–199.
11. Hooiveld, M., Roosendaal, G., Vianen, M., van den Berg, M., Bijlsma, J., Lafeber, F. Blood-induced joint damage: Longterm effects in vitro and in vivo. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 339–344.
12. Hooiveld, M.J., Roosendaal, G., Van Den Berg, H., Bijlsma, J., Lafeber, F. Haemoglobin-derived iron-dependent hydroxyl radical formation in blood-induced joint damage: An in vitro study. *Rheumatology* 2003; 42: 784–790.
13. Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., Kang, R., Tang, D. Ferroptosis: Process and function. *Cell Death Differ.* 2016; 23: 369–379.
14. Heli, H., Mirtorabi, S., Karimian, K. Advances in iron chelation: An update. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2011; 21: 819–856
15. Sousa, L., Oliveira, M.M., Pessôa, M.T.C., Barbosa, L.A. Iron overload: Effects on cellular biochemistry. *Clin. Chim. Acta* 2020; 504: 180–189.
16. Taşar, S., Güven A.G., Olgaç, A., Neşelioğlu S., Erel, Ö., Alioğlu, B. Decreased antioxidant capacity with serum native thiol and total thiol levels in children with hemophilia A: a prospective case-control study. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2022; 64: 876-881.

## Gen Tedavisi Uygulanan Hemofilik Gençlerin ve Hekimlerinin İzlem Sonrası Görüşleri: Hemofili Federasyonu Gen Tedavisi Çalıştayı Sonuç Raporu

Kaan Kavaklı<sup>1</sup>, Cihan Önder<sup>1</sup>, Nihal Karadaş<sup>1</sup>, Bülent Antmen<sup>2</sup>, İlgen Şaşmaz<sup>2</sup>, Vahap Okan<sup>3</sup>, Bülent Zülfikar<sup>4</sup>, Başak Koç<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Acıbadem Adana Hastanesi Pediatrik Hematoloji

<sup>3</sup>Gaziantep Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

**Giriş ve Amaç:** Hemofili güncel tedavisinde son yıllarda gerçekleşen başarılı tedavi seçeneklerine FDA ve EMA onayları sonrası Gen Tedavisi de eklenmiştir. Hem hemofili-A (HA) hem de Hemofili-B (HB) için batı ülkelerinde artık gerçek yaşam deneyimleri başlamıştır. Ülkemizde ise son 5 yılda toplamda 46 hemofilik gence başarılı gen tedavisi uygulaması uluslararası klinik ilaç araştırmaları çerçevesinde yapılmış olup 29 gen tedavisi uygulaması ile Ege Üniversitesi Çocuk hastanesi ön sıradadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma 2 Mart 2024 tarihinde İzmir’de Ramada Otelinde Hemofili Federasyonu tarafından gerçekleştirilen 1. Hemofilide Gen Tedavisi çalıştaya katılan gen tedavisi uygulanan 30 genç ve hekimleriyle yapılan görüş-alışverişi sonrası elde edilen sosyal verilerle hazırlandı. Özellikle “Hemophilia-Free Mind” (Hemofiliden kurtulma) kavramını nasıl algıladıkları sorgulandı. Daha sonra da gen tedavisinin endişe yaratan yönleri üzerinde duruldu. Gençlerin 19’u HA ve 11’i HB olup yaş ortalaması 25 (dağılım 19-40 yıl) idi. Gen tedavisi sonrası izlem süresi ortalama 1.5 yıl (1-3 yıl) idi. Tamamı gen tedavisi sonrası kanaması ve faktör kullanımları olmayan hastalardı. Sorulara yönelik yanıtların değerlendirilmesi; tam bir görüş birliği sağlanması (++++), üçte ikisinde görüş birliği sağlanması (+++), grubun yarısının (++) ve ancak dörtte birinin görüşünün sağlanması (+) şeklinde değerlendirildi.

**Bulgular ve Sonuç:** Gen tedavisi uygulanan hemofilik gençlerin özellikle “hemofiliden kurtulma” kavramına verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde; 1-Haftada 2-3 gün damar yoluyla uygulanan profilaksiden kurtulmak (++++). 2-Özgüven kazanmak (+++), 3-Kanamalardan kurtulmak (++) , 4-Eklemlerinden kurtulmak (++) , 5-Egzersiz ve Spor yapabilmek (+) iken; Gençlere gen tedavisi sürecindeki “en çok endişelendiren süreçler” sorulduğunda; 1-Özellikle ilk 6 ayda poliklinik ve/veya ev şartlarında yapılan sık ve yoğun kan testleri (+++), 2-Özellikle ilk 3 aydaki sık sperm vektör analizleri (+++), 3-Kortizon ve mide ilaçlarının aylarca kullanımı (+) idi. Hekimlere “sizi en çok endişelendiren süreçler neydi” sorusuna verilen yanıtlar ise; 1-HA’da ilk 6 ayda yüksek FVIII düzeyleri için kullanılan antikoagulan tedavi (+++), 2-Aylarca sürebilen kortizon tedavisi (++) , 3-Karaciğer toksisitesi riski (++) , 4-Onkogenezis riski (++) , 5-Başarısız olma endişesi (+) idi. Gen tedavisi uzun süreli izlemi devam eden ve yaklaşık % 85 hastada başarılı olan yani kanamasız ve faktör profilaksisi gerekmeden yaşamına devam eden hemofilik gençlerin ve hekimlerinin farklı endişe kaynakları olması ilgi çekicidir. Gençlerin “hemofiliden kurtulma”

kavramına nasıl yaklaştıkları da dikkat çekici olup özellikle profilaksiden kurtulmak ve öz güven kazanmak ön plana çıkmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili-A, Hemofili-B, Gen Tedavisi, Hemofiliden kurtulma kavramı, Hayat Kalitesi



## Kalıtsal Kanama Bozukluğu Olan Kadınların Cinsel İşlev Bozukluğu ve Kaygı Durumlarının İncelenmesi

Irmak Erdoğan<sup>1</sup>, Melike Tekinel<sup>1</sup>, S. Başak Koç Şenol<sup>2</sup>, O. Bülent Zülfikar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Türkiye Hemofili Derneği

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

**Giriş:** Kronik hastalıklara bağlı belirtiler ve yakınmalar, hastaların günlük yaşam işlevselliğini ve ruhsal durumunu olumsuz etkileyerek sağlıklı kalmalarını zorlaştırabilir. Cinsellik, kişinin bedensel, ruhsal ve sosyal sağlığının bir arada iyi olduğunu gösterir. Ancak cinsel işlev bozukluklarının nedenleri yalnızca biyolojik faktörlerle sınırlı olmayıp, psikolojik, sosyolojik değişkenler ve kişiler arası etkileşimlerden de kaynaklanabilir. Bu bozuklukların sonuçları da bu alanların tamamını etkiler. Cinsel işlev bozukluğu (CİB), bazı hastalıkların erken belirtisi olabileceği gibi, mevcut hastalıklar veya tedavilerinin bir sonucu da olabilir. Kronik hastalıkların cinsel işlevler üzerindeki etkilerini değerlendirirken, hastalığın belirtileri, kişinin psikolojik yanıtları, kişilik özellikleri, aile ve cinsel eş özellikleri ile sosyal koşullar dikkate alınmalıdır. Cinsel işlev bozuklukları ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı yaparken, kronik hastalıklar sorgulanmalı ve kronik hastalığı olan hastalarda cinsel öykü özenle alınmalıdır. Kronik hastalıklar da genellikle cinsel yanıt döngüsünün istek ve uyarılma aşamalarını bozma eğilimi vardır. Örneğin, tedavi sürecinin yaşam boyu devam ettiği kanama bozukluklarında yaşam tarzı değişiklikleri, hastanın beden imajı ve cinsel bir birey olarak kendini algılaması üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Kadın cinsel işlev bozuklukları fizyolojik, psikolojik sosyal ve kültürel bileşenleri olan çok boyutlu bir sağlık sorunudur. Kalıtsal kanama bozukluğu olan hastaların büyük bir çoğunluğu doğumdan itibaren bakım veren kişiler tarafından daha katı sınırların ve kuralların olduğu bir aile sisteminde büyütülmektedir. Ayrıca hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan belirtiler ve yakınmalar hastaların gerek günlük yaşam içindeki işlevselliklerini gerekse ruhsal durumlarını bozarak sağlıklı kalmalarını engeller. Menstrüasyon kanamalarının uzun ve fazla olması, ağrı ile kurdukları bağ ve romantik ilişkilerindeki kaygılı oluşları hayatlarının olumsuz etkilenmesine sebep olmaktadır. Tüm bu sebepler nedeni ile kalıtsal kanama bozukluğu olan kadınlardaki psikolojik zorlanmalar ve kaygılı oluş cinsel işlevlerde sorunlar yaşamasına neden olabilir. Her ne kadar gelişen tedavi olanakları ile normal yaşam koşulları sağlanmış olsa da tüm bu faktörler ele alındığında cinsel sağlıkları ve psikolojik iyilik hallerinde problem olduğu düşünülmektedir.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışma 16 ile 35 yaş arasında klinik olarak takip edilen 29 kalıtsal kanama bozukluğu olan kadının ve 29 kalıtsal kanama bozukluğu olmayan kadının katılımı ile yüz yüze anketler ve ölçekler uygulanarak yapılmıştır. Cinsel sağlıkları ve kaygı skorları ölçülmüştür. Hastalara Sosyodemografik bilgi formu, Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği Kadın Formu ve STAI FORM I ve II kaygı ölçekleri uygulanmıştır.

**Bulgular:** Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği genel ortalamada hastaların cinsel sağlıklarında sorunlar olduğu saptanmıştır. Çalışma sonuçlarında korelasyon analizlerine bakıldığında ise Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeğiyle, STAI 1' ve STAI 2'le ilişkili ( $r=-0.809$ ,  $p=0,271$ ) bulunmuştur. Hasta ve kontrol grup karşılaştırıldığında kaygı ölçeği hasta grupta yüksek skor elde edilmiştir. Buna bağlantılı devam eden cinsel sağlık ve cinsel işlev bozuklukları ile ilgili ölçek skorlarında hasta grup anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kalıtsal kanama bozukluğu olan grup duygusal olarak değerlendirildiğinde kontrol gruba göre daha yüksek oranda çökkün ve depresif hissetmekte, buna bağlı olarak cinsel yaşantılarında daha zorlandıkları gözlenmektedir.

| <b>Hasta Grup</b>           |  |
|-----------------------------|--|
| STAI 1                      | Düşük 8 kişi<br>Orta 13 kişi<br>Yüksek 8 kişi                  |
| STAI 2                      | Düşük 1 kişi<br>Orta 17 kişi<br>Yüksek 11 kişi                 |
| Arizona Cinsel İstek Ölçeği | Sağlıklı Cinsel Yaşam 5 kişi<br>Cinsel İşlev Bozukluğu 24 kişi |
| <b>Kontrol Grup</b>         |  |
| STAI 1                      | Düşük 17 kişi<br>Orta 7 kişi<br>Yüksek 5 kişi                  |
| STAI 2                      | Düşük 19 kişi<br>Orta 8 kişi<br>Yüksek 2 kişi                  |
| Arizona Cinsel İstek Ölçeği | Sağlıklı Cinsel Yaşam 22 kişi<br>Cinsel İşlev Bozukluğu 7 kişi |

**Sonuç:** Kalıtsal kanama bozukluğu olan kadınlar ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı kadınlarda, psikolojik durumları (psikolojik iyilik hali) ve cinsel işlev bozuklukları karşılaştırıldığında kadın kanama bozukluklarının kanama sıklığı ve yaşam kalitesine olan etkileri çalışmanın cinsel işlev sorunların dikkate alınmasının ve uygulamada hemotoloji, jinekoloji, psikiyatri ve klinik psikoloji gibi disiplinlerin iş birliği içinde çalışarak tedavi planının çok yönlü ve bütünlendirici olması gerekmektedir. Yaşamın bir parçası olan cinselliğin hastalar açısından nasıl değerlendirildiği, hastalıklarının yarattığı kaygılı durum, yoğun geçen kanamalar, cinsellik sırasında beden imajı ve kas eklem sağlığı ile ilgili fiziksel engeller cinsellik üzerinde olan olumsuz etkileri ile baş etmekte zorlanmaktadır. Mevcut literatür, cinselliğin hastalar için önemini göstermesine rağmen, doktorlar genellikle klinik görüşmelerde bu konuyu gündeme getirmemekte veya kronik hastalıkları olan hastaların cinsel endişelerini ele almamaktadır. Bu hastalıkların ve tedavilerinin karmaşıklığı ile zaman kısıtlamaları nedeniyle, cinsel fonksiyonla ilgili sorgulamalar göz ardı edilebilir. Doktor yönlendirmesi olmadan hastalar, cinsel endişeleri dile getirmekte isteksizdirler. Cinsel fonksiyonları koruma ve geliştirme konusunda eğitimlerinin artırılarak, hastaların uygun koşullar altında hizmet alması sağlanmalıdır. İleriye dönük bu çalışmanın kontrol ve hasta gruba benzer cinsel terapi yaklaşımları ile tedavi planı oluşturulduktan sonra yenilenerek veri elde edilmesi olacaktır.

### **Kaynakça**

1. Blamey, G., Buranahirun, C., Buzzi, A., Cooper, D. L., Cutter, S., Geraghty, S., Saad, H., & Yang, R. (2019). Hemophilia and sexual health: Results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Related Outcome Measures*, 10, 243-255.
2. Bitzer, J., Platano, G., Tschudin, S., & Alder, J. (2007). Sexual counseling for women in the context of physical diseases: A teaching model for physicians. *Journal of Sexual Medicine*, 4(1), 29–37.
3. Wilmoth, M. C. (n.d.). Sexuality: A critical component of quality of life in chronic disease. *Nursing Clinics of North America*. [Makale yılı ve sayfa numarası eksik]
4. Wells, D., Clifford, D., Rutter, M., & Selby, J. (2000). *Caring for sexuality in health and illness*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
5. Ünal, P. C. (2015). Kronik hastalıklar ve cinsel işlev bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği-Special Topics*, 6(2), 81-89.
6. Kiraz Avcı, İ. (2024). [Kronik hastalıklarda cinsel sağlık]. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 35(3), 207.

## Fitusiran Alan İnhibitörlü ve İnhibitörsüz Hemofili A veya B Hastalarında Cerrahi Deneyim

Nihal Karadaş<sup>1</sup>, Alok Srivastava<sup>2</sup>, Pencho Georgiev<sup>3</sup>, Toshko Lissitchkov<sup>4</sup>, Margaret V. Ragni<sup>5</sup>, Laurel A. Menapace<sup>6</sup>, Yuqian Shen<sup>7</sup>, Zhiying Qiu<sup>7</sup>, Marja Puurunen<sup>6</sup>, Shauna Andersson<sup>6</sup>, Marek Demissie<sup>6</sup>, Steven W. Pipe<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Hematoloji Bölümü, Christian Medical College, Vellore Hindistan; Kök Hücre Araştırma Merkezi, inStem, Vellore, Hindistan

<sup>3</sup>Multiprofil Aktif Tedavi Üniversite Hastanesi “Sveti Georgi” ve Plovdiv Tıp Üniversitesi, Bulgaristan

<sup>4</sup>Hematolojik Hastalıkların Aktif Tedavisi için Klinik İhtisas Hastanesi, Sofya, Bulgaristan

<sup>5</sup>Pittsburgh Üniversitesi ve Batı Pennsylvania Hemofili Merkezi, Pittsburgh, PA, Amerika Birleşik Devletleri

<sup>6</sup>Sanofi, Cambridge, MA, Amerika Birleşik Devletleri

<sup>7</sup>Sanofi, Bridgewater, NJ, Amerika Birleşik Devletleri

<sup>8</sup>Pediatric ve Patoloji Bölümleri, Michigan Üniversitesi, Ann Arbor, MI, Amerika Birleşik Devletleri

**Giriş ve Amaç:** Araştırılmakta olan subkutan bir siRNA temelli tedavi olan Fitusiran, inhibitör durumuna bakılmaksızın hemofili A veya B hastalarında hemostazı yeniden dengelemek ve trombin oluşumunu artırmak amacıyla antitrombini düşürmektedir. Perioperatif hemostazın yönetimi için, faktör konsantrasyonlarının (FK) veya bypass edici ajanların (BEA) dozunun ve/veya sıklığının azaltıldığı Kanama Yönetimi Yönergesi (KYY) uygulanmıştır (Tablo). Bu çalışmada, inhibitör durumuna bakılmaksızın  $\geq 12$  yaş Hemofili A/B'de fitusiran profilaksisi sırasında gerçekleştirilen büyük ameliyatların hemostatik sonuçları paylaşılmıştır.

Tablo: Fitusiran kullanırken Kanama ve Perioperatif Hemostaz Yönetimi Yönergeleri

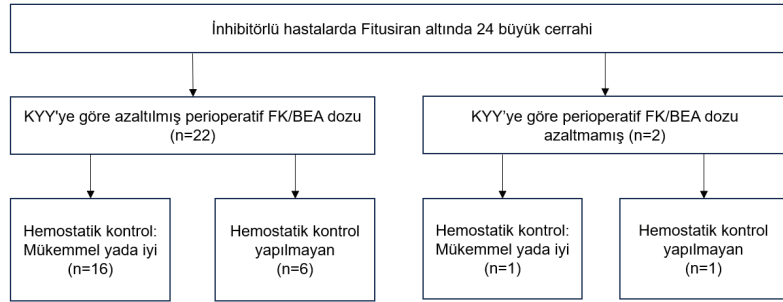
|                          | Faktör VIII  | Faktör IX Standart yarı ömür              | Faktör IX Uzatılmış yarı ömür             | aPCC                                      | Rekombinant Faktör VIIa  |
|--------------------------|--|---|---|---|--|
| Önerilen tek doz         | 10 IU/kg   | 20 IU/kg                                  | 20 IU/kg                                  | 30 U/kg                                   | $\leq 45$ $\mu\text{g/kg}$   |
| Tek doz üst sınırı       | 20 IU/kg   | 30 IU/kg                                  | 30 IU/kg                                  | 50 U/kg                                   | 45 $\mu\text{g/kg}$  |
| Tekrar eden doz talimatı | İkinci dozdan önce klinik çalışma merkezinin aranması zorunludur<br>Klinik çalışma merkezinde değerlendirme ve tedaviyi düşünün  |   |   |   | Üçüncü dozdan önce merkezin aranması zorunludur                                |
|                          | 24 saatten kısa sürede tekrarlanmamalıdır  | 24 saatten kısa sürede tekrarlanmamalıdır | 5-7 günden kısa sürede tekrarlanmamalıdır | 24 saatten kısa sürede tekrarlanmamalıdır | 2 saatten kısa sürede tekrarlanmamalıdır                                       |
|                          | 2'den fazla doz gerekiyorsa 48-72 saat içinde çalışma merkezinde görülmelidir  |   |   |   | -3'ten fazla doz gerekiyorsa 48-72 saat içinde çalışma merkezinde görülmelidir |
|                          | Daha yüksek dozlar, daha sık uygulama, çoklu tekrar eden dozlar gerektiren durumlar için çalışma Medikal Monitörü ve Klinik Danışman ile görüşülmesi önerilir.<br>Antifibrinolitikler faktör/BEA ile birlikte kullanmayın. |   |   |   |  |

aPCC, aktive protrombin kompleks konsantrasyonu.

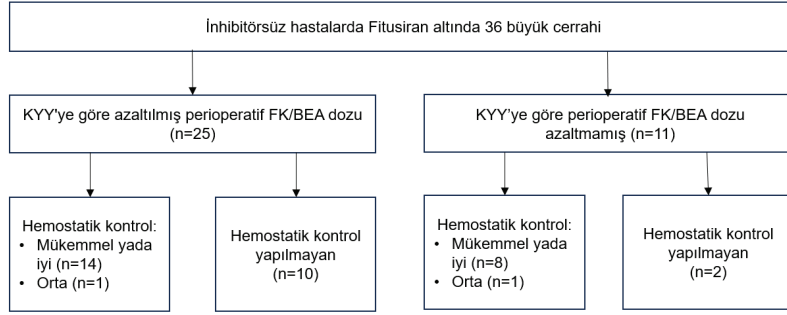
**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2023'e kadar fitusiran klinik geliştirme programındaki tüm büyük ameliyatlar, 80 mg QM ve revize antitrombin bazlı doz rejimindeki katılımcılar da dahil olmak üzere değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalar için aydınlatılmış onam ve etik kurul onayı alınmıştır. Fitusiran profilaksisi sırasında yapılan ve AT (antitrombin) aktivitesi  $<60$  olan prosedürler dahil edilmiştir. Büyük ameliyatlar şunları içermektedir: büyük bir vücut boşluğuna açılan operasyonlar, eklem operasyonları, bir organın çıkarılması, normal anatominin operatif olarak değiştirilmesi, mezenkimal bir duvarın geçilmesi, molar dişlerin veya  $\geq 3$  non-molar dişin çekimi veya diş implantasyonu. Araştırmacılar/cerrahlar perioperatif hemostatik kontrolü Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) 4 puanlı yanıt ölçeğine (mükemmel/iyi/orta/zayıf) göre değerlendirmiştir.

**Bulgular ve Sonuç:** Altmış büyük ameliyat (24'ü inhibitör hastalarda) gerçekleştirilmiştir. Büyük ameliyatların 47'sinde (%78,3) KYY takip edildi ve perioperatif profilaksi olarak azaltılmış dozlar kullanıldı. Dört büyük ameliyat ek FK/BEA kullanılmadan gerçekleştirilmiştir. Ameliyat günü hemostatik kontrol KYY uygulanan 30/31 (%97) ve KYY uygulanmayan 9/10 (%90) vakada mükemmel/iyi olarak değerlendirilmiştir (Şekil). Mükemmel/iyi hemostatik sonuç elde edilen 7 ameliyatta fitusiranın farmakodinamik etkisini tersine çevirmek için ATIII konsantresi kullanılmıştır. Perioperatif olarak tedaviyle ilgili önemli bir güvenlik sorunu tespit edilmemiştir. Ameliyat sonrası tromboz yalnızca 2 katılımcıda KYY önerilerinin üzerinde doz uygulandığında meydana gelmiştir. İnhibitör durumuna bakılmaksızın KYY'ye uyulduğunda fitusiran profilaksisi sırasında büyük ameliyatlar güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir. Düşürülen AT'nin tekrar arttırılması gerekli değildir.

Şekil A) inhibitörlü katılımcılarda fitusiran profilaksisi sırasında yapılan büyük ameliyatların hemostatik sonuçları



Şekil B) inhibitörsüz katılımcılarda fitusiran profilaksisi sırasında yapılan büyük ameliyatların hemostatik sonuçları



**Anahtar Kelimeler:** Fitusiran, Cerrahi, Hemofili

## S-09

### Hemofili Gen Tedavisi Tarama Testlerinde Adenovirus Antikoru Seroprevalansı Oranları: Türkiye Hemofili Gen Tedavisi Çalışma Grubu Güncel Verileri

Kaan Kavaklı<sup>1</sup>, Nihal Karadaş<sup>1</sup>, Can Balkan<sup>1</sup>, Bülent Antmen<sup>2</sup>, İlgen Şaşmaz<sup>2</sup>, Vahap Okan<sup>3</sup>, Bülent Zülfikar<sup>4</sup>, Başak Koç<sup>4</sup>, Fahri Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>2</sup>Adana Acıbadem Hastanesi Tıp Fakültesi

<sup>3</sup>Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

**Giriş ve Amaç:** Hemofilide gen tedavisinde tarama testlerinde kullanılan Adenovirus antikoru (AAV-Ab) pozitifliği gen tedavisinden dışlanmanın en sık ve önemli nedenidir. Ülkemizde geçen yıl yaptığımız çok merkezli değerlendirmede 123 / 175 (% 70) oranda adenovirus seropozitivite oranı saptanmıştı. Bu çalışmada 2023-2024 yıllarında AAV-5 serotipiyle yapılan yeni testlerin sonuçlarıyla birlikte tekrar değerlendirme ve farklı serotiplerdeki sonuçların karşılaştırılması hedeflendi.

**Gereç ve Yöntem:** Tüm AAV-Ab testleri yurt dışındaki farklı sentral laboratuvarlarda spesifik hücresel yöntemlerle gerçekleştirildi. Kullanılan yöntemler ise hücre bazlı test idi. AAV-5-Ab testleri 16 yeni hemofili-A (HA) hastasında kullanıldı.

**Bulgular ve Sonuç:** AAV-5 antikoru bakılan güncel hastalarda 6/16 (%38) seropozitivite oranı elde edildi. Toplamda tüm hastalarda ve tüm serotiplerde elde edilen oran 129 / 191 (% 67) olarak saptandı. Sonuç olarak Ülkemizdeki Adenovirus (AAV) farklı serotiplerindeki seroprevalans oranları; AAV-6 (+) 45 / 68 (% 66), AAV-8 (+) 6 / 13 (%46), AAV-Rh74 (+) 72 / 94 (% 77), AAV-5 (+) 6 / 16 (% 38) olmak üzere Toplam(+) 129 / 191 (% 67) şeklinde elde edildi. Farklı serotiplerinde elde edilen seroprevalans oranları değerlendirildiğinde AAV-5 serotipiyle en düşük oran elde edildi. Söz konusu oran batı ülkelerinde elde edilen oranlara oldukça yakındır. Halbuki ülkemizde 5 yıl önce başlayan HA ve HB gen tedavisi taramalarında ortalama % 70 civarında seropozitivite elde edildiği için gen tedavisi adaylarının 2/3'ü sadece bu nedenle dışlanmıştı. Son yıl yapmaya başladığımız testlerde AAV-5 serotipiyle oldukça makul oranlar elde edilmesi yani sadece 1/3 hastanın gen tedavisinden elenmesi memnuniyet vericidir. Bu çalışma aynı popülasyonda farklı AAV-genom tipleriyle farklı oranda seroprevalans oranı elde edilebileceğini göstermektedir. AAV-5 serotipi kullanan hem HA hem HB gen tedavisi seçeneklerinin mevcut olması daha çok sayıda hastanın bu imkandan yararlanması şansını arttıracaktır.

Ülkemizde gen tedavisi öncesi AAV-Antikor seroprevalansı oranları

|              |     |     |      |               |
|--------------|-----|-----|------|---------------|
| Tüm Sonuçlar | 129 | 191 | %67  | Hemofili tipi |
| AAV-5        | 6   | 16  | % 38 | HA            |

|          |    |    |      |    |
|----------|----|----|------|----|
| AAV-8    | 6  | 13 | % 46 | HB |
| AAV-6    | 45 | 68 | % 66 | HA |
| AAV-Rh74 | 72 | 94 | % 77 | HB |

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili, Gen Tedavisi, Adenovirus, Adenovirus-associated virus, Seroprevalans



## 8-20 Yaş Hemofililerde Beslenme ve Fiziksel Aktivite Durumu

Fatma Sargın Altıntaş<sup>1</sup>, Melike Sezgin Evim<sup>2</sup>, Mehmet Altıntaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Translasyonel Tıp Anabilim Dalı

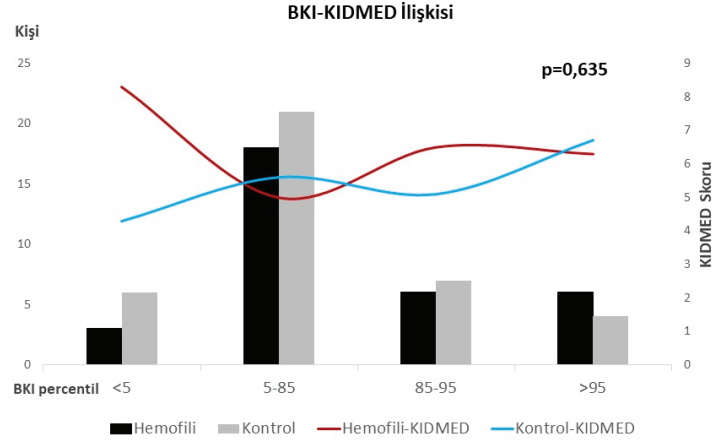
<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Hemofilinin yönetimindeki gelişmeler, hemofili hastalarının beklenen yaşam süresini sağlıklı insan popülasyonuna yaklaştırmıştır. Dolayısıyla obezite ve obeziteye bağlı komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Akdeniz diyetinin kronik hastalık riskini azalttığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; 8-20 yaş hemofili hastalarının beslenme ve fiziksel aktivite durumlarının belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'ndan takipli 8-20 yaş arasında 33 hemofilik bireyle aynı yaş aralığında 38 sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların vücut kitle indeksi (BKI) sınıflaması Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi verilerine göre yapıldı. BKI <5 percentil 'zayıf', 5-85 'normal', 85-95 'fazla kilolu' ve  $\geq 95$  olan kişiler obez olarak tanımlandı. 8-14 yaş arası katılımcılar için Fiziksel Aktivite Ölçeği çocuk formu (PAQ-C), 14-20 yaş arası katılımcılar için genç formu (PAQ-A), Akdeniz Diyet Kalitesi Ölçeği (KIDMED) ve 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları alındı. Fiziksel aktivite seviyelerini belirlemek için kullanılan PAQ puanları  $\leq 2$  puan (düşük düzey fiziksel aktivite), 2-3 puan (orta düzey), 3-5 puan (yüksek düzey) şeklinde değerlendirmeye alındı. KIDMED skoru düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırıldı. Besin tüketim kaydı BeBis 8.2 bilgisayar programı ile analiz edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS 28 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

**Bulgular ve Sonuç:** Katılımcıların BKI-KIDMED ilişkisi Şekil-1'de verilmiştir. Gruplar arasında BKI, KIDMED skoru ve BKI - KIDMED ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ). Her iki grubun beslenme alışkanlıklarının ve vücut ağırlıklarının benzer olduğunu göstermiştir.

Şekil-1: Katılımcıların BKİ ile KIDMED arasındaki ilişki



Günlük enerji ve besin ögesi alımlarının gruplara göre dağılımının verildiği Tablo-1’de, kontrol grubunun hemofili hastalarına kıyasla daha yüksek karbonhidrat, lif, C vitamini, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve fosfor alımına sahip olduğu görülmektedir. Bu besin öğelerinin yeterli alımı, genel sağlık ve hastalık yönetimi açısından önemli olup, hemofili hastalarının diyetlerinde bu öğelerin artırılması gerektiğini vurgulamaktadır. Kontrol grubunun Fiziksel Aktivite Ortalaması, hemofili grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p: 0,031) (Tablo-2). Hemofili hastalarının kas-iskelet sistemi problemleri ve kanama riskleri nedeniyle fiziksel aktivite seviyelerinin düşük olabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar, hemofili hastalarının beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının iyileştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Hemofili hastalarının diyetlerinde besin öğelerinin yeterli seviyeye çıkarılması ve fiziksel aktivite seviyelerinin artırılması önemlidir. Sağlık profesyonelleri, hemofili hastalarına yönelik özel beslenme ve fiziksel aktivite programları geliştirerek, bu bireylerin yaşam kalitesini artırmaya yardımcı olmalıdır.

| ÖZELLİKLER                           | Hasta (n:33) | Kontrol (n:38) | p                |
|--------------------------------------|--------------|----------------|------------------|
| Enerji (kcal) ( $\bar{x}\pm ss$ )    | 1887,9±464,8 | 2015,1±327,1   | 0,182            |
| Protein (g)( $\bar{x}\pm ss$ )       | 72,8±24,7    | 80,2±22,8      | 0,194            |
| Yağ (g)( $\bar{x}\pm ss$ )           | 86,4±27,4    | 82,8±23,6      | 0,554            |
| Karbonhidrat (g) ( $\bar{x}\pm ss$ ) | 200,5±61,6   | 231,4±54,3     | <b>0,028</b>     |
| Lif (g) ( $\bar{x}\pm ss$ )          | 16,9±6,3     | 21,0±7,8       | <b>0,017</b>     |
| Kolestrol (mg) ( $\bar{x}\pm ss$ )   | 417,8±223,1  | 343,6±179,8    | 0,126            |
| A vit (mcg) ( $\bar{x}\pm ss$ )      | 967,1±607,4  | 1151,3±469,1   | 0,077            |
| C vit (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )        | 92,7±69,3    | 142,7±66,6     | <b>0,003</b>     |
| E vit (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )        | 13,9±8,6     | 14,8±6,0       | 0,596            |
| K vit (mg)( min-max)                 | 6,0-722,8    | 5,0-243,8      | 0,193            |
| Tiamin (mcg)( $\bar{x}\pm ss$ )      | 0,8±0,2      | 0,9±0,2        | 0,079            |
| Riboflavin (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )   | 1,4±0,6      | 1,6±0,6        | 0,097            |
| Niasin (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )       | 25,4±10,8    | 29,9±10,9      | 0,092            |
| B6 (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )           | 1,3±0,5      | 1,5±0,5        | 0,095            |
| Folik asit (mcg)( $\bar{x}\pm ss$ )  | 253,5±99,2   | 291,3±107,4    | 0,130            |
| B12 (mcg)( $\bar{x}\pm ss$ )         | 5,7±3,2      | 5,9±3,2        | 0,741            |
| Sodyum (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )       | 3404,0±1552  | 3805,9±1242    | 0,238            |
| Potasyum (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )     | 2301,7±678,4 | 2880,6±699,7   | <b>&lt;0,001</b> |
| Kalsiyum(mg)( $\bar{x}\pm ss$ )      | 669,4±342    | 888,2±386      | <b>0,015</b>     |
| Magnezyum (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )    | 251,2±78,3   | 289,8±75,0     | <b>0,038</b>     |
| Fosfor (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )       | 1108±370,8   | 1293,3±368,4   | <b>0,040</b>     |
| Demir (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )        | 9,4±3,4      | 10,1±2,7       | 0,337            |
| Çinko (mg)( $\bar{x}\pm ss$ )        | 10,4±4,3     | 11,7±4,4       | 0,231            |

Tablo-1: Katılımcıların günlük enerji ve besin ögesi alımlarının gruplara göre dağılımı

| ÖZELLİKLER                       | Hasta (n:33) | Kontrol (n:38) | Toplam (n:71) | p     |
|----------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------|
| PAQ ortalama ( $\bar{x}\pm ss$ ) | 2,27±0,8     | 2,69±0,7       | 2,49±0,8      | 0,031 |
| (alt-üst)                        | (1,0-3,9)    | (1,0-4,5)      | (1,0-4,5)     |       |

Tablo-2: Katılımcıların PAQ skorları

### **Anahtar Kelimeler**

Akdeniz diyet kalite ölçüğü, fiziksel aktivite, hemofili

## Hemofilik Gençlerin Perspektifinden Uzatılmış Yarı Ömürlü Faktör VIII Deneyimi

Mehmet Can Uğur<sup>1</sup>, Kaan Kavaklı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Giriş:Faktör VIII'e albümin, immunglobulin Fc fragmanı veya polietilen glikol gibi moleküllerin eklenmesiyle yarı ömrünün uzatılmasına dayanan yeni ürünler son 2 yıldır ülkemizde de rutin kullanıma girmiştir. Bu ürünlerle FVIII yarı ömrü ortalama 18 saate çıkarılarak, haftalık infüzyon sayısının azaltılması veya daha yüksek çukur FVIII düzeyi elde edilmesi mümkün olmaktadır. Amaç:Bu çalışmada, uzatılmış yarı ömürlü (EHL) Faktör VIII kullanmaya başlayan hastaların kendi bakış açılarıyla yeni tedaviden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** En az 1 yıldır EHL FVIII kullanan inhibitör negatif ağır Hemofili A tanılı hastalara tarafımızca hazırlanan ‘EHL FaktörVIII Hasta Değerlendirme Anketi’, yüz yüze anket yöntemiyle uygulandı. Elde edilen veriler istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. P değeri 0,05'in altında anlamlı kabul edildi.

**Bulgular ve Sonuç:** Bulgular: Çalışmaya 16 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 27,2 idi (Aralık:18-39). Hastaların 3'ünde hedef eklem mevcuttu. Ortalama yıllık kanama sayısı 6,7'di (Aralık:1-15). Ortalama infüzyon sayısı 2,5/hafta ve ortalama FVIII dozu 4600 IU/haftaydı (Aralık:4000-6000). Hastaların 14'ü rekombinant 2'si plazma kaynaklı standart FVIII'den EHL'ye geçiş yapmıştı. Visual Analog Skala (VAS) ile hastaların ifade ettiği eklem ağrısı ortalama %55 (Aralık: %10-70) ve kullandığı standart FVIII'den memnuniyeti %67,5'di (Aralık: %50-80). Hastalar EHL FVIII'e geçtikten sonra haftalık infüzyon sayısı değişmemişti. Ortalama haftalık doz 4400 IU'ye gerilemişti (p=0,351). Yıllık kanama sayısı ortalama 1,2'ye gerilemişti (Aralık:0-3) (p=0,031). 3 hastanın da hedef eklemi gerilemişti. VAS ile ağrı puanı %26'ya gerilemiş (p=0,015) ve EHL FVIII'den memnuniyet %91,3'e çıkmıştı (p=0,01). Sonuç: Hastalar EHL FVIII'e geçtikten sonra haftalık infüzyon sayısı ve ilaç dozu değişmemesine rağmen, yıllık kanama sayısı ve ağrı şikâyeti azalmış, buna paralel olarak hasta memnuniyeti artmıştı. Ülkemizde erişkin hastalarda EHL FVIII pratiğinin; infüzyon sayısını azaltmadan çukur faktör düzeyinin artırılması ve buna bağlı olarak kanamaların azaltılarak hasta yaşam kalitesinin artırılmasını hedeflediği sonucuna varılmıştır. Bu yaklaşımın hasta perspektifinde memnuniyeti artırdığı görülmüştür. Ülkemizde aynı fiyat bandından geri ödemesi yapılması nedeniyle bu ilaçların ön planda kullanılması uygun görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** EHL FVIII, standart FVIII, Hemofili A

## Hemofili Hastalarda Yaşam Kalitesi ve Hemşirelik Yaklaşımı

Gülbahar Keskin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Hemofili hastalığı önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Kronik hastalıklardan biri olan hemofili, kalıtsal yollarla aktarılan kanama bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Hemofili, ömür boyu sürmesi ve yaşamın her evresinde bireyleri etkilemesi nedeniyle kronik hastalıklar grubunda nitelendirilmektedir.

Güncel anlamda hemofili 1920’de tanımlanmış ve 1937’de ise patogenezi belirlenmiştir. Hemofili, kanın pıhtılaşma sisteminde rol alan faktör VIII ve IX’ un kalıtsal olarak eksikliği, yokluğu veya işlevinin bozuk olması sonucu ortaya çıkan kronik komplike bir hastalık olarak tarif edilmektedir. Kanın pıhtılaşmasının yetersiz olmasının nedeni pıhtılaşma fonksiyonu için mutlak gerekli olan faktör VIII (Hemofili A) adlı proteinin kanda eksik olmasıdır. Yani hemofili hastası çocuklar doğumdan itibaren hayatları boyunca kanlarında faktör VIII adlı proteinleri eksik olarak hayatlarını sürdürürler. (Aydoğdu İ, 2015).

Hemofili tanısı klinik bulguların irdelenmesiyle konur. Hemofili teşhisi genel olarak doğumda konulur, bulaşıcılığı yoktur ve hemofili herhangi bir kanser tipi değildir. Eğer vücut pıhtılaşma faktörlerine saldıran ve onları yok eden antikorlar üretmeye başlarsa bozukluk yaşamın ilerleyen dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Sıyrık ve kesilerin uzun süre kanaması, eklem ve kaslar başta olmak üzere derin doku içi kanamalar, doğumda gelişen göbek kordonu kanamaları, adolesan dönemde uzun süren menorajiler hemofiliyi düşündürmelidir (Müftüoğlu E. 2005; Velibeyoğlu F, 2004).

Soy ağacında birden fazla hemofili olan vakalar “*familyal*”, ilk defa kendisi hemofili olan vakalar ise “*sporadik*” olarak adlandırılır. Nesilden nesile geçen ve ciddi bir kanama diatezi olan hemofili hastalığı gelişmekte olan ülkelerde özürü çocuk ve genç nüfusun önemli kısmının tedavilerinin kendi ve hemşirelik uygulamaları ile hemofili bakımının doğru yapılması açısından çok önemlidir. Hastalığın önemi ömür boyu sürmesi, kronik – komplike – multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerektirmesi ve tedavisinin masraflı olmasından kaynaklanmaktadır. (Velibeyoğlu F. 2004). Yurt dışından ithal edilerek kullanılan ilaçların pahalı olması nedeni ile uygulanacak ilaçların ve hemşirelik bakımının çok önemli bir yeri vardır. Kan ürünlerinin gerekli olması ile tedavi maliyetini arttırmaktadır. Çocuk ve gençlerde kanamalarla yaşamlarının kalitesinin düşmesine hayatlarının tehdit edilmesine veya sakat kalmasına yol açan bu hastalık bir toplum sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir (Öztürk M. ve ark. 2005).

Hemofili olan bireye, ailesine ve topluma ciddi yükler getirmektedir. Hemofili, eksik olan faktörün cinsine ve miktarına bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Vakalarda faktör VIII eksikliği mevcut ise “*hemofili A*”, faktör IX eksikliği mevcut ise “*hemofili B*” olarak adlandırılır. Hemofili hastalığının erkek popülasyondaki sıklığı 1/5000 iken, hemofili B hastalığının erkek popülasyondaki sıklığı 1/30.000 civarındadır. Hemofili olgularında kanamalar geç dönem komplikasyonlardan oluşur. Travmalardan (yaralanma, diş çekimi, sünnet vb) sonra çoğu zaman geç kanama tipinde aşırı kanamalar ortaya çıkar (Bazgal, F. 2024).

**Hemofilide Yaşam Kalitesi ve Tedavi:** Hastalıkla geçen sürecin uzun olması bireyin yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. İlk defa 1920 yılında Pigau tarafından ele alınan yaşam kalitesi kavramı, bireylerin memnuniyet veya memnuniyetsizliklerine bağlı olarak kendini iyi hissetmesi olarak değerlendirilmektedir. Başka bir deyişle yaşam kalitesi bireylerin kendilerini ne oranda iyi hissettikleriyle ilgilenen, fiziksel/patolojik niteliklerinin seviyesini, işlevlerini yerine getirirken mevcut kısıtlamalarını ve bunları yaparken hissettikleri memnuniyeti kapsayan oldukça geniş içerikli bir kavramdır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından “kişinin kendi durumunu kültürü ve değerler sistemi içindeki algılayış biçimi” olarak tanımlanan yaşam kalitesi kavramı temelde dört ana alanda ortaya çıkmaktadır (World Health Organization, 1997):

Kişisel içsel alan (değerler, inançlar, kişisel hedefler, sorunlarla başa çıkma vb)

Kişisel sosyal alan (aile yapısı, gelir durumu, iş durumu, toplumun tanıdığı olanaklar vb)

Dışsal doğal çevre alanı (hava, su kalitesi vb)

Dışsal toplumsal çevre alanı (kültürel, sosyal ve dini kurumlar, toplumsal olanaklar, okul, sağlık hizmetleri, güvenlik, ulaşım, alışveriş vb)

Sağlık alanındaki teknolojik gelişmeler kronik hastalıklar karşısında bireylere daha uzun süre yaşama şansı tanımıştır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramının bireylerin fonksiyonel durumlarıyla ilgili geniş alanları, psikolojik ve sosyal olarak iyi durumda olmalarını, sağlığı algılamalarını, hastalık ve tedavisi ile ilgili semptomları içeren hemofili, yaşamı tehdit etse de ölümcül bir hastalık olmayıp tedavisi mümkün olan ve bu alanda çok ciddi çalışmaların devam ettiği bir kan hastalığıdır. Kanama, hemofili hastasının yaşam kalitesini bozan bir durumdur.

Hemofili hastalarında kanama nasıl durdurulmalı?

Ciddi kanamalar ve travmalarda ise kanamayı önlemek amacıyla düzenli olarak pıhtılaştırıcı enjeksiyon tedavisi uygulanır. Hemofili hastalığının tedavisinde faktör konsantreleri kullanılmaktadır. Hemofili ve diğer tüm kanama-pıhtılaşma bozukluklarında hemşire bireyin hemofili tablosunu iyi bilmelidir. Kanamayı en kısa zamanda durdurmak, sekel, sakatlık ve deformite gelişmesini önlemek önemlidir.

**Hemofili Hastada Hemşirelik Yaklaşımı:** Hemşirelik bakımının ana temasını enfeksiyonlardan korunma ilkeleri ve kanama kontrolü oluşturur. Hemofili tedavisi için multidisipliner bir ekip yaklaşımı önemlidir. Hematolog, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, ortopedi ve travmatoloji uzmanı, fizyoterapist, hemşire, sosyal hizmet uzmanı bu ekipte yer almalıdır.

Hemşire destekli aile eğitimi ve evde bakım ayrıca önem taşımaktadır. Başarılı bir evde bakım için hasta ve ailesinin hastalığın tüm detaylarını içeren bir eğitim programına alınması gereklidir. Eğitilen aile üyeleri hemofili hastasının çoğu bakımını evde ve oldukça yeterli bir biçimde yapabilir. Evde erken başlatılan girişimlerle hastaneye yatmayı gerektirecek birçok durum engellenerek, oldukça pahalı ve sınırlı olan kaynakların gereksiz yere kullanımının engellenebileceği belirtilmektedir.

Eğitim, danışmanlık ve eşgüdümün dışında hemşirenin en önemli sorumluluğu, hemofili hastasının evde bakımının izlemi ve desteklenmesidir. Bu amaçla hemşire, hasta ve ailesiyle sağlık ekibinin diğer üyeleri arasında çift yönlü iletişimin kurulmasında önemli rolü vardır. Gelişebilecek



komplkasyonları hastanın hekimi ile değerlendirerek komplkasyonlara göre bakım vermelidir (Biol L. Akdemir N. 2005).

Hemofili olan bireylerde gelişen komplkasyonları “hastalığa bağlı komplkasyonlar” ve “kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen komplkasyonlar” olarak ortaya çıkabilir.

Hemşire faktör konsantrelerinin uygulanmasında hemofiliklerin tedavisinde gelişebilecek komplkasyonlar açısından da dikkatli olmak durumundadır. Faktör konsantreleri içerindeki çeşitli bileşenler nedeniyle alerjik reaksiyonlara neden olabileği göz önünde bulundurmalıdır (Türkiye Hemofili Derneği, 2024).



**Burun kanamasında yapılması gereken;** ocuk dik otururken, kanama görülen burun deliğine 10-20 dakika boyunca sıkı bir baskı veya en fazla 5 dakika boyunca burun köprüsüne bir havlu içinde buz torbası uygulayın. Burun kanamalarında tampon yapmamaları,

**Ağız içi kanamaları durumunda yapılması gereken;** ocuğun bir buz küpü emmesi işe yarayabilir; ancak genellikle ağız içindeki kanamanın hemofili tedavi merkezinde tedavi edilmesi gerekmektedir.

**Eklem kanamalarında yapılması gereken;** eklem kanamalarının en sık görüldüğü yerler diz, dirsek ve ayak bileğidir. Basit olanlar evde diğerleri eklem veya kas kanamaları, hemofili merkezinde tedavi edilmelidir. Eklemlerde hemotom gelişmiş ise sıcak değil soğuk uygulama yapmaları,

**Ciddi kafa travmaları durumunda yapılması gereken;** Hastayı bilinçsiz bırakan kafa yaralanmaları özellikle hemofili olanlar için ciddidir. Kafa içi kanamanın belirtilerine dikkat edilmeli takip altında tutulmalıdır. Baş ağrısı, uyku hali, bulantı, kusma, çift görme, şaşılık, denge kaybı, kasılma varsa hemofili takip eden doktoruna haber verilmelidir.

Hemofili ve diğer tüm kanama-pıhtılaşma bozukluklarında amaç; kanamayı en kısa zamanda durdurmak, sekel, sakatlık ve deformite gelişmesini önlemektir (Zülfikar B. 1997). Hemofili hastalığının tedavisinde faktör konsantreleri kullanılmaktadır.

Yanında mutlaka hemofili hastası olduğunu gösteren bir kart taşımaları gerektiği hakkında bilgilendirilmelidir

**Ev tedavisinde hemşireler:** hemofili hastanın yaşamını kaliteli sürdürebilmesi kendine bakabilmesi çok önemlidir. Faktör konsantreleri nasıl kullanması gerektiğini göstermek tekrarlamak tedavi merkezlerinde ve hastane dışında verilebilir. Kanama başladığında evde faktör kullanımı iyi bilmeli evde uygulamaya başlamalı, iyi beslenmek ve düzenli egzersiz hemofili tedavisinde önemlidir. (Gözüm S, 1999). Fazla kilo almak eklemelere yük binmesini getireceğinden kanamayı yükseltebilir ve ataklarını tetikleyebilir. Bu nedenle normal kilonun korunması önemlidir. Ev kazalarının da önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması çocuklar için çarpma yada düşmelerin ev içi kazaların önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması gerekir. 1997'de Genova'da yapılan toplantıda gelişmekte olan ülkelerde hemofili hastalarının bakımında karşılaşılan sorunların nedenleri ve bu ülkelerde hemofili bakımı için olanaklar ve öncelikler ele alınmış ve bazı önerilerde bulunulmuştur.

### **Sonuç ve öneriler:**

Hemşireler hasta ve ailesine faktör kullanımında dikkat edilmesi gerekenler hakkında eğitim verilmelidir,

Travmalara karşı dikkatli olmaları,

Enfeksiyon riski açısından dikkatli olmaları,

Kullandığı ilaçlar varsa bunların aksatılmaması gerektiği,

Hastanelerin acillerinde çalışan hemşirelerin hemofili hastalığı hakkında bilgi sahibi olması

Sağlık personelinin ve aileye sürekli eğitimi yapılması,

Hemofili dernekleri ile öğrenci buluşmaları sağlanması,

Bakım verenlerin eğitilmesi ve bakım merkezlerinin kurulması,

Hemofili hastalarının belirlenmesi ve kayıtlarının tutulması,

Hemofili bakımına ilişkin hastanın ve ailenin eğitilmesi,

Güvenli tedavi ürünlerinin sağlanması,

Hemofiliye ilişkin sosyal bilincin geliştirilmesi,

Hemofilin önlenmesi,

Gen tedavisi hakkında hemofili olan ailelerin bilgilendirilmesidir.

Sonuç olarak, ülkemizde 1993 yılından bu yana etkinlik gösteren Türkiye Hemofili Derneği, bu önerilerin birçoğunu yerine getiren girişimlerde bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı 2001 yılından beri hemofili hastalığını bildirim zorunlu hastalık olarak kabul etmiş, böylece tanı konulan tüm hastaların kayıt altına alınması sağlanmaya başlanmıştır.



## **Kaynakça**

1. Aydoğdu İ. Kan Hastalıkları. Sistem Matbaacılık, Ankara, 2005.
2. Birol L, Akdemir N. İç Hastalıkları Hemşireliği. Sistem Ofset, Ankara, 2005.
3. Bazgal F. Hemofili nedir? Nedenleri, Belirtileri ve Tedavi Yöntemleri. Erişim tarihi: 01.08.2024.
4. Gözüm S. Hemofilisi Olan Bireyin Evde Bakımı ve Hemşirenin Rolü. Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, Cilt: 2, Sayı: 2. 1999.
5. Müftüoğlu E. Klinik Hematoloji. Dicle Üniversitesi Yayınları, Diyarbakır, 1986.
6. Öztürk M, Zülfikar B, Sayar K, Uğurad I, Zoroğlu S, Tüzün Ü, Elemek A. Hemofilili Çocuklar ve Annelerinde Emosyonel Zorlanma. Yeni Symposium 2005; 43(4): 157-62.
7. Türkiye Hemofili Derneği, 2024.
8. Velibeyoğlu F. Dâhiliyenin Sırları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004.
9. Zülfikar B. Hemofili El Kitabı. İstanbul: Türkiye Hemofili Derneği Yayınları, I. Bölüm, 1997: 1-43.
10. World Health Organization. Control of Hemophilia: Hemophilia Care in Developing Countries, Geneva, 16-17 June 1997.

## Hemofilide Bakım Beklentileri

Seda Ardahan Sevgili<sup>1</sup>, Selmin Şenol<sup>2</sup>, Hamide Nur Çevik Özdemir<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Kütahya/Türkiye

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Afyon/Türkiye

**Giriş ve Amaç:** Hemofili, X'e bağlı resesif genetik geçişli ve yaşam boyu süren, faktörün eksikliği ya da yokluğuna bağlı olarak yaşamı tehdit edici komplikasyonlar riski olan bir kanama/pıhtılaşma bozukluğudur. Hastalığın temel tedavisi Faktörün intravenöz uygulanması olup, bu girişimde hemşirelerin yükümlülükleri bulunmaktadır. Hemofili hemşireleri, profesyonel hemşirelik rolleri doğrultusunda hemofilide tedavinin uygulanması ve etkin bakımın sürdürülmesinde sorumluluk üstlenir. İntravenöz girişimler sırasında çocuğa ve ailesine kapsamlı bakımı, şefkatli hemşirelik yaklaşımı ile sunmak hastalığa uyumu destekler. Bu destek hemofilide günlük yaşamın olağan akışında sürdürülebilmesini sağlar. Bu çalışmanın amacı, hemofili tanılı çocuk/gençler ve ailelerinin kendilerine bakım veren hemofili hemşirelerinden beklentilerini tanımlamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı tipte, karma desenli bu araştırma, hemofili tanılı çocuk/gençler ve ebeveynleri ile yürütülmüştür. Hemofili tanısı olan çocuk/gençler ve ebeveynlerinin, hemofili bakımı veren hemşirelerden beklentilerinin sorulduğu veri toplama formu, araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanmıştır. Araştırmanın verileri, Google Formlar kullanılarak toplanmıştır.

**Bulgular ve Sonuç:** Katılımcıların %45,3'ünü (n=24) hemofilik bireyler, %54,7'sini (n=33) ebeveynler oluşturmaktadır. Bakım sürecinde beklentilerinin karşılanma durumlarına yönelik olarak; hemofilik bireyler ve ebeveynlerinin %62,3'ü (n=33) hemşirelerin kendilerine kibar ve insancıl davrandıklarını, %69.8'i (n=37) tedavinin yapılması sırasında yeterince ilgi gördüklerini belirtmişlerdir. Araştırmanın nitel verileri incelendiğinde ise katılımcılar, hemşirelik hizmetlerinden bilinçli, özverili, güler yüzlü, titiz bir yaklaşım beklediklerini ve sorularına güncel bilgilerle açıklayıcı, sabırlı yanıtlar almak istediklerini belirtmişlerdir. Yanı sıra self-infüzyona yönelik eğitimlerin daha sık olmasını ve ulusal ölçekte hemofili konusunda donanımlı ve güven verici hemşireleri görmek istediklerini ifade etmişlerdir. Katılımcılar hemofili konusunda eğitimlerin daha sık sürdürülmesini, özellikle yeni tanı almış olguların uyum sürecini hızlandırıp güçlendiren aktif katımlı çalışmalar yapılmasını, yazılı ve görsel medya aracılığı ile toplumda hemofili farkındalığının artırılmasını beklediklerini ifade etmişlerdir. Hemofili tanısı almış çocuğa sahip ebeveynler ise self-infüzyon girişiminin öğretilmesi, yeni tanı alan çocuk/ebeveynlerin tecrübeli diğer üyelerle destek gruplarının oluşturularak duygusal ve sosyal baş etmede gereksinimlerine vurgu yapmışlardır. Araştırmanın yukarıdaki sonuçları doğrultusunda; hemofilide çocuk/ebeveynlerin bakım gereksinimlerine yönelik beklentilerinin karşılanmasında bakım verici rolünün yanı sıra eğitici, koordine edici, savunucu rollere dikkat çekildiği

saptanmıştır. Hemşirelerin profesyonel bakım vericilik sürecinde etkili iletişim becerilerini de kullanmaları beklenmektedir. Sonuçlar göstermektedir ki; beklentilerin karşılanması, çocuk/ebeveynlerin günlük yaşam aktivitelerinin sağlıklı ve kesintisiz şekilde devamlılığını sağlamada, yaşam kalitelerini ve hastalığa uyumlarını artırmada destekleyici olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** hemofili, çocuk, hemşire, bakım, beklenti

## Trust in AI as a Hematologist

Arzu Çırpan Kantarcıoğlu<sup>1</sup>, Melike Sezgin Evim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bursa Technical University Psychology Department

<sup>2</sup>Uludag Universtiy Medical Faculty, Pediatric Hematology Department

**Introduction and purpose:** This study aimed to compare the trust levels of mothers of children with hemophilia with their doctors and if there were artificial intelligence doctors. It also investigated the conditions that lead to trust and distrust in artificial intelligence doctors in the future.

**Materials and Methods:** Twenty mothers of hemophilia children filled out a scale of trust in doctors. They were first asked to answer this scale by thinking of their own doctors, and then they were asked to answer the same scale by asking how they would think if an artificial intelligence were their doctor. At the same time, some questions were prepared that would increase the reliability of the artificial intelligence as a doctor and could be a cause for distrust, and they answered yes or no. The mothers' age and level of education were taken as independent variables.

**Results and Conclusion:** The mothers' trust in their doctors was significantly higher than their trust in AI doctors. Although the level of trust in doctors did not change with age, it was found that the group with the least trust in AI doctors was primary school graduate mothers, followed by high school and university graduate mothers. The conditions that will increase trust in AI are privacy, accessibility, approval for use in developed countries, and affordable prices. The conditions that will damage trust in AI as a doctor are the lack of emotions, the inability to empathize with the patient, uncertainty about who will take responsibility in case of mistakes, and the possibility of patient information being seized by some companies. In conclusion, it is seen that mothers with hemophilia children feel pretty insecure about receiving health services from artificial intelligence compared to human doctors. For artificial intelligence to provide health services, it should be supported by software that includes privacy and empathy, and it should be clarified who will take responsibility in case of maltreatment.

**Keywords:** artificial intelligence, hemophilia care, mothers of hemophilia children

## Hemofili Örneğinde Sivil Toplum Kuruluşları

Selmin Şenol<sup>1</sup>, Raziye Işım<sup>2</sup>, Hamide Nur Çevik Özdemir<sup>3</sup>, Seda Ardahan Sevgili<sup>4</sup>, Ruçhan Özdemir<sup>5</sup>, Mehmet Can Uğur<sup>6</sup>, Kaan Kavaklı<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

<sup>2</sup>Ege Hemofili Derneği

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

<sup>5</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi

<sup>6</sup>İzmir Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>7</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Hemofili, hastalar için sürekli tedavi ve destek gerektiren kronik bir hastalıktır. Bu bağlamda, sivil toplum kuruluşları, hemofili hastalarının yaşam kalitesini artırmada ve toplumsal farkındalığı geliştirmede kritik bir rol oynamaktadır. Söz konusu kuruluşlar, sağlık hizmetleri, eğitim ve bilgilendirme, psikososyal destek, savunuculuk, finansal yardım ve araştırma gibi çeşitli alanlarda hemofili bireylere ve ailelerine destek vermektedir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de hemofili alanında faaliyet gösteren sivil toplum kuruluşlarının web siteleri ve sosyal medya hesapları üzerinden rollerini ve işlevlerini değerlendirmek, ayrıca diyalojik ilişki düzeylerini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmada, amaçlı örnekleme yöntemi ile belirlenen on sivil toplum kuruluşu örneklem grubunu oluşturdu. Veriler, araştırmacılar tarafından hazırlanan değerlendirme formu ile döküman incelemesi yöntemiyle toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde içerik analizi yöntemi kullanıldı. Ayrıca diyalojik ilişki ölçeği kullanılarak sivil toplum kuruluşlarının diyalojik ilişkileri değerlendirildi.

**Bulgular ve Sonuç:** Türkiye’de hemofili odaklı on dernek olduğu tespit edildi. Türkiye Hemofili Derneği, 1992 yılında Prof. Dr. A.Gündüz Gedikoğlu tarafından İstanbul’da kurulan ilk dernek olup, Prof.Dr. Bülent Zülfikar başkanlık görevini yürütmektedir. 1994 yılında Prof. Dr. Güngör Nişli öncülüğünde İzmir’de Ege Hemofili Derneği kuruldu, 1998 yılında Prof.Dr.Kaan Kavaklı başkanlık görevini üstlendi. Ege Hemofili Derneği liderliğinde 2005 yılında beş bölgesel hemofili derneğinin bir araya gelmesiyle Hemofili Dernekleri Federasyonu kurulmuştur. Hemofili Federasyonu çatısı altında farklı bölgeleri temsil eden dernekler hemofiliklere ve ailelerine hizmet vermeye devam etmektedir. Sivil toplum kuruluşlarının web sitelerinin bulunduğu ancak bazılarının güncel ve aktif olmadığı görüldü. Derneklerin tamamına yakını resmî web sayfalarında arayüz kullanım kolaylığını karşılamaktaydı. Ancak üyelere/gönüllülere yönelik enformasyon karşılamada yeterli düzeyde değildi. Derneklerin web siteleri ve sosyal medya hesapları; görsellik, erişilebilirlik, gezilebilirlik, güncellik ve görünürlük açısından değerlendirildiğinde aranan kriterleri etkin biçimde karşılayamıyordu. Dernek web sitelerinde, hastalığa ilişkin eğitim kitleri, güncel tedavi yaklaşımları, rehberler, bilgilendirici videolar gibi faydalı materyaller yer alıyordu. Analiz sonuçları, hemofili alanında ülkemizde faaliyet gösteren sivil toplum kuruluşlarının web sitelerinin ve sosyal medya hesaplarının hemofili bireylerin yaşam

standartlarını yükseltmede ve toplumsal farkındalık oluşturmada önemli bir aktör olduğunu göstermektedir. Bu platformlar, destek grupları oluşturarak ve kamuoyunu bilinçlendirerek, hemofilik bireylerin karşılaştığı zorlukların azaltılmasına katkı sağlayabilir. Sivil toplum kuruluşlarının diyalojik ilişkilerini iyileştirmek için, daha etkileşimli, geri bildirim odaklı stratejilerin platformlara entegre edilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili, Sivil toplum kuruluşları, Roller, Diyalojik ilişki

## Yapay Zekâ Temelli Pediatrik Hemofili Bakım Yönetimi: Uygulama Örneği

Hamide Nur Çevik Özdemir<sup>1</sup>, Selmin Şenol<sup>2</sup>, Seda Ardahan Sevgili<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Güncel bilişim gelişmelerinde yapay zekâ pek çok alanda olduğu gibi sağlık alanında da çıktılarının oluşturulmasında kullanılmaktadır. Yapay zekâyâ dayalı robotlar sağlık gereksinimlerine yanıt verme potansiyelini genişletmeye ve bu alandaki çıktılarını da yaşama geçirmeye başlamıştır. Sağlık alanında kronik çocuk hastalıkları, enfeksiyonlar, koruyucu önlemler gibi konularda yapay zekâ destekli çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, yapay zekâ temelli yöntemlerin kullanılmasıyla pediatrik hemofilide bir bakım planı oluşturmak ve bu planın uygulanabilirliğini ve etkinliğini değerlendirmektir. Ayrıca yapay zekâ tarafından desteklenen bir yaklaşımın nasıl kullanılabileceğini ve pediatrik hemofilideki bakım yönetiminde ne tür avantajlar sağlayabileceğini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, genetik geçiş özelliği ağırlıklı olan hemofili hastalığının bakım yönetiminde “hemşirelik bakım planı” oluşturmak üzere yapay zekâ (ChatGPT) yazılımı kullanılmıştır. Hemofili olguları doğrultusunda bakıma yönelik anahtar veri girişinin ardından konuya ilişkin ChatGPT’den alınan çıktılar hemofili bakımında deneyimli ve uzman araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir.

**Bulgular ve Sonuç:** Hemofili X’e bağlı geçişle görülen bir kanama bozukluğu olup, olgularda yaşam boyu eksik olan Faktörün (XIII, IX ) yerine konulması tedavinin temel ilkesidir. Sıklıkla karşılaşılan ağır Hemofili A ve B olgularında Faktör düzeyi <1’dir. Erken çocukluk yıllarında tanı almaya başlayan olgular güncel tedavi fırsatları doğrultusunda profilaktik Faktör tedavisi ile büyüme gelişme sürecini olağan akışta tamamlamaktadırlar. Ancak çocukluk dönemi özellikleri, aile yapısı, sosyoekonomik koşullar tedavi uyumunda belirleyicidir. Bu nedenle bakıma yönelik, bireyselleştirilmiş bakım planı tanıları, girişimleri ve değerlendirilmesi çocuk olgulardaki tedavi uyumunu destekleyen ve sorunlara çözüm üretilmesinde zaman kazandırmaktadır. Hemofili tedavi ve bakımındaki; Faktör düzeyi, inhibitör gelişme durumu, kanama riskleri, kanama odakları, sık görülen eklem içi kanamalarda ilk müdahale, faktörün uygulanması, çocuğun izlemi gibi temel konularda ChatGPT’nin bakım planı çıktıları değerlendirilmiştir. Bakıma yönelik tanılarda; çocuğun kanama riski, olası kaza durumları, önlemlerin alınması ve çocuğun iletişim ağına yer verildiği saptanmıştır. Ancak bakımın bireye özgü noktalarıyla ilgili çıktı gözlenmemiştir. Sonuç: Yapay zekâyâ dayalı bir sohbet robotu olan ChatGPT’nin bakım planı çıktılarında bazı tanılara yer verilirken, çocukların yaşına, büyüme gelişme süreci özelliklerine ve hemofili bakımının kişiye özel yaklaşımlarına değinmediği görülmektedir. ChatGPT çıktıları ilk bakışta anlamlı görünmekle birlikte, olguların bireyselleştirilmiş bakımına özgü tanı ve girişimlerindeki yetkinliği tartışmaya açıktır. Araştırmacıların yapay zekâ robotundan elde ettikleri çıktıların güvenilirliğini test etmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili, Bakım yönetimi, Yapay zeka, Pediatri

## A Multicenter, Non-Interventional Survey Study Investigating The Compliance Levels and Quality of Life of Adult Severe Hemophilia a Patients Without Inhibitors to Prophylaxis Treatment

Bülent Zülfişkar,<sup>1</sup> Prof. MD; Sayime Başak Koç Şenol,<sup>1</sup> Assoc. Prof. MD; Fahri Şahin,<sup>2</sup> Prof. MD; Ali Bülent Antmen,<sup>3</sup> Prof. MD; Vahap Okan,<sup>4</sup> Prof. MD; Ramazan Kaan Kavaklı,<sup>5</sup> Prof. MD; Canan Albayrak,<sup>6</sup> Prof. MD; Ahmet Muzaffer Demir,<sup>7</sup> Prof. MD; Mehmet Orhan Ayyıldız,<sup>8</sup> Prof. MD; Kamuran Karaman,<sup>9</sup> Prof. MD; Selin Aytaç,<sup>10</sup> Prof. MD; Mehmet Sönmez,<sup>11</sup> Prof. MD; Zühre Kaya,<sup>12</sup> Prof. MD; Musa Karakükcü,<sup>13</sup> Prof. MD; Muhlis Cem Ar,<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Istanbul University Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit, Istanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Acıbadem Adana Hospital, Pediatrics, Bone Marrow Transplantation Center (Pediatric), Adana, Türkiye

<sup>4</sup> Gaziantep University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Gaziantep, Türkiye

<sup>5</sup> Ege University Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Izmir, Türkiye

<sup>6</sup> Ondokuz Mayıs University Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Samsun, Türkiye

<sup>7</sup> Trakya University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Edirne, Türkiye

<sup>8</sup> Dicle University Medical Faculty Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Diyarbakir, Türkiye

<sup>9</sup> Van Yüzüncü Yil University Medical Faculty, Dursun Odabaş Medical Center, Department of Child Health and Diseases, Van, Türkiye

<sup>10</sup> Hacettepe University Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Division of Children Hematology, Ankara, Türkiye

<sup>11</sup> Karadeniz Technical University Medical Faculty, Farabi Hospital, Department of Internal Diseases, Trabzon, Türkiye

<sup>12</sup> Gazi University Medical University, Department of Child Health and Diseases, Ankara, Türkiye

<sup>13</sup> Erciyes University Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Kayseri, Türkiye

<sup>14</sup> Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Istanbul, Türkiye

**Keywords:** Hemophilia A, Factor VIII, preventive treatment, treatment compliance, quality of life

**Background:** Hemophilia A (HemA) is caused by mutations in the F8 gene that cause a deficiency of functional Factor VIII (FVIII), a glycoprotein cofactor required for clotting, which results in a predisposition to spontaneous or prolonged bleeding.<sup>1</sup> Residual plasma FVIII level is the most critical determinant of spontaneous bleeding, which is common in individuals with severe HemA (FVIII activity <1% of normal) but rare in patients with mild/moderate disease (FVIII activity 1%



to <40% of normal).<sup>1-3</sup> Most of the bleeding during the course of the disease occurs in the joints or muscles.<sup>4,5</sup> These bleeding episodes cause painful, progressive, and irreversible joint damage, functional movement limitations, and disabilities, which negatively affect patients' quality of life.<sup>6,7</sup>

HemA is an important public health problem in Türkiye due to the spontaneous and trauma-related bleeding episodes, permanent damage and functional losses in joints (arthrosis/joint damage), and decreased quality of life caused by continuous FVIII replacement, thus forcing patients to social withdrawal, or withdrawal from work life, and physical activities.<sup>8-11</sup> A patient who receives FVIII replacement 2-3 times a week must have >100 infusions annually.<sup>12</sup> This reveals the lifelong regular infusion/injection burden that especially severe HemA patients face. Therefore, novel treatment alternatives are expected to effectively prevent joint damage and target joint formation, better manage bleeding and acute and chronic pain, and enable patients to participate more in their daily activities (i.e., work and school attendance).<sup>13</sup>

**Aim:** This multicenter, non-interventional survey study aimed to determine the compliance and satisfaction levels of inhibitor-free adult severe hemophilia A (HemA) patients with their current prophylaxis treatments, their quality of life (QoL), perception and knowledge about gene therapy, concerns and questions, and request for gene therapy.

**Method:** Severe HemA patients ( $\geq 18$  years) who gave informed consent and received prophylaxis for at least 1 year were included. The surveys were conducted via phone; treatments/treatment changes were recorded in electronic data collection forms. Descriptive statistics were analyzed.

**Results:** The study included 141 male patients (mean age,  $33 \pm 13$  years) from 14 centers in Türkiye. The mean weight was 76 kg, the age at diagnosis was 3.7 years, and the Factor VIII levels at the time of diagnosis were 1.01; 9.9% received genetic counseling, and 36.2% had a family history. For prophylaxis, 91.5% used Factor VIII, and 8.5% used emicizumab in the last 12 months. 73% had joint bleeding (mean number of bleeding = 16.76), and 70% had a target joint. Table 1 shows the number of annual bleedings according to patients' age.

For compliance with Factor VIII treatment, patients were asked whether they administered the scheduled prophylaxis doses on prespecified timelines. Of them, 43.3% answered "always," 45.4% "often," and 11.3% "sometimes," when asked whether they applied the total prophylaxis dose, 87.9% answered "always," 9.2% "often," and 2.8% "sometimes." Table 2 summarizes the reasons for noncompliance in patients who answered the questions "often/sometimes"; Figure 1 shows the distribution of patients who fully comply with the treatment according to the number of bleedings. Moreover, 20.6% of patients with noncompliance had severe health problems (41% pain, 38% history of pain and bleeding).

When asked how their health was generally, 16.3% answered "very good," and 44% answered "good" when determining patients' satisfaction with their current treatment. The number of patients who did not feel any discomfort from their disease was 28 (20%).

The effect of HemA on QoL was examined under the headings of activity, physical limitation, sensory status, and future anxiety. Of the patients, 69.5-80.2% described their inability to perform activities such as daily activities, work/school/housework, and travel as "never" and "rarely," and

5%-8.5% as “often” and “always.” During the last 3 months, 61% of patients reported joint pain; 59.6% stated difficulty moving their arms or legs, and 48.2% stated difficulty walking. While 78.7% of the patients said they "never-rarely" got angry due to the time spent on injections in the last 3 months, 71.7% and 71% stated they "never-rarely" felt anxiety and anger, respectively, due to their illness; 93% did not feel excluded from their social circle. Of the patients, 44%, 53%, and 52% answered "sometimes, often, always" to the questions of difficulty in living a normal life in the future due to their disease, concern about further deterioration of their health condition in the future, and ability to make long-term plans, respectively.

When the treatment compliance and QoL of patients in whom the number of annual bleedings >6 (n=59) was questioned, 42.4% consistently applied the prophylaxis dose on the specified days, 91.5% consistently applied the total prophylaxis dose given, but 54.2% generally described their health as "moderate-bad-very bad." Of them, 55.9% felt "moderate-to-very" uncomfortable with hemophilia. Of these patients, 29 (49.2%) had difficulty concentrating due to pain.

Of the patients, 76.6% knew about gene therapy. The primary source of information was “doctors” (74.1%) and “associations and social media” (20.4%). When comparing gene therapy with other treatments, 41% stated “gene therapy is a more permanent treatment,” 27% stated they “will avoid taking medication,” and 31.2% stated they "have no information about it." Of the patients, 39.7% stated “gene therapy will be successful,” 50.4% stated “they did not know,” and 7.1% were “undecided.” Of the patients, 75.9% wanted to receive gene therapy, 69.5% stated the reason as "to get rid of the disease completely and lead a normal life," and 22% stated the reason as "to get rid of medicine." Patients' first treatment choice was gene therapy (75.2%) followed by emicizumab, their current treatment, and extended half-life Factor VIII.

**Conclusion:** The results showed that 30-40% of adult severe HemA patients have poor QoL. Factor VIII treatment creates serious noncompliance, and thus, patients experience bleeding and pain. Despite full compliance with the treatment, the number of bleeding episodes is high. Most patients have information about gene therapy and would prefer it due to the limitations of vascular injections and to achieve complete recovery from HemA. The rates of treatment noncompliance in Türkiye are similar to those in Europe, suggesting a need to change treatment methods for non-compliant patients.

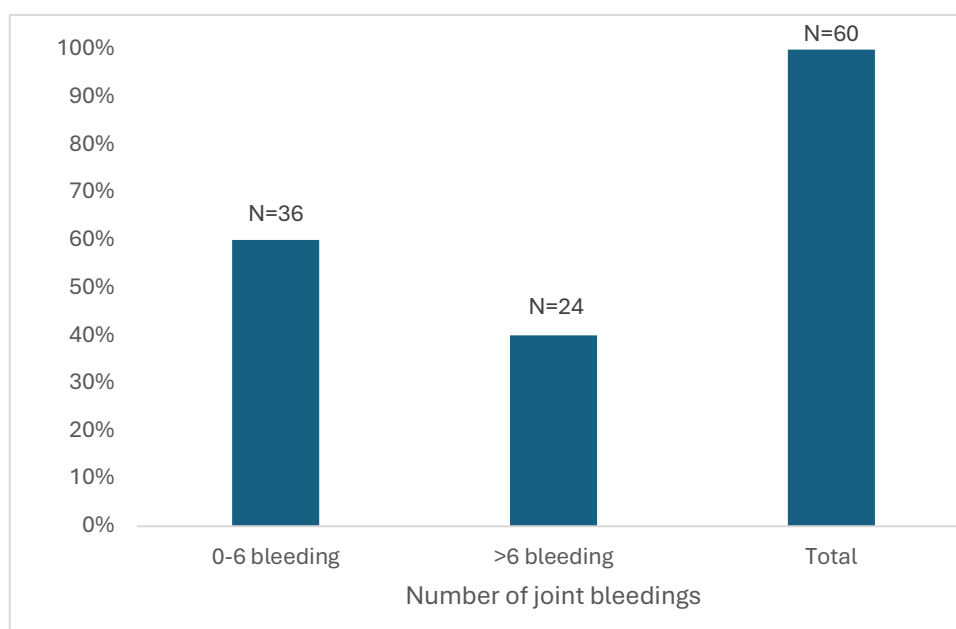
**Table 1.** The mean number of bleeding episodes according to the age range of the patients over the previous 12 months.

| Age range   | Mean Weight (kg) | Number of joint bleedings (mean) | Number of joint bleedings (median) |
|-------------|------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 18-30 years | 74.6             | 11.3                             | 4.0                                |
| 31-40 years | 78.4             | 15.1                             | 5.0                                |
| 41+ years   | 79               | 7.7                              | 3.0                                |

**Table 2.** Reasons for noncompliance of patients who answered "often" and "sometimes" to treatment compliance questions

| N= 80              | n (%)     |
|--------------------|-----------|
| Because he forgets | 28 (35.0) |

|   |           |
|---|-----------|
| Because he does not want to have a quiet day  | 21 (26.3) |
| Due to difficulty in finding vascular access  | 17 (21.3) |
| Because it is intense   | 13 (16.3) |
| Because he doesn't like giving injections or having them done   | 10 (12.5) |
| Because he has difficulty going to appointments   | 6 (7.5)   |
| Because his home is far from the hospital, or he lives in the countryside   | 6 (7.5)   |
| Because he does not want to take an extra dose of medication  | 4 (5.0)   |
| Because he did not think that drug treatment was necessary  | 3 (3.8)   |
| Due to difficulties in supplying medicine   | 3 (3.8)   |
| Because of difficulty in going to the pharmacy/hospital to buy medicines or get a prescription due to economic difficulties | 1 (1.3)   |
| Because of pain due to injections   | 1 (1.3)   |
| Because of difficulty understanding the treatment regimen   | 0 (0.0)   |
| Due to side effects experienced during hemophilia treatment   | 0 (0.0)   |



**Figure 1.** Distribution of patients who fully comply with the treatment according to the number of joint bleeding episodes.

## References

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1-158. doi:10.1111/hae.14046
2. Agosti P, Siboni SM, Scardo S, Torri A, Gualtierotti R, Peyvandi F. Minimum factor VIII levels to prevent joint bleeding in mild hemophilia A. *Blood Advances*. 2023;7(23):7209-7215. doi:10.1182/bloodadvances.2023011366
3. Castaman G, Peyvandi F, De Cristofaro R, Pollio B, Di Minno DMN. Mild and Moderate Hemophilia A: Neglected Conditions, Still with Unmet Needs. *JCM*. 2023;12(4):1368. doi:10.3390/jcm12041368
4. Knobe K, Berntorp E. Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorb*. 2011;1:51-59. doi:10.15256/joc.2011.1.2
5. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):45. doi:10.1038/s41572-021-00278-x
6. O'Hara J, Walsh S, Camp C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):84. doi:10.1186/s12955-018-0908-9
7. Soucie JM, Grosse SD, Siddiqi A -E. -A., et al. The effects of joint disease, inhibitors and other complications on health-related quality of life among males with severe haemophilia A in the United States. *Haemophilia*. 2017;23(4). doi:10.1111/hae.13275
8. Türk Hematoloji Derneği. Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Eylül 2021. Accessed September 16, 2024. <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/119/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf>
9. Türkiye Hemofili Derneği. Hemofili Nedir? Türkiye Hemofili Derneği. April 12, 2021. Accessed September 16, 2024. <https://turkhemoder.org/hemofili-nedir/>
10. Vahap Okan. Hemofilide Yaşam. Accessed September 16, 2024. <https://www.thd.org.tr/thdData/Books/547/hemofilide-yasam-vahap-okan.pdf>
11. Karaman K, Akbayram S, Garipardic M, Oner AF. Diagnostic evaluation of our patients with hemophilia A: 17-year experience. *Turk Pediatri Ars*. 2015;50(2):96-101. doi:10.5152/tpa.2015.2516
12. Cafuir L, Estrin A, Chen E, et al. Early real-world experience with emicizumab and concomitant factor VIII replacement products in adult males with Hemophilia A without inhibitors. *Journal of Medical Economics*. 2022;25(1):984-992. doi:10.1080/13696998.2022.2102779
13. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Reviews*. 2021;50:100852. doi:10.1016/j.blre.2021.100852

## Expert Opinions on Treatment Approaches, Treatment Compliance and Gene Therapy For Adult Severe Hemophilia a Patients Without Inhibitors

Bülent Zülfikar<sup>1</sup>, Sayime Başak Koç Şenol<sup>1</sup>, Fahri Şahin<sup>2</sup>, Ali Bülent Antmen<sup>3</sup>, Vahap Okan<sup>4</sup>, Ramazan Kaan Kavaklı<sup>5</sup>, Canan Albayrak<sup>6</sup>, Ahmet Muzaffer Demir<sup>7</sup>, Mehmet Orhan Ayyıldız<sup>8</sup>, Kamuran Karaman<sup>9</sup>, Selin Aytaç<sup>10</sup>, Mehmet Sönmez<sup>11</sup>, Zühre Kaya<sup>12</sup>, Musa Karakükcü<sup>13</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders, Istanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Ege University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup>Acıbadem Adana Hospital, Pediatrics, Bone Marrow Transplantation Center (Pediatric), Adana, Türkiye

<sup>4</sup>Gaziantep University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Gaziantep, Türkiye

<sup>5</sup>Ege University Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Izmir, Türkiye

<sup>6</sup>Ondokuz Mayıs University Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Samsun, Türkiye

<sup>7</sup>Trakya University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Edirne, Türkiye

<sup>7</sup>Dicle University Medical Faculty Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Diyarbakir, Türkiye

<sup>9</sup>Van Yüzüncü Yıl University Medical Faculty, Dursun Odabaş Medical Center, Department of Child Health and Diseases, Van, Türkiye

<sup>10</sup>Hacettepe University Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Division of Children Hematology, Ankara, Türkiye

<sup>11</sup>Karadeniz Technical University Medical Faculty, Farabi Hospital, Department of Internal Diseases, Trabzon, Türkiye

<sup>12</sup>Gazi University Medical University, Department of Child Health and Diseases, Ankara, Türkiye

<sup>13</sup>Erciyes University Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases, Kayseri, Türkiye

<sup>14</sup>Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Istanbul, Türkiye

**Keywords:** Hemophilia A, Factor VIII, compliance with treatment, gene therapy, expert opinion

**Background:** The recent World Federation of Hemophilia (WFH) annual global surveys indicate that the expected number of males with hemophilia worldwide is 1,125,000, the majority of whom are undiagnosed, including an estimated 418,000 males with severe hemophilia.<sup>1</sup> Constituting 80-85% of all hemophilia cases, Hemophilia A (HemA) is the most common severe bleeding disorder caused by X-linked recessive deficiency of clotting factor VIII (FVIII), 1 in every 5000 male births without ethnic predominance.<sup>2,3</sup> Since FVIII and FIX genes are prone to new mutations, spontaneous genetic variants are observed in approximately 30% of all cases.<sup>3</sup> Gene defects (i.e.,

large deletions and nonsense mutations detected during genetic analysis are estimated to contribute 40% of the risk of inhibitor formation.<sup>4</sup>

In Turkey, the administration of weekly FVIII infusions is reimbursed for bleeding prophylaxis due to HemA.<sup>5</sup> Since the half-life of FVIII products is approximately 2-3 days, sustainable levels of FVIII may not be maintained in some patients.<sup>3,6,7</sup> Recent guidelines remark that trough levels should be personalized based on patient-specific factors and PK handling of factors (>3%-5% or higher).<sup>3</sup> High treatment compliance and prevention of complications during the disease course (joint pathologies due to bleeding, acute/chronic joint pain, limited movement, etc.) are essential in achieving effective treatment.<sup>8,9</sup>

**Aim:** The study aimed to evaluate current treatment approaches for severe adult hemophilia A (HemA) patients without inhibitors from physicians' perspectives and clinical results and to obtain expert opinions on patients' compliance with their current treatments, patients' compliance problems, and physicians' approach to gene therapy.

**Method:** Faculty members from centers that follow adult HemA patients in Türkiye and are pioneers in innovative treatment practices were selected; the aim and methodology were explained to the participants; a questionnaire form was created based on their opinions/suggestions. The form was then applied to the participants as an electronic questionnaire. The questionnaire was prepared considering HemA patients who were followed by the participants and met the study criteria (adult severe HemA patients not having active inhibitors, inhibitor history, active liver disease or cancer, not having high liver function tests, and receiving regular prophylactic treatment in the last 12 months). The questions were asked to be answered considering these patients. Descriptive statistics were analyzed.

**Results:** The study included 15 faculty members with 0-35 years of experience in HemA (mean, 23.9 years). All centers worked with a multidisciplinary team for patient follow-up. The number of HemA patients followed in the centers was 2009; of them, 731 (36.4%) met the study criteria. Of the patients followed, 70 (9.6%), 386 (52.8%), and 181 (24.8%) were receiving primary, secondary, and tertiary prophylaxis, respectively. For prophylaxis, all the centers used standard half-life (SHL) factor VIII (FVIII) (319 patients), 13 used prolonged half-life (PHL) FVIII (143 patients), and 9 used plasma-derived FVIII concentrates (255 patients).

The mean number of bleedings experienced by the patients in the last 12 months was 5.3; the mean number of bleedings in those receiving treatment was 4.4. Ten (1.2%) patients had life-threatening bleeding. The mean total FVIII used was 326,163 IU for prophylaxis and 12,285 IU for bleeding control at 12 months (the mean total FVIII used per patient at 12 months: 54,054 IU). Thus, the mean total FVIII used per patient over 12 months in 731 patients was 380,217 IU.

Table 1 shows the prophylaxis regimens used by the participants; an average of 37 IU, 27 IU, and 21 IU products per kg were used for high, medium, and low-dose prophylaxis.

When the answers to the questions of satisfaction with current prophylactic treatments and the areas in which these treatments are inadequate were evaluated together, the participants stated PHL-FVIII (8.5/10 satisfaction), SHL-FVIII (7.4/10), and plasma-derived FVIII concentrates

(5.6/10) were effective for “bleeding control” and “prevention of target joint damage.” (only 3 participants used Emicizumab; thus, no analysis could be performed due to insufficient number).

The mean compliance with prophylactic treatment was stated as 71-80% by 6 participants, 50-60%, by 4 participants, and 61-70% by other 4 participants. Table 2 shows the reasons for noncompliance with prophylactic treatment.

Of the participants, 10 (71.4%) stated apart from the existing options, patients would benefit from “gene therapy,” and 4 (28.6%) said” patients would benefit from “other drugs providing hemostatic balance.” Table 3 shows participants' preferences for new treatments.

Of the participants, 12 (85.7%) stated having a “sufficient” level of knowledge, and 2 (14.3%) said having a “medium” level of knowledge about gene therapy. On the “ability level of answering patients' questions about the safety and effectiveness of gene therapy based on current clinical study results,” 6 (42.9%) participants stated, “I consider myself an expert,” 5 (35.7%) said, “I feel comfortable answering questions about clinical trials of gene therapy for hemophilia”; only 1 participant responded, “I have read some studies, but I do not feel very comfortable answering patients' questions.” The issue they most frequently worried about in gene therapy was “long-term safety and efficacy data.” Regarding the benefits of gene therapy, the most common responses were “providing bleeding control” (23.8%), “increasing the quality of life” (14.3%), “maximum adaptation to social life” (14.3%), “patients forgetting about having hemophilia and elimination of factor dependency” (14.3%).

**Conclusion:** Although all patients received prophylactic treatment and the noncompliance rate was 34%, the high rate of patients receiving secondary and tertiary prophylaxis, bleeding despite treatment, and development of joint destruction indicate that the patients did not fully benefit from standard treatments. It is extremely crucial to prevent joint destruction and target joint formation in adult severe HemA patients, to provide long-term complete bleeding control at a level that will reduce bleeding-related pain and improve patients' daily activities, work and school lives.



**Table 1.** Prophylaxis types and doses recommended by centers for adult severe hemophilia A patients without inhibitors

|  |  | <b>Number of centers<br/>n (%)</b> |                         |
|--|--|------------------------------------|-------------------------|
| <b>High dose prophylaxis [IU Factor VIII/kg every other day]</b>   |  |                                    |                         |
| 25   |  | 1 (7.1)                            |                         |
| 30   |  | 5 (35.7)                           |                         |
| 35   |  | 1 (7.1)                            |                         |
| 40   |  | 4 (28.6)                           |                         |
| 50   |  | 3 (21.4)                           |                         |
| <b>Medium dose prophylaxis [IU/Factor VIII/kg 3 days per week]</b> |  |                                    |                         |
| 20   |  | 4 (28.6)                           |                         |
| 25   |  | 3 (21.4)                           |                         |
| 30   |  | 5 (35.7)                           |                         |
| 35   |  | 1 (7.1)                            |                         |
| 40   |  | 1 (7.1)                            |                         |
| <b>Low dose prophylaxis [IU/Factor VIII/kg]</b>                    |  | <b>2 days in a week</b>            | <b>3 days in a week</b> |
| 10   |  | 1 (7.1)                            | 2 (14.3)                |
| 15   |  | 3 (21.4)                           | 4 (28.6)                |
| 20   |  | 6 (42.9)                           | 6 (42.9)                |
| 25   |  | 1 (7.1)                            | 1 (7.1)                 |
| 30   |  | 3 (21.4)                           | 1 (7.1)                 |



**Table 2.** Reasons for non-compliance to treatment in adult severe hemophilia A patients without inhibitors on prophylaxis

| <b>Reasons for non-compliance with treatment</b>  | <b>Number of centers<br/>n (%)</b> | <b>Number of patients<br/>Mean±SD<br/>Median (Q1-Q3)<br/>(Min.-Max.)</b> |
|---|------------------------------------|--|
| Because he doesn't like giving injections or having them done.  | 14 (100)                           | 30.36±15.00<br>30.00 (20.00-40.00)<br>(5.00-60.00)                       |
| Due to difficulty in finding vascular access  | 13 (92.9)                          | 21.38±13.19<br>20.00 (10.00-30.00)<br>(3.00-40.00)                       |
| Because he forgets  | 12 (85.7)                          | 16.00±11.41<br>10.00 (7.50-27.50)<br>(2.00-35.00)                        |
| Because he did not think that drug treatment was necessary  | 10 (71.4)                          | 19.20±12.33<br>20.00 (10.00-30.00)<br>(2.00-40.00)                       |
| Because of pain due to injections   | 8 (57.1)                           | 13.13±8.43<br>10.00 (7.50-17.50)<br>(5.00-30.00)                         |
| Because he has difficulty going to appointments   | 6 (42.9)                           | 18.83±16.92<br>17.50 (5.00-20.00)<br>(3.00-50.00)                        |
| Because of difficulty understanding the treatment regimen   | 5 (35.7)                           | 9.00±6.52<br>5.00 (5.00-10.00)<br>(5.00-20.00)                           |
| Due to side effects experienced during hemophilia treatment   | 2 (14.3)                           | 5.00±0.00<br>5.00 (5.00-5.00)<br>(5.00-5.00)                             |
| Because of difficulty in going to the pharmacy/hospital to buy medicines or get a prescription due to economic difficulties | 2 (14.3)                           | 15.00±7.07<br>15.00 (10.00-20.00)<br>(10.00-20.00)                       |
| Due to difficulties in supplying medicine   | 1 (7.1)                            | 10.00±0.00<br>10.00 (10.00-10.00)<br>(10.00-10.00)                       |

**Table 3.** Faculty members' preferences regarding new treatments for hemophilia A

| <b>New treatment option choice offered in the treatment of patients with severe hemophilia A without inhibitors</b> | <b>Number of centers<br/>n (%)</b> |
|---|------------------------------------|
| <b>Extended half-life Factor VIII concentrates</b>  | <b>8 (57.1)</b>                    |
| first choice  | 4 (50.0)                           |
| second choice   | 4 (50.0)                           |
| <b>Emicizumab</b>   | <b>8 (57.1)</b>                    |
| first choice  | 3 (37.5)                           |
| second choice   | 5 (62.5)                           |
| <b>Gene therapy</b>   | <b>8 (57.1)</b>                    |
| first choice  | 6 (75.0)                           |
| second choice   | 2 (25.0)                           |
| <b>Other drugs that provide hemostatic balance</b>  | <b>3 (21.4)</b>                    |
| first choice  | 1 (33.3)                           |
| second choice   | 2 (66.7)                           |
| <b>I want to continue with the current treatment option</b>   | <b>1 (7.1)</b>                     |
| second choice   | 1 (100.0)                          |

## **References**

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540. doi:10.7326/M19-1208
2. Witmer C, Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Therapeutic Advances in Hematology.* 2013;4(1):59-72. doi:10.1177/2040620712464509
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(S6):1-158. doi:10.1111/hae.14046
4. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet.* 2016;388(10040):187-197. doi:10.1016/S0140-6736(15)01123-X
5. SGK SUT EK-4/F. anti hemofilik faktör 8 etkin maddesi. İlacabak - İLAÇ REHBERİNİZ. Accessed September 15, 2024. <http://www.ilacabak.com/etkengoster.php?Id=442>
6. Aksu T, Koşan V, Kaya Z, et al. Kalıtsal Faktör VIII Eksikliği Hastalarında Rekombinan FVIII'in Farmakokinetik Verileri. *Turkish Journal of Pediatric Disease.* Published online September 16, 2020:1-5. doi:10.12956/tchd.758910
7. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Reviews.* 2021;50:100852. doi:10.1016/j.blre.2021.100852
8. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2021;19(9):2112-2121. doi:10.1111/jth.15444
9. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2008;140(4):378-384. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06949.x

## Evaluating Prophylaxis in von Willebrand Disease: Outcomes and Efficacy in Severe Cases

Başak Koç<sup>1</sup>, Bülent Zülfikar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit

**Introduction:** While von Willebrand disease (VWD) is typically a mild condition, a subset of patients suffers from frequent bleeding episodes. Unlike severe hemophilia, where prophylaxis is widely recognized as the standard treatment, its use in VWD is less common. Most patients with type 1 VWD can be effectively managed with on-demand desmopressin and tranexamic acid. However, in cases of more severe disease, particularly in type 3 VWD, challenges such as joint bleeds, nosebleeds, heavy menstrual bleeding, and gastrointestinal bleeding often require treatment with von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate. For individuals with more severe forms of the condition, prophylaxis with VWF concentrate should now be considered the standard of care. This study presents the outcomes of von Willebrand patients who were followed under prophylaxis.

**Material-Method:** A total of 154 von Willebrand patients' records registered at the Istanbul University Oncology Institute's Hereditary Bleeding Disorders Center were reviewed. Thirteen patients undergoing prophylaxis were included in the study. Data on the patients' age at diagnosis, bleeding episodes before and after prophylaxis, reasons for starting prophylaxis, as well as the dosage and frequency of prophylaxis, were recorded.

**Results:** The median age was 22 years and the median age at diagnosis was 11 years (range:6 months-25 years). 8 of the patients were male and 5 were female. Patient characteristics are detailed in Table 1. In four patients (#2,3,6,10) with heavy menstrual bleeding (HMB) as the reason for prophylaxis, HMB could not be managed solely with tranexamic acid, hormonal therapy and menstrual prophylaxis, and three patients required erythrocyte transfusions. Following the initiation of the routine prophylaxis program, menstrual bleeding was effectively controlled.

|   | Type | Bleeding phenotype                      | prophylaxis indication       | ABR (before prophylaxis) | ABR (after prophylaxis) |
|---|------|---|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1 | 1    | Epistaxis, Gingivorrhagia               | severe bleeding intervention | 3                        | 0                       |
| 2 | 1    | Menorrhagia                             | Menorrhagia                  | --                       | --                      |
| 3 | 1    | Menorrhagia                             | Menorrhagia                  | --                       | --                      |
| 4 | 1    | Epistaxis, Gingivorrhagia               | Epistaxis                    | 7                        | 0                       |
| 5 | 2    | Hemarthrosis                            | Hemarthrosis                 | 3                        | 0                       |
| 6 | 2    | Menorrhagia                             | Menorrhagia                  | --                       | --                      |
| 7 | 3    | Epistaxis, Gingivorrhagia, Hemarthrosis | Hemarthrosis                 | 5                        | 0                       |

|    |   |   |              |    |    |
|----|---|---|--------------|----|----|
| 8  | 3 | Epistaxis,<br>Gingivorrhagia,<br>Hemarthrosis | Hemarthrosis | 4  | 0  |
| 9  | 3 | Menorrhagia,<br>Hemarthrosis                  | Hemarthrosis | 9  | 2  |
| 10 | 3 | Epistaxis, Menorrhagia                        | Menorrhagia  | -- | -- |
| 11 | 3 | Epistaxis, GI bleeding,<br>Hemarthrosis       | Hemarthrosis | 5  | 1  |
| 12 | 3 | Epistaxis,<br>Gingivorrhagia,<br>Hemarthrosis | Hemarthrosis | 12 | 0  |
| 13 | 3 | Epistaxis,<br>Gingivorrhagia                  | Epistaxis    | 5  | 0  |

**Conclusion:** Prophylaxis an effective and well-tolerated therapy used to prevent recurrent bleeding episodes in patients with severe and symptomatic VWD and seems to reduce the risk of spontaneous bleeding, epistaxis, and hospitalizations. Although there is no standard prophylaxis for von Willebrand disease as there is for hemophilia, patients should be individually assessed and prophylaxis should be initiated when necessary.

Although there have been significant advances in diagnosing and managing von Willebrand disease (VWD) over the past thirty years, challenges remain in achieving timely and accurate diagnosis and effective treatment for all patients. Unlike the extensive range of new therapies available for hemophilia, changes in the treatment landscape for VWD have been limited. However, the oversight of this patient group is now being addressed, with several new therapies currently under development. Since factor concentrates are still the best option, patients with severe bleeding phenotypes of VWD benefit from long-term prophylaxis using VWF concentrate. Standardizing and validating the bleeding score, along with using it to assess patients' bleeding tendencies, will likely help tailor individual treatment plans.

#### References:

- 1- El Alayli A, Brignardello Petersen R, Husainat NM, et al. Outcomes of long-term vonWillebrand factor prophylaxis use in vonWillebrand disease: A systematic literature review. *Haemophilia*. 2022;28:373–387.
- 2- Du P, Morgan G, Brighton S, Sun SX. Disease burden in patients with von Willebrand disease potentially eligible for prophylaxis: post hoc analysis of a European cross-sectional study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022;28; 10760296221130334.
- 3- Rugeri L, Harroche A, Repessé Y, Desprez D, Petesch BP, Chamouni P, d'Oiron R. Effectiveness of long-term prophylaxis using pdFVIII/VWF concentrate in patients with inherited von Willebrand disease. *European Journal of Haematology*. 2022;109:109-117.
- 4- James P, Leebeek F, Casari C, Lillicrap D. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease in 2024 and beyond. *Haemophilia*. 2024;30(Suppl. 3):103–111.
- 5- Saccullo G, Makris M. Prophylaxis in von Willebrand disease: coming of age?. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016;42:98-506)

## Prophylactic Treatment Experience of Haemophilia Patients In Azerbaijan

Gunel Alizade<sup>1</sup>, Elmira Gadimova<sup>1</sup>, Hikmet Ibrahimli<sup>2</sup>, Natella Yusifova<sup>1</sup>, Mehpara Kazimova<sup>1</sup>,  
Giyas Huseynov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev.

<sup>2</sup>The State Agency on Mandatory Health Insurance.

**Introduction and purpose:** Care for patients with haemophilia at the state level in the Republic of Azerbaijan is based on world best practices and it lets to plan a model of prophylactic treatment of haemophilia in the country and implement it with relatively economically viable options. For this, it is necessary to study the clinical problems associated with the organization of preventive treatment. Substantiation of recommendations on implementation of prophylactic treatment model of haemophilia in Azerbaijan.

**Materials and Methods:** After obtaining the complex characteristics of 625 patients living in Baku city , there were selected patients among them for testing a prophylactic treatment model. 52 patients from the contingent under our observation living in Baku city have severe haemophilia A and 40 have moderate haemophilia A. The available protocols have been applied to these patients by means of selecting method. According to the Malmo protocol F VIII have been applied to patients with A three time in a week at a dose of 25-40 BV / kg. Patients from the control group having the same age and gender (52 patients with severe haemophilia, 40 patients with moderate haemophilia ) were treated on demand. Observation of patients in both groups during 365 days was provided, all hemorrhagic cases were registered and analyzed.

**Results and Conclusion:** Prophylactic treatment reduced the risk of target organs in patients with a diagnosis of severe and moderate haemophilia by 2.2 and 1.9 times, the probability of severe bleeding by 2.1 and 4.0 times, and the limitation of bleeding-related activity by 1.4 times compared to treatment on demand. 9.0 times, reduces daily pain syndrome 1.7 times . As a result of prophylactic treatment, the quality of life of patients improves, the positive results increase, especially physical, positional, social and emotional functionality. The effectiveness of prophylactic treatment decreases depending on age. It should be noted that complications and consequences in the background of on demand treatment depend on age, the risk of hemorrhage increases with age. As the duration of haemophilia is proportional to the frequency of its complications, starting the prophylactic treatment at the stage when patients are first diagnosed is recommended.

**Keywords:** haemophilia, bleeding, prophylaxis.

## **Safety and Efficacy of The Fitusiran Revised Antithrombin-Based Dose Regimen (AT-DR) In People With Haemophilia (Pwh) A or B, With or Without Inhibitors (ATLAS-OLE)**

Bulent Antmen<sup>1</sup>, Guy Young<sup>2</sup>, Kaan Kavakli<sup>3</sup>, Robert Klamroth<sup>4</sup>, Tadashi Matsushita<sup>5</sup>, Flora Peyvandi<sup>6</sup>, Steven W. Pipe<sup>7</sup>, Savita Rangarajan<sup>8</sup>, Ming-Ching Shen<sup>9</sup>, Alok Srivastava<sup>10</sup>, Jing Sun<sup>11</sup>, Huyen Tran<sup>12</sup>, Chur-Woo You<sup>13</sup>, Bulent Zulfikar<sup>14</sup>, Laurel A. Menapace<sup>15</sup>, Chuanwu Zhang<sup>16</sup>, Marja Puurunen<sup>15</sup>, Marek Demissie<sup>15</sup>, Gili Kenet<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Hematology/Oncology and Bone Marrow Transplantation Unit, Faculty of Medicine, Acibadem University, Adana Hospital, Adana, Turkey

<sup>2</sup>Hemostasis and Thrombosis Center, Cancer and Blood Disease Institute, Children's Hospital Los Angeles, University of Southern California, Los Angeles, CA 90027, USA

<sup>3</sup>Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ege University Faculty of Medicine Children's Hospital, Izmir, Turkey

<sup>4</sup>Department for Internal Medicine and Vascular Medicine, Haemophilia Treatment Centre, Vivantes Hospital im Friedrichshain, Berlin, Germany

<sup>5</sup>Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

<sup>6</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Milan, Italy; Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

<sup>7</sup>Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI

<sup>8</sup>Advanced Centre for Oncology, Haematology & Rare Diseases, KJ Somaiya Super Specialty Hospital, Mumbai, India; Advanced Centre for Oncology, Haematology & Rare Diseases Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

<sup>9</sup>Department of Internal Medicine, Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan; Department of Laboratory Medicine and Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

<sup>10</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, India; Centre for Stem Cell Research, inStem, Vellore, India

<sup>11</sup>Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China

<sup>12</sup>Ronald Sawers Hemophilia Treatment Center, The Alfred, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

<sup>13</sup>Department of Pediatrics, Eulji University School of Medicine, Seoul, South Korea

<sup>14</sup>Division of Pediatric Hematology-Oncology, Istanbul University Oncology Institute, Istanbul, Turkey

<sup>15</sup>Sanofi, Cambridge, MA, USA

<sup>16</sup>Sanofi, Waltham, MA, USA

<sup>17</sup>The National Hemophilia Centre, The Amalia Biron Thrombosis Research Institute, Sheba Medical Centre, Ramat Gan, Israel

**Introduction and purpose:** Fitusiran, a subcutaneous (SC) investigational siRNA therapeutic, lowers antithrombin (AT) to increase thrombin generation and rebalance haemostasis in people with haemophilia (PwH) A or B, regardless of inhibitor status. We report interim safety and efficacy of fitusiran antithrombin-based dose regimen (AT-DR) in a Phase 3 open-label extension study (ATLAS-OLE; NCT03754790).

**Materials and Methods:** Males aged  $\geq 12$  years with severe haemophilia A or B, with or without inhibitors, who completed a fitusiran Phase 3 study were enrolled. The original 80mg SC monthly (QM) dose regimen [ODR] was adjusted to AT-DR, targeting AT activity levels 15–35% to mitigate adverse events (AEs). Participants received fitusiran prophylaxis 50mg or 20mg every other month (Q2M) or QM. Doses were individually adjusted to achieve target AT activity. Safety was compared with ODR across all fitusiran studies, and efficacy was compared with control groups in parent studies.

**Results and Conclusion:** Overall, 227 participants were enrolled. Mean (SD) AT level was 23.5 (4.6) on AT-DR. 78% of participants were on Q2M regimens; 38% required zero and 56% required one dose adjustment to achieve AT 15–35%. Safety analyses included all participants exposed to fitusiran (n=270, ODR; n=286, AT-DR). For ODR, total patient (pt)-years of exposure was 306.8 ( $\geq 12$  months exposure n=101). For AT-DR, total pt-years of exposure was 486.0 ( $\geq 12$  months exposure; n=238). The exposure-adjusted incidence rate of AEs was substantially reduced on AT-DR: thrombotic events (TE) (ODR 2.28 vs AT-DR 0.82/100 pt-years), alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase  $>3x$ ULN (ODR 16.62 vs AT-DR 2.26/100 pt-years), and cholecystitis/cholelithiasis (ODR 14.67 vs 2.26/100 pt-years). All TE had significant contributing risk factors. Median annualized bleeding rate (IQR) was 3.7 (0.0;7.5); 1.9 (0.0;5.6) in PwH with inhibitors and 3.8 (0.0;11.2) in PwH without inhibitors. Superior bleed control was demonstrated vs on-demand clotting factor concentrates (CFC)/bypassing agents (BPA) in PwH with or without inhibitors (73% and 71% reductions,  $p < 0.0006$ , 0.0001, respectively). Bleed rate was reduced by 70% vs BPA prophylaxis ( $p = 0.0002$ ) and was comparable with CFC prophylaxis ( $p = 0.6$ ). In this study, fitusiran AT-DR targeting AT levels of 15–35% improved safety profile substantially versus ODR and maintained bleed protection in PwH A or B, with or without inhibitors, with most on a Q2M regimen.

**Keywords:** Fitusiran, Haemophilia, Antithrombin-based dose regimen



## Assessing the Impact of Factor IX Pharmacokinetics on Hemophilia B: A Comparative Study of Measurement Methods

Başak Koç<sup>1</sup>, A. Fatih Aydın<sup>2</sup>, Güven Günver<sup>3</sup>, Bülent Zülfiyar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University Oncology Institute, Hereditary Bleeding Disorders Unit

<sup>2</sup>Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Medical Biochemistry

<sup>3</sup>Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Department of Biostatistics

**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 always reflect clinical outcome. The aim of the study is to investigate PK data and its reflection on clinical results, since the amount of FIX transferred to the extravascular area is not known.

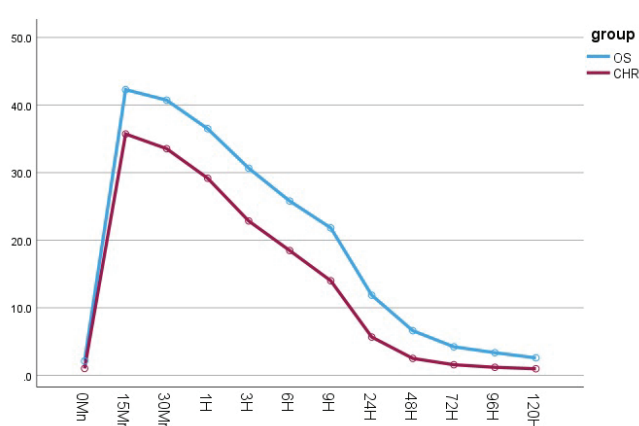
**Material-Methods:** Fifteen HB patients were evaluated. Their demographics, prophylaxis and annual bleeding rate (ABR) were recorded. To measure PK, after 72-96 hours wash-out period blood samples were taken before infusion and at 15 and 30 min and 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72, 96 and 120 hours and FIX activities were measured using both one-stage and chromogenic assays. FIX was given at the dose of 50±10IU/kg.

**Results:** Median age was 19 years (range:2-49). Twelve had severe HB, 3 had moderately severe HB. Median ABR was 0 (range:0-4). The patients were on prophylaxis, except for one who was on demand treatment; PK was performed before total hip arthroplasty in this patient. In 3 pediatric HB patients one sample had clot and could not be measured. Six patients were using recombinant FIX and 9 were plasma derived FIX. PK results were given at Figure 1. There was a significant difference between the one-stage and chromogenic assays in the PK results. When 12 years of age was taken as the cut-off, there was a significant difference between the one-stage and chromogenic assays in those ≤12 years old (n=4, p<0.001), while there was no significant difference in those > 12 years old (n=11, p=0.051). A similar result was obtained when the cut-off was set at 18 years of age. There was a significant difference between the two methods in the PK results for recombinant factor IX (p<0.001), while no significant difference was found for plasma-derived factor IX (p=0.065).

**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. Studies of FIX

concentrates showed clearly 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 all patients had >1% FIX activity on day 5 with the one-stage assay, in the chromogenic assay this value was  $\leq 1$  for 11 patients, and their median ABR was 1 (range: 0-3). After these results, one patient's prophylactic regimen was changed and he had no bleeding after dose frequency changing.

Figure 1: PK results: OS vs CHR (p=0.004)



## 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.

## Assessment of Azerbaijan Model of Treatment of Hemophilia According to Demand

Mehpara Kazimova<sup>1</sup>, Elmira Gadimova<sup>1</sup>, Natella Yusifova<sup>1</sup>, Gunel Alizada<sup>1</sup>, Hikmat İbrahimli<sup>1</sup>, Giyas Huseynov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev

**Introduction and purpose:** Assessment of the Azerbaijan model of treatment of the disease according to the demand allows planning of resource provision. The justified and characterized criteria of the medical provision of hemophilia patients play a major role in the management of health care, allowing to evaluate the effectiveness of the measures for the implementation of the State Program on hemophilia.

**Materials and Methods:** Patients diagnosed with hemophilia confirmed as the observation unit were taken in the study. The most important criterion for the effectiveness of treatment with the diagnosis of hemophilia is the lethality rate of patients and the average age of the deceased patients. In 2011 - 2015, the lethality rate among patients registered with a diagnosis of hemophilia was respectively  $0.15 \pm 0.11$ ;  $0.29 \pm 0.14$ ;  $0.35 \pm 0.15$ ;  $0.27 \pm 0.14$  and  $0.30 \pm 0.14$  %. The difference of indicators is not statistically honest ( $p > 0.05$ ). The average lethality rate was 0.27%. The average age of the deceased patients with hemophilia was 45.5 years, the minimum age was 23, and the maximum age was 68 years. Half of the deceased were younger than 48 years old. Division of the deceased by age: 23 – 32 years – 6 persons (31,6%) 33 – 42 years – 2 persons (10,5%) 43 – 52 years – 2 persons (10,5%) 53 – 62 years – 6 persons (31,6%) 63 – 72 years – 3 persons (15,8%). Taking into consideration that the average life expectancy in Azerbaijan is more than 70 years, the premature death of patients diagnosed with hemophilia is obvious. In this regard, the treatment of patients diagnosed with hemophilia and the prevention of its complications are not satisfactory.

**Results and Conclusion:** There is 1.5 bleeding episode per patient in a year. Most of the bleeding episodes (34.2 %) are due to hemorrhage into the joints. The most important criterion for the effectiveness of treatment of hemophilia according to the demand is the signs characterizing the length of life of patients. The average annual lethality rate is 0.27 %, the average age of the deceased is 45.5 years. Therefore, the model of treatment of hemophilia according to the current demand is not satisfactory.

**Keywords:** hemophilia, treatment according to demand, prophylaxis

## **Inhibitor risk of plasma-derived von willebrand factor containing factor VIII concentrates in previously untreated patients with hemophilia A**

Ayşegül Ünüvar<sup>1</sup>, Buse Günyel<sup>1</sup>, Serap Karaman<sup>1</sup>

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

**Introduction and Aim:** Although there have been many important developments in hemophilia treatment in recent years, inhibitor development still remains one of the most serious and feared complications. Since externally administered factor VIII/IX will be ineffective in the presence of inhibitors, achieving hemostasis may not always be sufficient. The hemophilia patient's physical condition, health-related quality of life, risk of morbidity and mortality may be seriously and negatively affected with the development of inhibitors, and the cost of treatment will increase significantly. The underlying mechanisms are not yet fully understood, and the complex etiology between both genetic and environmental risk factors may have important roles. The development of FVIII inhibitors occurs in about one-third of previously untreated patients (PUPs) with severe haemophilia A, mainly depends on inhibitor risk factors. PUPs are at greatest risk of inhibitor development within the first 50 exposure days according to the last references. Despite the strong FVIII-related genetic influences on inhibitor formation, the most controversial environmental risk factor for inhibitor development involves the type of FVIII concentrate for PUPs. After more than 20 years, the question of whether the use of recombinant FVIII concentrates leads to a higher inhibitor incidence than the lower purity concentrates remains largely unresolved. The first randomized trial-SIPPET study on this unresolved question included 251 previously untreated or minimally treated patients with severe haemophilia A treated with either a single pd-FVIII containing VWF or a recombinant FVIII (rFVIII). The results showed an 87% higher rate of inhibitor development for rFVIII than pdFVIII during the first 50 exposure days of treatment. In addition, the plasma-derived FVIII concentrates have been reported to have a lower incidence of inhibitor development than recombinant products in PUPs from Germany and France, also.

In this study, our aim was to determine the rate of inhibitor development and the most important inhibitor risk factors in our PUPs.

**Materials and Methods:** The treatment records of 57 patients with hemophilia A (PwHA) who were regularly followed-up in our Unit after 2000 were evaluated, retrospectively. According to the our treatment policy, we usually start with pd-VWF/FVIII for our PUPS after discussing with the family and getting the signed consent of the parents. We change this concentrate to the last generation recombinant FVIII products after 200 exposure days. In addition, some PUPs have used recombinant FVIII products or very rarely high-purity pd-FVIII (one specific product) in this period.

**Results:** High-titer FVIII inhibitors were detected in 4 children (3 severe patients with hemophilia A, one moderate type) of 57 PwHA (12 mild, 12 moderate, 33 severe hemophilia A). Inhibitors developed in one patient with severe hemophilia treated with high purity pd-FVIII (one specific product) without additional inhibitor risk factors, one patient with severe hemophilia treated with second generation recombinant FVIII (this child had been admitted with severe and huge hematoma after falling down at the first diagnosis of hemophilia). Unfortunately, the other two patients were patients in whom we had to do factor concentrate changes during their surgeries (one with compartment syndrome, one with circumcision at the other hospital) pd-VWF/FVIII was changed to high purity pd-FVIII concentrate (the same product of the first patient, this product was the only available product at that time) due to the sudden shortage of the pd-VWF/FVIII product at that time period in our country about 20 years ago. Three of them received ITI with pd-VWF/FVIII (50 IU/kg/dose, three times in a week; two (first patient and patient with moderate type after circumcision) with complete success, one with compartment syndrome history refused ITI at the 3rd month of ITI). Activated prothrombin complex concentrate prophylaxis was started immediately for this patient, and he has not developed any significant bleeding with prophylactic therapy, fortunately. The last patient is on Emicizumab prophylaxis, he has been followed-up at the other center.

We have not detected FVIII inhibitor in the other PUPs treated with pd-VWF/FVIII in the last 25 years.

**Conclusion:** In conclusion, the usage of plasma-derived von Willebrand factor containing FVIII products may protect the PUPs with severe hemophilia A from inhibitor development. The factor change during surgery or the usage of high purity pd-FVIII appeared to be associated with inhibitor development.

## **References**

1. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia*. 2003;9:418–435.
2. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al. FVIII-LFB and Recombinant FVIII study groups. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006;107:46–51.
3. Ettingshausen CE, Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia*. 2006;12 (Suppl 6):102-106.
4. Unuvar A, Kavakli K, Baytan B, Kazanci E, Sayli T, Oren H, Celkan T, Gursel T. Low-dose immune tolerance induction for paediatric haemophilia patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: 315-22.

5. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1256–1265.
6. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, Garagiola I, Tagliaferri A, Santagostino E. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2012;10:781–790.
7. Franchini M, Coppola A, Rocino A, et al; Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: A 2013 update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:752–766.
8. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, Morfini M; ; Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) Working Group. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: A 2013 update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(7):752-766.
9. Marcucci M, Mancuso ME, Santagostino E, et al. Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A: A patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2015;113:958–967.
10. Bardi E, Astermark J. Genetic risk factors for inhibitors in haemophilia A. *Eur J Haematol.* 2015;94:7-10.
11. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of FVIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374:2054–2064.
12. Peyvandi F, Mannucci PM, Palla R, Rosendaal FR. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. *Haemophilia.* 2017;23:353–361.
13. Brackmann HH, White II GC, Berntorp E, Andersen T, Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia.* 2018;24(Suppl. 3):3–14.
14. Peyvandi F, Miri S, Garagiola I. Immune responses to plasma-derived versus recombinant FVIII products. *Front Immunol.* 2021;11:591878. doi: 10.3389/fimmu.2020.591878.
15. Pratt KP, Arruda VR, Lacroix-Desmazes S. Inhibitors-Recent insights. *Haemophilia.* 2021;27(Suppl. 3):28–36.
16. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Gatt A, Hollingsworth R, Lambert T, Kaczmarek R, Bettel A, Samji N, Rivard GE, Carcao M, Iorio A, Makris M; EUHASS and CHES participants. Inhibitor development according to concentrate in severe hemophilia: reporting on 1392 Previously Untreated Patients from Europe and Canada. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(8):102265. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102265.
17. Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *J Thromb Haemost.* 2024 Sep;22(9):2629-2652.



INTERNATIONAL  
HEMOPHILIA CONGRESS  
OF TÜRKİYE



1992  
**THD**  
TÜRKİYE HEMOFİLİ DERNEĞİ  
THE HEMOPHILIA SOCIETY OF TÜRKİYE



2005  
FEDERATION OF HEMOPHILIA

# POSTER PRESENTATIONS



## Evaluation of Quality of Life and Problems of Access to Healthcare Services in Patients with Hemophilia

Caner Dadak<sup>1</sup>, Volkan Albayrak<sup>2</sup>, Can Artuc<sup>2</sup>, Busra Aysu Delibas<sup>2</sup>, Yunus Emre Ozen<sup>2</sup>, Fatma Burcu Doganc<sup>3</sup>, Ahmet Topuzoğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>The Hemophilia Society of Turkiye

<sup>2</sup>Marmara University School of Medicine

<sup>3</sup>Marmara University School of Medicine, Department of Public Health

**Introduction and purpose:** Hemophilia is an inherited bleeding disorder that develops as a result of factor VIII, IX or XI deficiency. A comprehensive treatment has a great importance for people with hemophilia (PWH). The main purpose of this study is to evaluate the quality of life and access to healthcare services in PWH. Among the specific objectives of this research; To evaluate the quality of life in people with hemophilia with an objective scale, to examine the relationship between the quality of life of PWH and their access to healthcare services.

**Materials and Methods:** The research is a cross-sectional study. The population of the study is the PWH registered to the Hemophilia Society of Turkiye. A questionnaire consisting of 61 questions was applied to the PWH and the data were collected. The data obtained were analysed with SPSS and JAMOVI, and the values with  $p < 0.05$  were accepted as significant. In the analysis, cross-table, Chi-Square test or Fisher's Chi-Square test for categorical variables; also t-test for non-normally distributed metrics where the distribution is normal; Mann Whitney U, Kruskal-Wallis tests were used when the ANOVA distribution was not normal.

**Results and Conclusion:** The majority of the PWH (72.4%;  $n=42$ ) stated that they didn't need psychological support, while 27.6% ( $n=16$ ) of them stated that they needed support. Statistically significant differences were found between the place of residence and the adaptation to the changes that should occur in the lives of the PWH due to their illness ( $p=0.035$ ), between the current health status evaluations of the respondents and their need for psychological support ( $p=0.01$ ), between the current health status evaluations of the participants and the presence of current pain ( $p=0.001$ ), between the adaptation to the changes in the life of PWH due to their illness and the need for psychological support ( $p=0.013$ ). While it was evaluated that the PWH living in the cities and districts were generally good at adapting to changes, it was seen that the PWH living in the villages had difficulty in adapting. It was observed that the need for psychological support increased gradually as the health status of the PWH deteriorated.

**Keywords:** hemophilia, psychological support, quality of life.



## Subperiosteal Implant Application in A Patient with Glanzmann Thrombasthenia

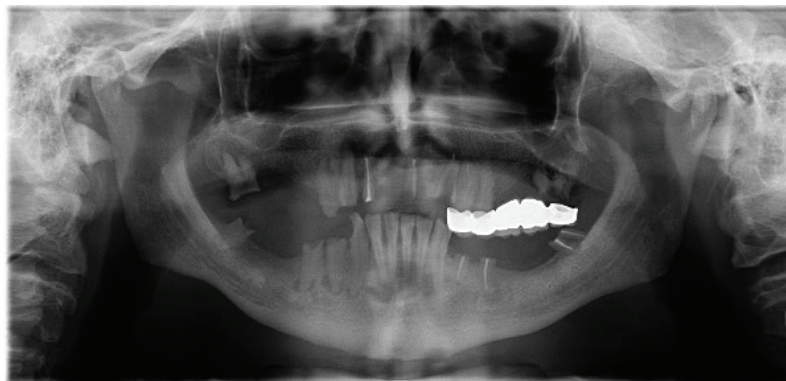
Betül Gedik Tarhan<sup>1</sup>, Mustafa Mert Açıköz<sup>1</sup>, Gülsüm Ak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University, Department of Oral and Maxillofacial Surgery

**Introduction and purpose:** Glanzmann thrombasthenia (GT) is a rare inherited bleeding disorder caused by a deficiency or dysfunction of platelet glycoprotein IIb/IIIa, impairing platelet aggregation and leading to severe bleeding challenges during surgical and dental procedures. This condition is particularly prevalent in regions with high consanguinity rates, such as Iran and India. Patients with GT face significant risks during dental procedures due to inadequate hemostasis and potential complications from extensive tissue manipulation required by traditional implantology. This case report presents the successful use of a custom-made subperiosteal implant as an alternative solution, addressing the challenges posed by insufficient bone volume and the heightened risk of hemorrhagic complications.

**Materials and Methods:** A 46-year-old male with Glanzmann thrombasthenia sought treatment at Istanbul University Faculty of Dentistry for missing maxillary teeth. Due to insufficient bone volume and the high risk of bleeding, conventional implant procedures and reconstructive surgery were deemed unsuitable. A custom-made subperiosteal implant was recommended, designed to minimize tissue manipulation and accommodate the patient's specific anatomical needs. The treatment plan involved close coordination with a hematologist to manage bleeding risks, including preoperative platelet transfusions. The procedure, performed under local anesthesia, combined tooth extractions with the placement of the subperiosteal implant in one session. Postoperatively, minimal complications such as edema and ecchymosis were observed, with no significant bleeding during the two-month follow-up. The patient, having experienced a successful outcome, agreed to proceed with similar treatment for the mandible.

Panoramic x-ray used in pre-operative examination



Subperiosteal implant surgery, post-operative x-ray and photograph



**Results and Conclusion:** The use of a custom-made subperiosteal implant in this patient with Glanzmann thrombasthenia demonstrates a viable alternative to traditional dental implants, effectively addressing issues of insufficient bone volume and bleeding risks. This approach reduces the need for extensive surgical intervention and minimizes hemorrhagic complications. The case highlights the importance of personalized treatment planning and interdisciplinary collaboration in managing complex cases involving bleeding disorders. Further research and follow-up are essential to refine these approaches and improve patient outcomes in similar scenarios.

**Keywords:** Glanzmann thrombasthenia, subperiosteal implants, platelet dysfunction, dental rehabilitation, personalized treatment

## Diş Çekimi Sonrası Uzun Kanaması Olan Hastada Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 Eksikliği ve Yönetimi

Davut Albayrak<sup>1</sup>, Canan Albayrak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicalpark Samsun hastanesi

<sup>2</sup>Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Giriş ve Amaç:** Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1), plazminojen etkinleştiricileri baskılayan birincil serin proteaz inhibitörüdür. Eksikliğinde, travma ve cerrahi işlemler sonrası kanamalar görülür. Bunlar travma sonrası kafa içi ve eklem kanamaları, gecikmiş cerrahi kanama, şiddetli adet kanamalar ve cilt altı kanamalar gibi geniş dağılım gösterebilir. Pıhtılaşma sistemi testleri normal, kan sayımında trombosit sayımları normal ve periferik yaymada trombositleri kümeli olan hastalarda fibrinolitik sistem hastalıklarının da kanamaya yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Burada diş çekimi sonrası aşırı kanama ile gelen bir hastada PAİ-1 eksikliği saptanan bir olguyu sunuyoruz.

**Gereç ve Yöntem:** Dokuz yaşında kız hasta altı gün önce sağ alt çenede azı dişi çekimi sonrası aşırı kanama olması nedeniyle başvurdu. Kanamanın çok fazla olduğu, zaman zaman kesilip sonra tekrar başladığı öğrenildi. Planlanan diğer diş çekimleri kanama sebebiyle yapılamamıştı. Hastanın ailesinde annenin adet kanamalarının uzun olması haricinde kanama öyküsü yoktu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesi diş çekim yerinde kanama dışında normal idi. Aktive Pıhtılaşma Zamanı 2dk 40sn (n<15 sn); D-dimer 0,2 mg/l n; kanama zamanı 1 dakika 14sn, APTZ 23 sn, PZ INR 1.04 bulunmuştu. Bizim hastanemizde bakılan; INR 1,03 APTZ 29 sn, Faktör 13 düzeyi %87,7 ve VWF %91,9 ile normal sınırlarda idi. Parmak ucu yaymada trombositleri bol ve kümeli idi. KBB damar anomalisi görmedi. Hastada kanamanın durma ve tekrar başlama özelliği sebebiyle fibrinolitik yol eksiklikleri olabileceği düşünüldü. Alfa 2 antiplazmin eksikliği bakılamadı. Plazminojen %104 ve PAİ-1 %2 bulundu. Traneksamik asit tedavisi ile kanaması durduruldu. Tanı sonrası, hastaya ağızdan traneksamik asit tablet kullanırken diş çekimi yapıldı. Kanaması olmadı.

**Bulgular ve Sonuç:** Kanama öyküsü ile gelen hastalarda pıhtılaşma sistemi araştırılır fakat fibrinolitik sistemin hastalıklarının kanama ile karışımına gelebileceği akla gelmeyebilir. Pıhtılaşma sistemi ve trombosit testleri normal ise fibrinolitik sistemin aşırı aktivasyonuna bağlı kanama düşünülmelidir. Bizim hastamızda PAİ-1 eksikliği diş çekimi sonrası aşırı kanamaya sebep olmuştu. Hastada pıhtılaşma sistemi ve trombosit tetkikleri normal bulunca, fibrinolitik sistem testlerini yaptık. PAİ-1 eksikliği tanısı sonrası, hastanın ertelenen diş çekimini traneksamik asit tedavis altında gerçekleştirdik ve kanaması olmadı. Sonuç olarak, travma ve cerrahi sonrası kanamalarda, fibrinolitik sistem de araştırılmalıdır. PAİ-1 eksikliği tanısı alan hastalarda kanamalar, fibrinoliz inhibitörü olan traneksamik asit ve aminokaproik asit ilaçları ile durdurulabilir ve planlanan cerrahiler plazma kullanılmadan bu ilaçlar ile yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1, kanama, traneksamik asit, fibrinoliz

## Implant Treatment in a Patient with Severe Hemophilia-A and Von Willebrand Disease

Oğuz Temizel<sup>1</sup>, Zeynep Afra Akbıyık Az<sup>2</sup>, Gülsüm Ak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dt. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Dr. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

**Introduction and purpose:** Hemophilia A, an X-linked inherited bleeding disorder characterized by deficient factor VIII activity, results in spontaneous hemorrhages and prolonged bleeding episodes, particularly in severe cases. Von Willebrand disease(VWD) is a bleeding disorder caused by the qualitative or quantitative deficiency of the pro-von Willebrand factor. Von Willebrand disease can be inherited or acquired. Affected people may complain of excessive bruising, prolonged bleeding from mucosal surfaces, and prolonged bleeding after minor trauma. Patients with hemophilia A and VWD face challenges in oral hygiene maintenance due to bleeding during routine activities such as tooth brushing. While traditional prosthetic methods suffice for tooth loss in hemophilia patients, implant treatments offer advantages in certain cases. However, surgical interventions for these individuals present unique challenges related to perioperative bleeding and postoperative hematoma formation, necessitating specialized protocols and collaboration among hematologists and surgeons to ensure patient safety.

**Materials and Methods:** This case report describes successful implant surgery in a 19-year-old female patient with severe hemophilia A and VWD who presented with a severely decayed superior posterior teeth. Because the tooth was too far damaged for any other treatment option, the patient had the teeth removed and the patient underwent implant treatment after a waiting period of 3 months for the bone to recover. Due to risk of bleeding into the sinus cavity, we refrained from performing crestal sinus lift and used a shorter implant instead. Both operations were carried out without complications or excessive bleeding following consultation with his hematologist and adherence to a specially designed protocol. **DISCUSSION:** Hemophilia A and VWD poses challenges to oral hygiene. Implant surgery in severe cases requires specialized protocols and collaboration. Successful case reports highlight the importance of careful management and communication for optimal outcomes.

**Results and Conclusion:** These findings underscore the viability of dental implant surgery in severe hemophilia and VWD patients when appropriate precautions are taken and effective communication with the patient's hematologist is established. This contributes to the broader understanding of optimal strategies and outcomes associated with implant surgery in this patient population, emphasizing the importance of minimizing potential complications while optimizing treatment outcomes.

**Keywords:** Dental Implants, Hemophilia-A, Von Willebrand Disease, Oral surgery

## İntrakranial Kanama ile Başvuran İnfantta Faktör X Eksikliği Tanısı ve Tedavi Deneyimi

Mustafa Özey<sup>1</sup>, Hüseyin Avni Solğun<sup>1</sup>

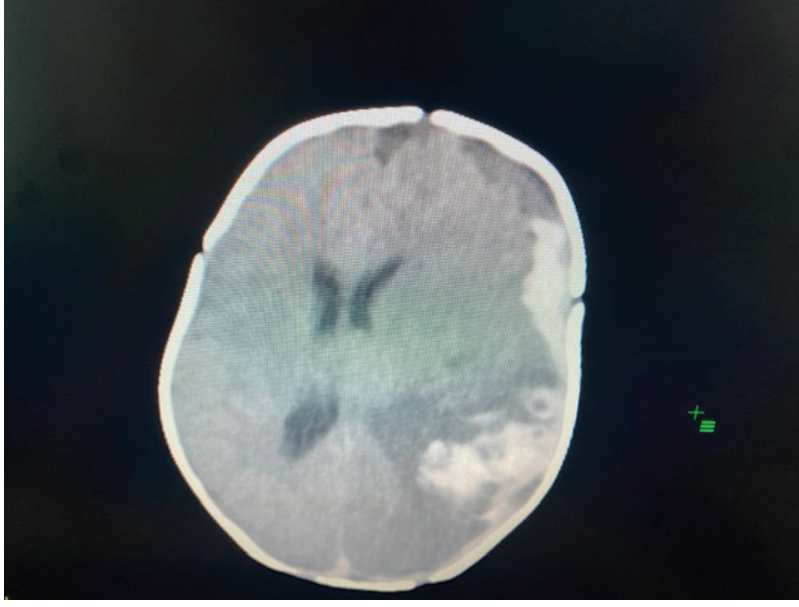
<sup>1</sup>Gaziantep Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

**Giriş ve Amaç:** Faktör X (FX) eksikliği konjenital veya kazanılmış olarak ortaya çıkabilen nadir bir hastalıktır. Bu yazıda anne ve baba arasında akraba evliliği öyküsü olan, FX eksikliği tanısı aldıktan bir gün sonra spontan intrakranial kanama saptanan 3 aylık bebek sunuldu.

**Gereç ve Yöntem:** Üç aylık erkek hasta, daha önce 2 erkek kardeş nedeni bilmediği bir nedenle ex olduğu için merkezimize ileri tetkik amaçlı yönlendirildi. Ailede kanama öyküsü olmayan hastadan gönderilen aPTT:45/sn (referans:20-32/sn), PT:41,9/sn (referans: 9.8-13,7/sn), INR:4,08 (referans:0,8-1,2) saptandı. FX düzeyinin iki kere farklı merkezlerde %5,41 ve %5,45 (60-150) saptanması üzerine FX eksikliği tanısı aldı. İzlemde aileye bilgi verildikten bir gün sonra kusma nedeni ile başvuran hastaya kranial görüntüleme yapıldı. Beyin Tomografisi Sol serebral hemisfer düzeyinde en geniş yerinde 1,5 cm'ye ulaşan subdural hematoma ve sol parietalde 5 cm boyutlu yoğun vazojenik ödem izlenen hematoma alanı mevcuttur. Orta hat yapılarında sağa 1 cm shift izlenmiş olup sağ frontalde 1 cm boyutlu fokal parankimal hematoma alanı saptandı (Şekil 1). Operasyona alınan hastaya hematoma drenaj işlemi uygulandı. Çocuk nöroloji ve Beyin cerrahisi ile multidisipliner takip yapıldı. Ameliyat öncesi FX içeren protrombin kompleks konsantreleri (PCC) 40'ü/kg/doz olacak şekilde uygulanan hastaya operasyon sonrası 25'ü/kg/doz günde 1 kez olacak şekilde 7 gün yoğun bakımda devam edildi. Hastanın tedavisine serviste, 3 gün günde 1 kez ve 3 gündün aşırı olacak şekilde devam edildi. Taburculukta hastada nörolojik defisit yoktu. PCC profilaksisine haftada bir, 25ünite/ kg olacak şekilde en 6 ay devam edilmesi planlandı.

Sol parietalde 5 cm boyutlu hematoma alanı ve Orta hat yapılarında sağa 1 cm shift görünümü





**Bulgular ve Sonuç:** Faktör X eksikliğinde tanı, eş zamanlı olarak uzamış protrombin ve aktif parsiyel tromboplastin zamanı saptanan hastalarda klinik şüphe durumunda FX plazma seviyesinin azalmasıyla doğrulanır. FX düzeyi hafif-orta düzeyde düşük olan hastalarda hiç kanama semptomu olmayabileceği gibi, ağır kanamalar da görülebilir. Dolayısıyla, günümüz laboratuvar incelemeleri klinik fenotipin tahmininde yeterli olamayabilir. Bu nedenle FX eksikliği olan hastalarda tüm pıhtılaşma sürecinin dinamik özelliklerini de değerlendiren tromboelastografi, trombin oluşum testi ve fibrin polimerizasyonu gibi diğer incelemelerin de kullanılması gerekebilir. Leu(-32)Pro, Gly152Arg ve Ala234Ser mutasyonlarında kanama görülmezken, her 6 hastanın 5'inde görülen Gly380Arg mutasyonları kafa içi kanama ile ilişkili bulunmuştur. Hastamıza genetik çalışma yapılamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Faktör X eksikliği, İnfant, İntrakranial kanama

## Ağır Hemofili A Tanılı Hastada 2 Doz Elocta® Kullanımı İle Gerçekleştirilen Sünnet Operasyonu

Funda Erkasar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mersin T¼rkiye

**Giriş ve Amaç:** Efmoroctocog alfa (Elocta®) için, küçük cerrahi girişimlerde önerilen doz yara iyileşmesi olana kadar faktör VIII seviyesini 30-60 Ü/dl seviyesine çıkaracak dozlarda, 24 saatte bir uygulama olarak önerilmektedir. Burada günde 1 kez olacak şekilde, toplam 2 doz (38 IU/kg) ile başarı ile gerçekleştirilen bir sünnet vakasını sunuyoruz.

**Gereç ve Yöntem:** OLGU SUNUMU2014 yılında 5 aylıkken kan alımı sonrası kanamanın durmaması şikâyeti ile getirilen hastanın fizik incelemesinde 2x2 cm büyüklüğünde hematoma mevcuttu. Yapılan tetkiklerde faktör VIII düzeyi %0,26 bulunarak hasta ağır hemofili A tanısı aldı. Hastaya 3 yaşında faktör rVIII (SHL) profilaksisi başlandı. İzleminde eklem ve yumuşak doku kanamaları devam ettiği için hastaya Mart 2023 tarihinde Elocta® profilaksisi 50 IU/kg, haftada 1 gün olacak şekilde başlandı (1x2000 IU/hafta). Yedi günde 1 olacak şekilde Elocta kullanıldığı 1.5 yıl içinde hastada 2 kez minör kanama (yumuşak doku) gözlendi.Aile 10 yaşındaki hastaya 2024 yılında sünnet yaptırmak isteği ile m¼racaat etti. Sünnet öncesi hastanın inhibitörü <0.3 BÜ olarak bulundu. Hastaya operasyondan bir gün önce, profilaksi günü de olduğu için 38 IU/kg dozunda Elocta® IV yapıldı. Operasyon günü koag¼lasyon parametreleri normal olan hastaya operasyondan 2 saat önce Elocta® aynı dozda tekrarlandı. Aynı gün traneksamik asit 3x10 mg/kg dozunda IV başlandı. Operasyonu başarı ile gerçekleşen, kanaması olmayan hastaya operasyondan 24 saat sonra 2. doz Elocta® yapıldı ve kanaması olmayan hasta taburcu edildi. 1 hafta sonra kontrole geldiğinde hastanın bu süre boyunca kanamasının olmadığı öğrenildi. Yara yerinde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı.

**Bulgular ve Sonuç:** TARTIşMA ve SONUÇStandart yarı öm¼rl¼ FVIII preparatları ile faktör VIII seviyesi 8-12 saat sonra yarı düzeye inerken, uzatılmış yarı öm¼rl¼ faktörlerde bu süre 14-19 saattir. Fc teknolojisi kullanılan Elocta®'nın, yarı ömr¼ SHL'lere kıyasla 1,5 kat daha uzundur. Bu sebeptendir ki küçük cerrahi girişimlerde standart yarı öm¼rl¼ faktörler kullanıldığında yara iyileşmesine kadar geçen sürede 12 saatte bir faktör uygulanması gerekirken, uzatılmış yarı öm¼rl¼ faktörlerde hem uygulama sıklığı azalmakta hem de kullanılan süre daha kısa olabilmektedir. Sonuç olarak hastamızda olduğu gibi ağır hemofili A hastalarında sünnet gibi bir küçük cerrahi girişimde toplam 2 doz Elocta® kullanılarak başarılı ve güvenle cerrahi girişim uygulanabilmektedir. Bu durum hem hasta yatış süresini kısaltmakta hem de hasta ve çalışan memnuniyetini artırarak aynı zamanda maliyeti de azaltmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** hemofili A, Cerrahi, Pediatri

## Hızla Yüksek Titrablı İnhibitör Gelişen 15 Aylık Hemofilik Bebeğe Karşılanmayan İhtiyaçlar: Yeni Derialtı Tedaviye Geçme Çabası

Cihan Önder<sup>1</sup>, Deniz Yılmaz karapınar<sup>1</sup>, Kaan Kavaklı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji B.D

**Giriş ve Amaç:** FVIII'e karşı antikor gelişmesi sonrasında FVIII'e yanıt alınamamasına "inhibitör" denilmektedir. Yüksek yanıtı (HR)inhibitörlü hastalarda FVIII ile hemostaz sağlanması olası değildir. Bu durumda rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) veya aktifleşmiş protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) tercih edilmelidir. Sunumumuzda erken dönemde HR tipte inhibitör gelişen ve 2 ay içinde 4 kez tedaviye dirençli kanamalarına bağlı hastane yatışı olan, yeni SC tedaviye yoğun ihtiyaç gösteren bir olgu takdim edilecektir.

**Gereç ve Yöntem:** Hemofili kardeş öyküsü olan 16 aylık erkek hasta. 28.günde FVIII düzeyi %0,9, FVIII inh <0,6 BU/ml. 12. Ayda ayağında hematoma ve ekimoz ile başvurusunda abisinin de kullandığı 500 ünite turoktokog alfa pegol (EsperoctR) verilerek plazma kaynaklı FVIII (PDF8) (EMOCLOTR) haftalık (500 IU) proflaksiye alındı. Hastanın gluteal hematomlarının olması üzerine proflaksi dozu haftada 2 gün 500 üniteye çıkarıldı. 15 aylık iken diş etinde aktif kanama şikâyeti ile 24 saatte 2 defa PDF8 verilmesine rağmen kanamasının devam etmesi üzerine hastadan aPTT bakıldı. FVIII öncesi aPTZ 85 sn, FVIII sonrası aPTZ: 87sn ve aPTZ mixing testi 0.saatte 31sn, 2.saatte 71 sn ve inhibitör pozitif olarak saptandı. Bethesda İnhibitör testinde 17 BU/ml (N <0.6 BU/ml). TR tipte inhibitör saptandı. Hastanın inhibitör gelişme öncesi 12 Kez FVIII (Emoclot) tedavisi aldığı görüldü. Kanama tedavisi için Eptakog alfa (AryosevenR) 1.2 mg'dan 3 doz verildi. Hastaya sonrasında kanama için 3 doz Aryoseven ve 2 doz Feiba kombine tedavi verilerek Feiba proflaksisi haftada 1 doz 100 ünite/kg olarak düzenlendi. 1 ay sonrasında dirsek içi ve el bileğinde hematomu olması üzerine 3 doz 1,2 mg 3 saat arayla Aryoseven verildi. 1 hafta sonrasında bilateral gluteal bölgede 5x6 cm çapında hematoma ile gelen hastaya Feiba günde iki kez 500 ünite kombine olarak 4 saatte bir 1,2 mg aryoseven tedavisi ile 3 günde gerileme sağlandı.



## Bilateral gluteal ve skrotal hematom



**Bulgular ve Sonuç:** Plazma kaynaklı FVIII kullanılmasına rağmen yüksek titrajlı inhibitör gelişen ve hemen Feiba profilaksisine alınan hastada gelişen sık büyük hematom tipinde kanamaları aPCC + rFVIIIa ile zorlukla kontrol altına alınan hasta için son 2 ayda 4 kez hastane yatışı yapıldı. Ailedeki ikinci hemofili-A hastasında inhibitör gelişmesi ve son derece agresif klinikte seyretmesi üzerine yeni deri altı tedavisi (Emicizumab) önerildi.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili, inhibitör, emicizumab

## Gerçek Yaşamda N9-GP ile Tedavi Edilen Hemofili B Hastalarının Klinik Sonuçları: Adelphi Disease Specific Programme™ Hemofili Çalışması

Giancarlo Castaman<sup>1</sup>, Cléa Percier<sup>2</sup>, Nathan Ball<sup>3</sup>, Víctor Jiménez-Yuste<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kanama Bozuklukları ve Pıhtılaşma Merkezi, Onkoloji Departmanı, Careggi Üniversitesi Hastanesi, Floransa, İtalya

<sup>2</sup>Novo Nordisk Sağlık Hizmetleri Anonim Şirketi, Zürih, İsviçre

<sup>3</sup>Adelphi Gerçek Yaşam, Bollington, Birleşik Krallık

<sup>4</sup>Hematoloji Departmanı, La Paz Üniversite Hastanesi -IdiPAZ, Madrid, İspanya

**Giriş ve Amaç:** Giriş: Nonacog beta pegol (N9-GP), hemofili B (PwHB) hastaları için onaylanmış, uzatılmış yarı ömürlü, rekombinant faktör IX tedavisidir. Klinik çalışmalar, N9-GP'nin güvenliliğini ve etkililiğini ortaya koymuş ve bu veriler sınırlı kayıt verileriyle desteklenmiştir. Bununla birlikte, sonuçların gerçek yaşamda daha büyük kohortlarda ve daha geniş popülasyonlarda araştırılması gerekmektedir. Amaç: Gerçek yaşam verilerini kullanarak N9-GP ile tedavi edilen PwHB'lerin klinik sonuçlarını (kanama atakları ve eklem sağlığı durumu) değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Metod: Kanama atakları ve eklem sağlığına ilişkin veriler, retrospektif, kesitsel bir anket olan Adelphi Real World Hemophilia Disease Specific Programme™ kapsamında hekim tarafından doldurulan hasta kayıt formlarından elde edilmiştir. Veriler Temmuz-Kasım 2023 tarihleri arasında Almanya, İtalya, İspanya, Birleşik Krallık, ABD ve Japonya'dan elde edilmiştir. Doktor dahil etme kriterleri: (1) hematoloji uzmanlığı; (2)  $\geq 5$  hemofili A/B hastasının tedavi yönetimi olarak belirlenmiştir. Yalnızca  $\geq 3$  ay boyunca N9-GP almış olan erkek PwHB (orta ila şiddetli, mevcut inhibitörleri olmayan) analize dahil edilmiştir.

**Bulgular ve Sonuç:** Bulgular: N9-GP profilaksisi alan 119 PwHB analize dahil edilmiştir (özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir). Hastaların %91'i (105/116) haftalık olarak N9-GP almış ve %88'i (102/116) kullanım önerilerine uygun olarak 40 IU/kg dozunda kullanmıştır. N9-GP profilaksisi alan PwHB'lerin %42'sinin (n=50) daha önce hemofili ile ilişkili eklem sorunları yaşadığı ve bunların çoğunun (n=33, %80,5)  $\geq 1$  hedef eklemi olduğu değerlendirilmiştir. N9-GP'ye geçişten sonraki 12 ayda, geçişten önce 1,0 (0,0-4,8; n=60) olan medyan kanama oranları 0,0'a (IQR, 0,0-2,0; n=60) düşmüştür; buna ek olarak, PwHB'in daha büyük bir bölümü geçişten sonra 0 kanama ile izlenmiştir (geçişten önce %45'e karşılık %67) (Tablo 2). N9-GP tedavisine başlanmasının ardından, eklem sağlığı durumlarıyla ilgili herhangi bir sorun yaşamadığı düşünülen PwHB'lerin oranı %59'dan (n=70) %66'ya (n=78) yükselmiştir. Sonuç: Gerçek yaşamda N9-GP profilaksisine geçtikten sonra PwHB'lerin kanama ataklarında azalma ve eklem sağlığında iyileşme yaşamıştır.

N9-GP profilaksisi alan hemofili B hastalarının özellikleri (N=119)

|  |  |
|--|--|
|  | <b>Analize Dahil edilen<br/>PwHB<br/>N=119</b> |
| Yaş (median (IQR)) / yıl                   | 30 (21–41)                                     |
| Tanı anında hemofili<br>B'nin ağırlığı     | 51 (%44)                                       |
| Ağır, n (%)                                | 26 (%22)                                       |
| Orta - Ağır, n (%)                         | 22 (%19)                                       |
| Orta, n (%)                                | 17 (%15)                                       |
| Bilinmiyor, n (%)                          |  |
| N9-GP tedavi süresi<br>(median (IQR)) / ay | 17.6 (9.1–31.1)                                |

Hemofili B hastalarında N9-GP ile tedaviye başlamadan önce ve sonra kanama sayısı ve eklem sağlığı durumu

|                                       | N9-GP tedavisine<br>başlamadan önceki<br>12 ay içinde | N9-GP tedavisinin<br>başlamadan<br>sonraki 12 ay içinde |
|---------------------------------------|---|---|
|                                       | PwHB, n=60  | PwHB, n=60  |
| Kanama Sayısı<br>Median/Ortanca (IQR) | 1.0 (0.0–4.8)   | 0.0 (0.0–2.0)   |
| Mean/Ortalama (SD)                    | 2.7 (3.9)   | 1.1 (2.1)   |
| 0 kanama görülen<br>hastalar, n (%)   | 27 (%45)  | 40 (%67)  |
| ≥1 kanaması olan<br>hastalar, n (%)   | 33 (%55)  | 20 (%33)  |
| a                                     |   |   |

|                        | N9-GP tedavisinin başlangıcında | Anket sırasında |
|------------------------|---------------------------------|-----------------|
|                        | PwHB, n=119                     | PwHB, n=119     |
| Eklem sağlığı durumu   |                                 |                 |
| Hiç problem yok, n (%) | 70 (%59)                        | 78 (%66)        |

IQR, çeyrekler arası aralık; n, hasta sayısı; PwHB, hemofili B hastası; SD, standard sapma

## Tekrarlayan İntrakraniyal Kanaması Olan İnhibitör Pozitif Ağır Hemofili A Olgusu: Bir Yıllık Emicizumab Profilaksi Deneyimi

Deniz Koçak Göl<sup>1</sup>, Veysel Gök<sup>1</sup>, Alper Özcan<sup>1</sup>, Ebru Yılmaz<sup>1</sup>, Ekrem Ünal<sup>2</sup>, Musa Karakükçü<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Medical Point Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

**Giriş ve Amaç:** Ağır Hemofili A; faktör VIII düzeyinin <%1, spontan eklem ve kas içi kanamalarla karakterize, X'e bağlı resesif kalıtılan, nadir bir pıhtılaşma bozukluğudur. Yaklaşık %5-10'u yaşamları boyunca birden fazla intrakraniyal kanama (İKK) geçirebilir. İnhibitör pozitif hastalarda aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) ve rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) bypass edici ajan olarak kullanılır. Ancak son yıllarda yerini FDA ve EMA onaylı, FVIII mimetik ilaç olan emicizumaba bırakmaktadır. Yazımızda inhibitör pozitif hemofili A tanılı, tekrarlayan beyin kanamaları olan çocuk olguda bir yıllık emicizumab profilaksi deneyimi sunulmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Olgu: Beş yaşında erkek hastada yenidoğan dönemi yatışında kan alınan bölgede hematoma olmasıyla bakılan aPTT düzeyi yüksek ve faktör VIII düzeyi: %0,2 ölçüldü. Sekiz aylıkken birinci İKK nedeniyle akut kanama tedavisi uygulandı ve damaryolu probleminden haftada bir profilaksiye geçildi. Aile profilaksiyi kullanmadı ve takiplere düzensiz geldi. Hematom ve hematrozdan dolayı arada başvuruları oldu ve kontrollerinde inhibitör düzeyi: 1,3 BU/ml geldi. aPCC profilaksisi önerildi; aile kabul etmedi ve tedavisiz takip edildi. Dört yaşında ikinci kez İKK geçirdi. Başlangıçta plazma kaynaklı Faktör VIII kullanırken, inhibitör düzeyi 409 BU/ml tespit edilince rFVIIa'ya geçildi. Kanama kontrol altına alındı ve aPCC profilaksisiyle taburcu edildi. Bir ay sonra üçüncü kez İKK'sında uygun aralık ve dozda rFVIIa uygulandı. Profilakside rFVIIa kullanıldı. Üçüncü İKK'dan yaklaşık 3 ay sonrasında emicizumab tedavisine geçildi. Emicizumab profilaksisinin 14. ayında olup; kanama atağı olmadan ve yan etki gözlenmeden, düzenli olarak takiplerine devam etmektedir.

**Bulgular ve Sonuç:** Ağır hemofili A hastaları spontan kanama açısından yüksek risk altındadırlar. Yaklaşık %5-10'u yaşamları boyunca birden fazla İKK geçirebilir. Abarca ve arkadaşlarının inhibitör pozitif ağır hemofili A çocuk hastaları emicizumab öncesi ve sonrası incelediğinde; emicizumab almadan önce rFVIIa alırken 18 kanama atağı geçirmiş. Ancak bir yıllık emicizumab profilaksisi altında bir kez kanama atağı geçirmiş ve yaşam kalitesinde artışla birlikte maliyette %70 azalma görülmüştür. Bizim olgumuzda da emicizumaba geçilmesi sonrası maliyet %60 azaldı. Hastamızda 3 kez İKK ve çok sayıda hematroz atakları olmasına rağmen emicizumab sonrasında hiç kanama atağı olmadı. İlacın kullanım kolaylığı, uygulama sıklığı ve yan etkilerin görülmemesiyle tedaviye uyum da sağlanmış; hastanın yaşam kalitesi de yükselmiştir. Sonuç; Takip ve tedavisi zor olan inhibitör pozitif ağır hemofili A hastalarında emicizumab önemli bir seçenek olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Emicizumab, Hemofili A, İnhibitör, İntrakraniyal Kanama

## VWD Tanılı Hastalarda Görülen FGA Geni Mutasyonları

Seda Kılıç Erciyas<sup>1</sup>, Ş. Buğra Tunçer<sup>1</sup>, S. Başak Koç Şenol<sup>2</sup>, O. Bülent Zülfikar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı Kanser Genetiği Bilim Dalı

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

**Giriş ve Amaç:** Giriş: Von Willebrand Hastalığı (VWD), nadir görülen kalıtsal bir kanama bozukluğudur ve çoğunlukla VWF genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Tüm ekzom dizileme (WES) yöntemi, VWD semptomları gösteren hastalardaki genetik çeşitliliği daha iyi anlamamıza olanak tanımış ve VWD fenotipine katkıda bulunabilecek VWF dışındaki genlerdeki mutasyonları ortaya çıkarmıştır. Çalışmamız, bu genler arasında fibrinojenin yapısını ve işlevini etkileyen FGA geni mutasyonlarına odaklanmıştır. Amaç: Bu çalışma, VWD tanısı konmuş ve WES çalışması tamamlanmış 18 hastada FGA gen varyantlarını belirlemeyi ve bu varyantların kanama fenotipine olası katkılarını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Yöntemler: Çalışmaya dahil edilen 45 VWD hastasının 18'inde tamamlanan WES (tüm ekzom dizileme) yöntemi sonucu FGA genindeki varyantlar incelendi. Varyantlar, var olan veritabanları ve literatür kullanılarak patojenik özellikleri açısından değerlendirildi ve kanama bozuklukları ile ilişkileri incelendi.

**Bulgular ve Sonuç:** Bulgular: Altı hastada sadece iki FGA varyantı tespit edildi: Patojenik olan FGA c.104G>A p.(Arg35His) (rs121909607) varyantı, VW08 ve VW09 kodlu anne-oğul olan iki hastada bulundu. Diğer varyant ise HGMD bilgi bankasında hastalıkla ilişkili polimorfizm olarak etiketlenmişti FGA c.991A>G p.(Thr331Ala) (rs6050) ve dört hastada (VWD02, VWD04, VWD16, VWD17) saptandı. Patojenik FGA varyantı taşıyan VW08 ve VW09 hastalarının kanama fenotipine bu varyantın katkıda bulunabileceği düşünülmektedir ve bu hastalarda aynı zamanda VWF geninde de patojenik mutasyon mevcut olması dikkat çekicidir. VW02 kodlu hasta VWF geni açısından pozitif ve ayrıca FGA c.991A>G varyantını taşıırken, VW04 kodlu hasta sadece FGA c.991A>G varyantını taşımaktadır. VW16 ve VW17 kodlu hastalar kardeş olup, her ikisi de F8 geninde patojenik bir mutasyon ile birlikte FGA c.991A>G varyantını taşımaktadır. Sonuç: Bu VWD kohortunda, özellikle diğer genlerde gözlemlenen geniş çeşitlilikle ve sayıda varyant düşünüldüğünde, sınırlı sayıda FGA varyantının tespit edilmesi dikkat çekicidir. Patojenik FGA varyantı, özellikle VWF mutasyonları ile birlikte olduğunda, bazı hastaların kanama fenotipinde rol oynayabilir. Hastalıkla ilişkili polimorfizm olarak tanımlanan FGA c.991A>G varyantının kanama semptomlu dört hastada, bazen diğer patojenik mutasyonlar eşliğinde tespit edilmesi dikkat çekicidir. FGA c.991A>G varyantının VWD'deki klinik önemini daha iyi anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmaya dahil edilecek toplam 45 hastaya ait WES çalışmasının tamamlanmasının ardından sonuçlara yeni FGA varyantları/mutasyonlarının eklenmesi beklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** VWD, FGA, WES, Ekzom, Dizileme

## Kalıtsal Kanama Bozukluğu Hastalarında Stigmatizasyon, Sosyal Kaygı ve Psikolojik Sıkıntı ile Annelerinin Suçluluk Duygusu ve Psikolojik Özellikleri Arasındaki İlişki Üzerine Analitik Bir İnceleme - Ön Sonuçlar

Dilek Anuk<sup>1</sup>, Başak Koç Şenol<sup>2</sup>, Haluk Zülfikar<sup>3</sup>, Melike Tekinel<sup>4</sup>, Irmak Gümüştaş<sup>4</sup>, Osman Bülent Zülfikar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ü Onkoloji Enstitüsü, Prevanatif Onkoloji AD.

<sup>2</sup>Ü Onkoloji Enstitüsü, Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

<sup>3</sup>Ü İktisat Fakültesi, İktisat Politikası AD.

<sup>4</sup>Türkiye Hemofili Derneği

**Giriş ve Amaç:** Hemofili tanılı bireyler klinik belirtilerin yanı sıra belirsizlik, sosyal kısıtlama ve işsizlik gibi psikososyal sorunlarla da başa çıkmak zorunda kalmaktadır ve anksiyete, depresyon gibi duygusal rahatsızlıklarla ilişkilendirilmektedir. Hemofilinin psikososyal yönlerini anlamak, hemofili tanılı bireylere ve ailelerine uygun desteği sağlamanın yanı sıra toplumla bütünleşmeyi teşvik etmek ve sosyal izolasyonu önlemek için en iyi yaklaşımları belirlemek açısından önemlidir. Bu çalışmanın amacı hemofili tanılı 15-40 yaş arası bireylerin stigmatizasyon/damgalanma, sosyal kaygı, hastalık algıları, duygu düzenleme stratejileri ve psikolojik sıkıntı düzeyleri ile annelerinin suçluluk duygusu, kişilik özellikleri, hastalık algıları, duygu düzenleme stratejileri ve psikolojik sıkıntı düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 40 hemofili tanılı birey ve 20 annenin verisi sunulmaktadır. Hemofili grubuna; Veri Toplama Formu, Sosyal Kaygı Ölçeği, Kronik Hastalık Öz Yönetim Ölçeği (Damgalama, Damgalama ile başetme, Sağlık bakım etkinliği, tedaviye uyum), Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği, Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği ve Kısa Hastalık Algısı Ölçeği uygulanmıştır. Annelerine ise: Veri Toplama Formu, Hastalığa ilişkin özel algılar (Anne-Baba Formu), Ebeveynlerin Çocuk Hastalığı Deneyimi Ölçeği, Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği, Eysenck Kişilik Anketi-Gözden Geçirilmiş Kısa Form, Bilişsel Duygu Düzenleme Ölçeği uygulanmıştır.

**Bulgular ve Sonuç:** Hemofili örneklemin yaş ortalaması  $24,16 \pm 6,5$  tir (min:15-Max:39). Hemofili tanılı grubun damgalama puanları ile damgalamayla başetme ( $r=-0.565$ ,  $p<0.000$ ), sağlık bakım etkinliği ( $r=-0.643$ ,  $p<0.000$ ), tedaviye uyum ( $r=-0.745$ ,  $p<0.000$ ), HAD depresyon ( $r=0.335$ ,  $p=0.018$ ), sosyal kaygı puanı ( $r=0.369$ ,  $p=0.018$ ) ve olumsuz başetme stratejilerinden ruminasyon puanları ( $r=0.327$ ,  $p=0.040$ ) arasında ilişki saptanmıştır. Damgalamayla başetme puanları ile sağlık bakım etkinliği ( $r=0.871$ ,  $p<0.000$ ), tedaviye uyum ( $r=-0.451$ ,  $p=0.004$ ), HAD depresyon ( $r=-0.426$ ,  $p=0.006$ ) ve yeniden çerçeveleme ( $r=0.385$ ,  $p=0.017$ ) arasında ilişki gözlenmiştir. Sosyal kaygıyla ise damgalama ( $r=0.369$ ,  $p=0.018$ ) ruminasyon ( $r=0.483$ ,  $p=0,001$ ), diğerlerinin suçlama ( $r=0.383$ ,  $p=0,013$ ), kendini suçlama ( $r=0.335$ ,  $p=0,032$ ), felaketleştirme ( $r=0.369$ ,  $p=0,018$ ) ve uyumsuz başetme toplam puanı ( $r=0.575$ ,  $p<0.000$ ) ilişkili bulunmuştur. Annelerden oluşan örneklemin depresyon puanı ile nörotisizm ( $r=0.639$ ,  $p=0.001$ ), feleketleştirme ( $r=0.626$ ,  $p=0.002$ ) ve uyumsuz başetme stratejileri toplam puanı ( $r=0.434$ ,  $p=0.044$ ) arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir. Annelerin anksiyete

puanları ile nörotisizm( $r=0.580, p=0.003$ ), feleketleştirme( $r=0.609, p=0.003$ ), ruminasyon ( $r=0.542, p=0.009$ ) ve uyumsuz başetme stratejileri toplam puanı( $r=0.541, p=0.009$ ) arasında korelasyon bulunmuştur. Hemofili grubunun anksiyete puanı ortalaması  $6,9 \pm 4,2$ , depresyon puanı ortalaması  $5,2 \pm 3,9$  iken annelerin anksiyete puanı ortalaması  $9,04 \pm 4,6$  ve depresyon puanı ortalaması  $6,7 \pm 4,6$ 'dır. Hemofili tanılı kişilerde yüksek içsel damgalama sosyal kaygı, uyumsuz duygu düzenleme stratejilerini daha fazla kullanıyor olmaları ve psikolojik sıkıntı ile ilişkili olabilir. Annelerde de nörotik kişilik özellikleriyle ağırlıklı olarak uyumsuz başa çıkma stratejilerinin kullanılması anksiyete ve depresyon düzeyinin artışıyla ilişkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** içsel damgalama, sosyal kaygı, psikolojik sıkıntı, başetme, hemofili



## Türkiye’de Emicizumab’ın Gerçek Yaşam Verileri

Bülent Zülfikar<sup>1</sup>, Başak Koç<sup>1</sup>, Nurettin Okur<sup>2</sup>, Kamuran Karaman<sup>4</sup> Kaan Kavaklı<sup>3</sup>, Sinan Akbayram<sup>5</sup>, Alphan Küpesiz<sup>6</sup>, Emine Zengin<sup>7</sup>, İlgen Şaşmaz<sup>8</sup>, Hale Ören<sup>9</sup>, Ahmet Faik Öner<sup>4</sup>, Ayşe Şimşek<sup>10</sup>, Bülent Antmen<sup>11</sup>, Can Balkan<sup>3</sup>, Canan Albayrak<sup>12</sup>, Funda Küpesiz<sup>6</sup>, Hüseyin Tokgöz<sup>13</sup>, Özlem Tüfekçi<sup>9</sup>, Veysel Gök<sup>14</sup>, Zafer Bıçakçı<sup>15</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Kalıtsal Kanama Bozuklukları Birimi

<sup>2</sup>Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Bölümü, Diyarbakır

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, İzmir

<sup>4</sup>Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, Van

<sup>5</sup>Liv Hospital, Çocuk Hematolojisi Bölümü, Gaziantep

<sup>6</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, Antalya

<sup>7</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, Kocaeli

<sup>8</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, Adana

<sup>9</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, İzmir

<sup>10</sup>Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Bölümü, Konya

<sup>11</sup>Acıbadem Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Bölümü, Adana

<sup>12</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, Samsun

<sup>13</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, Konya

<sup>14</sup>Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, Kayseri

<sup>15</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi AD, Erzurum

**Giriş ve Amaç:** GİRİŞ ve AMAÇ: Emicizumab, Türkiye’de geri ödeme kapsamında olmasa da ruhsatlı ve az sayıda hasta tarafından kullanılmaktadır. Bu çalışmada gerçek yaşam ortamında Emicizumab ile ilgili etkililik ve güvenlilik deneyimini ortaya koymayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** GEREÇ ve YÖNTEM: Çok merkezli, retrospektif, gözlemsel-analitik çalışmada en az 1 doz Emicizumab almış hastaların verileri araştırıldı. Demografik ve laboratuvar verileri Microsoft Excel 2016 kullanılarak ortalama [mean±SD (95%CI)] ve medyan (aralık) kullanılarak elde edildi. Etkililik sonuçları ise, SPSS Statistics 22.0 kullanılarak student-T test ile analiz edildi ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular ve Sonuç:** BULGULAR ve SONUÇ: Hastaların tamamı erkek Hemofili A hastaları olup ortalama yaşları 6.93±10.64 (range;0.42-63) yıl idi. Emicizumab tedavisine başladığında hastaların ortalama vücut ağırlığı 19.50±11.24 (aralık: 9-48) kg iken, hastalar veri analiz tarihinde ortalama 22.70±13.51 (aralık: 10-53) kg ağırlığa ulaşmıştı. Hastaların %46,1’i (18/39) ortalama 2.24±1.76 (range;0.5-6) yaşındayken inhibitör pozitif tespit edildi. Ortalama ve medyan inhibitör titresi sırasıyla, 23.56 BU/ml (95% CI: 16.51–30.60 BU/ml) ve 32 BU/ml (aralık:3,68–867 BU/ml) idi. Hastaların %35,6’sında (14/39) hedef eklem mevcuttu ve sıklıkla diz ve dirsekler etkilenmişti. Emicizumab tedavisine geçmeden önce intrakranyal kanama öyküsü olan 8 hastanın (%20,5) 1’inde sekel olarak epilepsi ve hafif mental retardasyon gelişmişti. Hastaların tamamında zorlu venöz erişim (ZVE) söz konusu olup bu durum 7 hastada (%17.9) profilaksi planının değişmesine yol açtı. Emicizumab öncesi hastalar çoğunlukla haftada 3 defa profilaksi

almaktaydı (n=18;%46,1) ve bu amaçla en çok FEIBA tercih edilmişti. Ortalama ve medyan yıllık kanama oranı (ABR) sırasıyla 16.08 ±23.15 (95% CI: 8.81-23.34) ve 7 (aralık:1-104) olarak hesaplandı. Emicizumab'a geçiş nedeni 22 (%55) hastada ZVE iken, 16 hastada (%40) ZVE'nin yanı sıra "etkisizlik" önemli rol oynadı. Emicizumab tedavisi altında olduğu süre içinde ortalama ABR 0,21 ±0,52 (95% CI: 0.04-0.37) olarak tespit edildi. Bu oran emicizumab öncesi dönem oranla istatistiksel olarak çok anlamlıydı (p<0.0001). Spontan kanama tespit edilmedi. Sadece 6 hastada (%15.4) travmatik kanama (3'ü yumuşak doku, 3'ü intra-artiküler). Ayrıca emicizumab tedavisi altında 4 hastaya sorunsuz şekilde majör cerrahi uygulandı. Bulgular Emicizumab'ın etkili ve güvenli olmasının yanı sıra, hastalar tarafından iyi tolere edildiğini göstermiştir. Çalışma sonuçları Emicizumab faz III ve global çaptaki gerçek dünya çalışmaları ile de tutarlılık ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili-A; Hemofili-A Profilaksisi; Emicizumab

## Ağır Hemofili A Hastasında Tek Doz Faktörle Kanamasız Sünnet Operasyonu

Ayşe Şimşek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Konya Şehir Hatanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

**Giriş ve Amaç:** Ağır Hemofili A hastaları için sünnet minor cerrahi olarak kabul edilmekte. Wolf ve arkadaşları majör veya minör cerrahi geçiren hemofili hastalarında plazmadan türetilen FVIII dozajlarını tanımladı. Majör cerrahi için 48 ila 65 IU/kg (16 ila 40 infüzyon) arasında veya minör cerrahi geçiren hastalar için 42 ila 57 IU/kg (1 ila 2 infüzyon) arasında olduğunu bildirdi. (1) Günümüzde İzmir Protokolü ve Dünya Hemofili Federasyonunun(DHF) önerileri sünnet için daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde uzatılmış yarı ömürlü faktör 8 uzun süredir kullanılmasına karşın cerrahi prosedürlerde geleneksel yaklaşım devam etmekte. Biz hastamızda yeni ilaçla yeni bir teknik denedik ve başarılı olduk. Bunu da paylaşmak istedik.

**Gereç ve Yöntem:** 8 yaş erkek ağır Hemofili A tanılı hasta uzatılmış yarı ömürlü faktör 8 ile haftada 2 gün proflaksi almaktaydı. Ailenin sünnet isteği üzerine hazırlık yaptık. Hasta 33 kiloydu ve 2000 IU faktör(60 IU/kg) almaktaydı proflaksi günlerinde. Cerrahiden 2 hafta önce, proflaksiden 1 saat sonra alınan APTT 31.0 ve faktör 8 düzeyi % 45 olarak tespit edildi. İnhibitör testi yapıldı, negatifti. Proflaksinin ertesi gününe sünnet planlandı. Transamin opere olacağı gün 3x10 mg/kg dozda başlandı ve işlemden 45 dakika önce faktör yapıldı. İşlem sonrası başka doz yapılmadı. APTT değeri işlemin 24. saatinde 36 idi (Üst sınır: 32,7), herhangi bir kanama semptomu olmayan hastaya faktör verilmedi. Hastanın hastanede yattığı 3 gün boyunca sadece transamin verildi ve komplikasyonsuz olarak taburcu edildi..Cerrahi olarak Giyotin usulü sirkümsizyon tekniği kullanıldı. Bipolar koterle kanama kontrolü yapıldı ve absorbable sutür ile sutüre edildi. Kanama kontrolü için fibrin glue kullanılmadı. Sargı yapılmadı.

**Bulgular ve Sonuç:** Daha önce major cerrahi olarak kabul edilen sünnet operasyonu günümüzde minor olarak kabul edilmekte. Ülkemizde yaygın olarak İzmir Protokolü ve DHF protokolü uygulanmakta. Biz hastamızda yakın zamanda ülkemizde kullanıma giren uzatılmış yarı ömürlü faktör 8 preperatı ile tek dozla sünnet işlemini gerçekleştirdik. Bugüne kadar kullanılan protokollerin aksine çok daha az faktör uygulaması maaliyet yönünden ve hasta konforu açısından önemliydi. Proflaksi gününün ertesinde yapmış olamasaydık belki ek doz ihtiyacımız olabilirdi. Faktör düzeyini işlem süresince takip etmedik öncesinde yaptığımız tetkiklerden bir öngörümüz vardı, sadece bir kez APTT baktık, uzamıştı ama ek doz faktör yapmadık. Rutin öneriler arasında olan fibrin glue kullanmadık ve transaminini bir gün önce başlamadık, operasyon günü başladık.

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili, sünnet, cerrahi

## Hemofilik Artropatide Rifampisin ile Kimyasal Sinovektomi: Ege Hemofili Eklem Konseyi Deneyimi

Mehmet Can Uğur<sup>1</sup>, Semih Aydoğdu<sup>2</sup>, Berk Yılmaz<sup>2</sup>, Yasemin Işık Balcı<sup>3</sup>, Kaan Kavaklı<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Giriş:Hemofilik artropati tedavisinde radyoaktif ajanların erişebilirliği ve yüksek maliyetiyle ilgili sorunlar, gelişmekte olan ülkelerde bu ajanların kullanımını engellemektedir. Bu nedenle Venezuela, İran, Suriye ve Güney Kore gibi gelişmekte olan ülkelerde kolay ulaşılabilir ve ucuz bir ilaç olan Rifampisin ile kimyasal sinovektomi tercih edilmektedir. Rifampisin, proteolitik ve antifibrinolitik etkileri nedeniyle fibrozis ve skleroza neden olmaktadır. Ülkemizde radyoizotop sinovektomi için gereken radyoaktif ajanlarının temin edilememesi nedeniyle Rifampisin önemli bir seçenek olma potansiyeline sahiptir.Amaç:Bu tedavi protokolü ile hemofilik artropati ve sinovit tedavisinde Rifampisin ile bir seçenek sağlanması amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Ege Hemofili Konseyi'nde radyoizotop sinovektomiye karar verilmiş ancak izotop materyali elde edilemeyen, en az 6 aylık sekonder profilaksiye rağmen hedef eklemi devam eden ve tedavi onam formunu imzalayan hastalar dahil edildi. Hastalara enjeksiyon öncesinde profilaktik faktör replasmanı uygulandı. Lokal anestezi topikal klordetil ile sağlandıktan sonra dirsek eklemleri için Rifampisin 3 ml amp 250 mg (3-5 ml Lidokain ile) 2 haftalık periyodlarla toplam 4 doz uygulandı.

**Bulgular ve Sonuç:** Bulgular: Bir inhibitör negatif ağır hemofili A, 1 Tip-3 von willebrand hastası ve 1 inhibitör pozitif Hemofili A hastasının dirsek eklemlerine Rifampisin ile kimyasal sinovektomi uygulandı. Hastaların demografik ve klinik bilgileri Tablo-1'de, Rifampisin tedavi sonuçları Tablo-2'de gösterilmiştir.Sonuç:Rifampisin ile kimyasal sinovektomi, eklem hareketlerini ve skorlarını düzeltmede yetersiz olmakla birlikte tekrarlayan kanamaları önlemekte etkin bir tedavi seçeneğidir.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik bilgileri

| Hasta No | Yaş | Cinsiyet | Tanı       | Inhibitör | Hedef Eklem | Kanama sayısı/yıl | HJHS (Tek eklem) | VAS skoru |
|----------|-----|----------|------------|-----------|-------------|-------------------|------------------|-----------|
| 1        | 41  | E        | Hemofili A | Negatif   | Sağ dirsek  | 30                | 9                | 60%       |
| 2        | 31  | K        | vWH Tip-3  | Negatif   | Sol dirsek  | 4                 | 3                | 70%       |
| 3        | 18  | E        | Hemofili A | Pozitif   | Sağ dirsek  | 60                | 12               | 50%       |

Tablo 2: Rifampisin tedavi sonuçları

| Hasta No | Enjeksiyon sayısı | Takip süresi (Ay) | Kanama sayısı | HJHS | Tedavi sonrası VAS | Yan etki    |
|----------|-------------------|-------------------|---------------|------|--------------------|-------------|
| 1        | 4                 | 18                | 2             | 7    | 90%                | Ağrı, ikter |
| 2        | 4                 | 3                 | 1             | 3    | 90%                | Ağrı        |
| 3        | 2                 | Devam ediyor      | 5             | 12   | 50%                | Ağrı        |

**Anahtar Kelimeler:** Hemofili, Rifampisin, Sinovektomi

# INDEX

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Ahmet Faik Öner.....          | 145  |
| Ahmet Muzaffer Demir.....     | 104, 109   |
| Ahmet Topuzoğlu.....          | 128  |
| Ali Duru.....                 | 40   |
| Alok Srivastava.....          | 84, 119  |
| Alper Özcan.....              | 141  |
| Alphan Küpesiz.....           | 145  |
| Arife Kutlu.....              | 64   |
| Arzu Çırpan Kantarcıoğlu..... | 100  |
| Ayşe Şimşek.....              | 145, 147   |
| Ayşegül Hanikoğlu.....        | 75   |
| Ayşegül Ünüvar.....           | 124  |
| Başak Koç Şenol.....          | 15, 52, 75, 79, 81, 87, 104, 109, 116,121, 142, 143, 145   |
| Berk Yılmaz.....              | 148  |
| Betül Gedik Tarhan.....       | 129  |
| Buğra Tunçer.....             | 142  |
| Buse Günyel.....              | 124  |
| Bülent Antmen.....            | 79, 87, 104, 109, 145                                      |
| Bülent Zülfikar.....          | 72, 75, 79, 81, 87, 104, 109, 116, 119, 121, 142, 143, 145 |
| Büşra Aysu Delibaş.....       | 128  |
| Can Artuç.....                | 128  |
| Can Balkan.....               | 87, 145  |
| Canan Albayrak.....           | 13, 104, 109, 131, 145                                     |
| Caner Dadak.....              | 128  |
| Cem Doğan.....                | 48   |
| Cem Karadağ.....              | 26   |
| Chuanwu Zhang.....            | 119  |
| Chur-Woo You.....             | 119  |
| Cihan Önder.....              | 79, 136  |
| Cléa Percier.....             | 138  |
| Davut Albayrak.....           | 131  |

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| Defne Ay Tuncel.....          | 62           |
| Deniz Koçak Göl.....          | 141          |
| Deniz Yılmaz Karapınar.....   | 136          |
| Dilek Anuk.....               | 143          |
| Ebru Yılmaz.....              | 141          |
| Ece Çınar.....                | 57           |
| Ekrem Ünal.....               | 141          |
| Ela Tarakçı.....              | 72           |
| Elçil Kaya Biçer.....         | 18           |
| Elif Delen.....               | 75           |
| Elif Güler Kazancı.....       | 49           |
| Elmira Gadimova.....          | 118, 123     |
| Emine Türkkkan.....           | 41           |
| Emine Zengin.....             | 145          |
| Fahri Şahin.....              | 87, 104, 109 |
| Fatih Aydın.....              | 121          |
| Fatma Bali.....               | 54           |
| Fatma Burcu Doğanç.....       | 128          |
| Fatma Sargın Altıntaş.....    | 89           |
| Flora Peyvandi.....           | 119          |
| Funda Erkasar.....            | 135          |
| Funda Küpesiz.....            | 145          |
| Giancarlo Castaman.....       | 138          |
| Gili Kenet.....               | 119          |
| Giyas Huseynov.....           | 118, 123     |
| Gökçe Leblebici.....          | 72           |
| Gunel Alizada.....            | 118, 123     |
| Guy Young.....                | 119          |
| Gülbahar Keskin.....          | 93           |
| Gülsüm Ak.....                | 129, 132     |
| Güven Günver.....             | 121          |
| Haluk Zülfikar.....           | 143          |
| Hamide Nur Çevik Özdemir..... | 98, 101, 103 |
| Hayriye Başer.....            | 66           |
| Hikmet İbrahimli.....         | 118, 123     |
| Huyen Tran.....               | 119          |
| Hüseyin Avni Solğun.....      | 133          |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Hüseyin Tokgöz.....         | 145                                      |
| Irmak Gümüştaş Erdoğan..... | 43, 81, 143                              |
| İlgen Şaşmaz.....           | 79, 87, 145                              |
| İlknur Bingül.....          | 75                                       |
| İpek Tamsel.....            | 36, 72                                   |
| İpek Yeldan.....            | 72                                       |
| Jing Sun.....               | 119                                      |
| Kaan Kavaklı.....           | 79, 87, 92, 101, 104, 109, 136, 145, 148 |
| Kamuran Karaman.....        | 104, 109, 145                            |
| Laurel A. Menapace.....     | 84, 119                                  |
| Marek Demissie.....         | 84, 119                                  |
| Margaret V. Ragni.....      | 84                                       |
| Marja Puurunen.....         | 84, 119                                  |
| Mehmet Akif Karan.....      | 46                                       |
| Mehmet Altıntaş.....        | 89                                       |
| Mehmet Can Uğur.....        | 19, 92, 101, 148                         |
| Mehmet Çetinkol.....        | 53                                       |
| Mehmet Orhan Ayyıldız.....  | 104, 109                                 |
| Mehmet Sönmez.....          | 104, 109                                 |
| Mehpara Kazimova.....       | 118, 123                                 |
| Melike Sezgin Evim.....     | 89, 100                                  |
| Melike Tekinel.....         | 81, 143                                  |
| Ming-Ching Shen.....        | 119                                      |
| Muhlis Cem Ar.....          | 11, 104, 105                             |
| Murat Dursun.....           | 44                                       |
| Musa Karakükcü.....         | 104, 109, 141                            |
| Mustafa Mert Açıkgöz.....   | 129                                      |
| Mustafa Özay.....           | 133                                      |
| Natella Yusifova.....       | 118, 123                                 |
| Nathan Ball.....            | 138                                      |
| Nihal Karadaş.....          | 79, 84, 87                               |
| Nurettin Okur.....          | 145                                      |
| Nurten Sülü.....            | 65                                       |
| Oğuz Temizel.....           | 132                                      |
| Özlem Tüfekçi.....          | 145                                      |
| Pencho Georgiev.....        | 84                                       |
| Raziye Işım.....            | 101                                      |

|                              |                      |
|------------------------------|----------------------|
| Robert Klamroth.....         | 119                  |
| Ruçhan zdemir.....          | 101                  |
| Savita Rangarajan.....       | 119                  |
| Seda Ardahan Sevgili.....    | 60, 98, 101, 103     |
| Seda Kılıç Erciyas.....      | 142                  |
| Selin Aytaç.....             | 104, 109             |
| Selmin enol.....            | 98, 101, 103         |
| Sema Genç.....               | 75                   |
| Sema Ovalı.....              | 37, 75               |
| Semih Aydoğdu.....           | 148                  |
| Serap Karaman.....           | 38, 124              |
| Serok Devrim Aydoğan.....    | 71                   |
| Shauna Andersson.....        | 84                   |
| Sibel Akpınar Tekgündüz..... | 52                   |
| Simten Malhan.....           | 23                   |
| Sinan Akbayram.....          | 145                  |
| Steven W. Pipe.....          | 84, 119              |
| Tadashi Matsushita.....      | 119                  |
| Toshko Lissitchkov.....      | 84                   |
| Tuğçe Poyraz İleyen.....    | 35, 72               |
| Vahap Okan.....              | 50, 79, 87, 104, 109 |
| Veysel Gk.....              | 141, 145             |
| Vctor Jiménez-Yuste.....    | 138                  |
| Volkan Albayrak.....         | 128                  |
| Yalçın Kaya.....             | 67                   |
| Yasemin Işık Balcı.....      | 148                  |
| Yeeren Saylan.....          | 71                   |
| Yeim nleri.....         | 75                   |
| Yunus Emre Ozen.....         | 128                  |
| Yuqian Shen.....             | 84                   |
| Yusuf Can Danga.....         | 57                   |
| Yusuf Ziya Aral.....         | 27                   |
| Zafer Bıakı.....           | 145                  |
| Zeynep Afra Akbıyık Az.....  | 132                  |
| Zhiying Qiu.....             | 84                   |
| Zhre Kaya.....              | 104, 109             |



# 21.

INTERNATIONAL  
HEMOPHILIA CONGRESS  
OF TÜRKİYE

# CONTACT

## SCIENTIFIC SECRETARIATS



**Turkey Haemophilia Association**  
**Address:** Hocapaşa Mah. Ebusuud  
Cad. No: 33 Sirkeci – Fatih / İstanbul  
**Tel:** 0212 526 0 843, 0212 526 2 843  
**Fax:** 0212 532 11 03  
**Web:** [www.turkhemoder.org](http://www.turkhemoder.org)  
**E-mail:** [info@turkhemoder.org](mailto:info@turkhemoder.org)



**Federation of Haemophilia Associations**  
**Address:** Yükseliş – Nova Sitesi Kazım Dirik Mah.  
185. Sok No: 1 Kat:3 Daire: 51 Bornova / İzmir  
**Tel:** 0232 348 57 50  
**Fax:** 0232 388 99 00  
**Web:** [www.hemofilifederasyonu.org](http://www.hemofilifederasyonu.org)  
**E-mail:** [info@hemofilifederasyonu.org](mailto:info@hemofilifederasyonu.org)

## ORGANISATION SECRETARIAT



**Momentos Event**  
**Address:** Hkozyatağı Mah. Çardak Sok. Şaşmaz Sitesi  
B2 Blok No:4 D:10 Kadıköy/İstanbul  
**Tel:** 0216 766 18 70  
**Web:** [www.momentosevent.com](http://www.momentosevent.com)  
**E-mail:** [salih@momentosevent.com](mailto:salih@momentosevent.com)